

Р. Д. Мяткин

МИКРОБИОЛОГИЯ

МЕДИЦИНА 1966

576 Д
п 99

К. Д. Пяткин

МИКРОБИОЛОГИЯ

ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ,
ПЕРЕРАБОТАННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ

Допущено Отделом медицинских учебных заведений
и кадров Министерства здравоохранения ~~СССР~~ в ка-
честве учебника для студентов медицинских инсти-
тутов

3842

БИБЛИОТЕКА
ТРОИЦКОГО
ГОСЛЕДИНСТИТУТА

ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
МОСКВА—1965

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Второе издание учебника микробиологии переработано в соответствии с постановлением ЦК КПСС и Совета Министров СССР «О мерах по дальнейшему развитию биологической науки и укреплению ее связи с практикой». Согласно учебной программе 1963 г., в книгу внесены новые данные по ряду разделов, особенно вирусологии и генетике. В ходе рецензирования рукописи и учебника первого издания устранены выявленные недостатки, в значительной степени упорядочены вопросы номенклатуры. Все названия микроорганизмов даны по международной классификации. Уменьшено число рисунков за счет устранения дублирования их в практическом руководстве. В специальной части расширены разделы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. Дополнены таблицы, иллюстрирующие дифференциальные признаки патогенных и непатогенных видов микробов.

Автор выражает глубокую благодарность за ценные указания, сделанные в ходе подготовки учебника к изданию, члену-корреспонденту АМН СССР проф. В. С. Деркачу, профессорам Г. П. Калине, С. М. Минервину, П. Н. Кашкину, Г. Н. Чистовичу, В. С. Киктенко, А. Ф. Панину, Т. И. Ивановой, Т. А. Лобовой, Я. К. Гиммельфарбу, Н. И. Зацепину, доценту Л. Р. Коломойцеву, преподавателям и научным сотрудникам, призвавшим свои критические замечания по поводу «Лекций» и учебника первого издания.

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ МИКРОБИОЛОГИИ

Микробиология (от греческих слов *mikros* — малый, *bios* — жизнь и *logos* — учение) — наука о мельчайших, не видимых невооруженным глазом организмах, названных микробами. Являясь одной из отраслей общей биологии, микробиология изучает закономерности жизни и развития микроорганизмов в единстве с условиями среды их обитания, а также те изменения, которые они вызывают 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 дифференцировалась на общую, сельскохозяйственную, промышленную, 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 существах, способных вызывать инфекционные болезни у человека; микологию — раздел о болезнетворных для человека грибах; протозоологию — объектами изучения которой являются патогенные одноклеточные животные организмы.

В связи с освоением космоса возникла космическая микробиология, изучающая вопросы биологической эффективности космической радиации, а также проблему жизни в космосе и на других планетах.

Микробиология как самостоятельная наука располагает особыми методами исследования, которые позволяют разрешать 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 не известные дотоле механизмы взаимоотношений их с внешней средой.

В дореволюционной России микробиологической подготовке врачей не уделяли должного внимания. Отдельные лаборатории, организованные по инициативе прогрессивных деятелей отечественной науки, не были в состоянии обеспечить подготовку врачебных 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 же 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. В настоящее время в СССР имеется более 80 кафедр медицинской микробиологии, свыше 50 институтов вакцин и сывороток, институтов вирусологии, эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Многие из них являются научными центрами с мировой известностью.

В Советском Союзе создана огромная сеть санитарно-эпидемиологических станций, бактериологических, вирусологических и специализированных лабораторий (противочумные, противобруцеллезные, противотулярийные 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.

Советская медицинская микробиология поставлена на службу народу. Она имеет своей целью глубокое изучение патогенных микробов, взаимоотношение их с организмом человека в определенных условиях природной и социальной среды, разработку новых, более эффективных биологических лечебных и профилактических препаратов, принимает активное участие в осуществлении такой важной проблемы, какой является предупреждение и ликвидация инфекционных болезней.

В результате победы социализма в нашей стране, постоянной заботы Коммунистической партии и Советского правительства о здоровье трудящихся советское здравоохранение добилось выдающихся успехов. В СССР ликвидированы оспа, холера, чума, эпидемический возвратный и сыпной тиф, дракункулез (ришта), мягкий шанкр, малярия, москитная лихорадка, сап, в ряде областей страны снизилась до единичных случаев заболеваемость брюшным тифом, бруцеллезом, дифтерией, полиомиелитом, сибирской язвой и др.

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК РАЗВИТИЯ МИКРОБИОЛОГИИ

Задолго до открытия микроорганизмов человечеству 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 Гиппократ (460—377 гг. до н. э.), Лукреция (95—55 гг. до н. э.), Галена (131—211 гг. н. э.) и других крупнейших ученых того периода высказана гипотеза о живой природе (*contagium vivum*) заразных болезней.

Народы Азии имели определенные представления о заразности некоторых заболеваний и проводили изоляцию больных лепрой. Ибн-Сина (Авиценна, 980—1037 гг. н. э.) считал, что причиной возникновения заразных болезней являются не видимые простым глазом мельчайшие живые существа, передающиеся через воду и воздух.

Эпоха феодализма характеризовалась слабым развитием производительных сил, низким уровнем сельскохозяйственной техники, спецификой мелкого городского ремесла и гнетом церкви, гасившей проблески научной мысли. В продолжение всего средневековья в Европе свирепствовали эпидемические болезни — лепра (проказа), 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. Богословы, ссылаясь на «отцов церкви», авторитет которых считался непогрешимым, требовали безусловного признания своих нелепых измышлений о явлениях природы. Лишь с колоссальными трудностями и самоотвержением, подвергаясь гонениям со стороны церкви, передовые умы того времени шаг за шагом пробивали дорогу науке, основанной на опыте.

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

С развитием физики, химии и медицины в эпоху Возрождения и в период промышленной 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 дотоле таинственный мир мельчайших организмов.

В 1590 г. шлифовальщики стекол Ганс и Захарий Янсены сконструировали прибор из увеличительных стекол, 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 (А. Левенгук, 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». А. Левенгук не только бесспорно 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 живейший интерес у многих ученых и послужили толчком к изучению микромира, но тем не менее еще долгое время ученые не могли использовать этих замечательных исследований для выяснения причин брожения, гниения и инфекционных болезней. Прошло более 150 лет, прежде чем были успешно завершены поиски возбудителей заразных заболеваний.

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, он 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.



Л. Пастер (1822—1895).

В 1798 г. английский врач Э. Дженнер (1749—1823) опубликовал свои замечательные 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 (см. стр. 386).

Расцвет микробиологической науки во второй половине XIX века

С развитием промышленного капитализма, обусловившего бурный рост естествознания и технических наук, микробиология вступила на путь быстрого подъема. 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 природу заразных болезней поймет тот,

кто объяснит природу брожения. Л. Пастер доказал микробную природу алкогольного (1860), молочнокислого и маслянокислого (1861) брожения, установил новый (анаэробный) тип дыхания у некоторых микробов. Им было выяснено, что и гниение вызывается деятельностью определенных видов микроорганизмов.

Большое значение имеют работы Л. Пастера о болезнях вина и пива, шелковичных червей (пембрина) и мерах борьбы с ними. Полученные им данные легли в основу развития промышленной микробиологии. Исследования Л. Пастера о возбудителях куриной холеры, сибирской язвы, бешенства положили начало применению предохранительных прививок.

Л. Пастер в своих исследованиях не обошел вопроса 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 исследований, обеспечивающую предохранение питательных сред от попадания в них микробов. Он доказал, что самопроизвольного зарождения живых существ не происходит. Однако необходимо отметить, что отрицание Л. Пастером возможности самозарождения микробов на данном этапе развития нашей планеты ни в какой мере не противоречит зарождению 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. Листер ввел в хирургию принцип антисептики (обеззараживание ран химическими дезинфицирующими веществами).



Р. Кох (1843—1910).

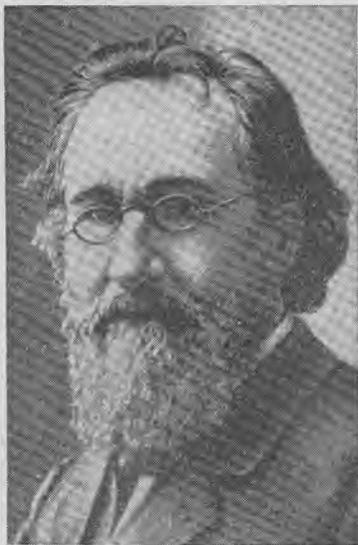
Усовершенствование методов исследования микроорганизмов и дальнейшее развитие микробиологии

Большое значение в прогрессе медицинской микробиологии имели открытия немецкого ученого Р. Коха (1843—1910), который обогатил микробиологию 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. 339).

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

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.



И. И. Мечников (1845—1916).

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 защищали 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 уделил выяснению причин преждевременного старения и борьбе за долголетие человека. Им были заложены основы учения об антагонизме микробов, впоследствии использованного в деле получения антибиотиков. Совместно с французским микробиологом Э. Ру И. И. Мечников в 1903 г. разработал метод воспроизведения экспериментального сифилиса. Он изучал также туберкулез, природу злокачественных опухолей 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 своей жизни, он работал в Париже в Институте Пастера. О творческой активности ученого красноречиво говорит перечень выполненных им работ, содержащий 322 названия.

И. И. Мечников являлся ярким выразителем русской научной мысли, ученым-патриотом, неустанно борющимся за приоритет отечественной науки. Находясь в Париже, он оставался русским подданным и часто приезжал в Россию с научными целями, всячески содействовал развитию отечественной науки. И. И. Мечниковым была создана большая школа отечественных микробиологов (Г. Н. Габричевский, А. М. Безредка, П. В. Циклинская, И. Г. Савченко, Л. А. Тарасевич, Н. Ф. Гамалея, Д. К. Заболотный, Н. Я. и Ф. Я. Чистовичи и многие другие).

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 сыворотки крови, вырабатываемые специальными клетками под влиянием микробов и их ядов (П. Эрлих, Р. Пфейффер, 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. Китазато 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 мнений, разделившая ученых на два 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 заболеваний. Благодаря широкой дискуссии было установлено, что невосприимчивость к инфекционным заболеваниям зависит как от клеточного, так и от гуморального иммунитета.

В продвижении вперед медицинской микробиологии большие заслуги принадлежат ученым, открывшим возбудителей ряда инфекционных заболеваний (табл. 1).

В XX веке сделаны весьма важные исследования в области специфической профилактики инфекционных заболеваний. В 1924—1925 гг. Г. Рамон разработал метод изготовления анатоксинов (обезвреженных формалином и теплом токсинов), с помощью которых стали успешно проводиться прививки против дифтерии и столбняка. Были получены вакцинные препараты из живых, но ослабленных возбудителей против туберкулеза (А. Кальметт и Ш. Герен, 1919), чумы (Г. Жирар и Ж. Робик, 1931), желтой лихорадки (М. Тейлер, 1936), туляремии (Н. А. Гайский, 1939), полиомиелита (А. Сэбин, 1954—1958) и ряд других вакцин.

Высокой оценки заслуживают работы, позволившие внедрить в практику сальварсан (П. Эрлих), бактериофаги (Ф. д'Эрелль), сульфаниламиды

Даты открытий возбудителей важнейших инфекционных заболеваний

Годы	Авторы	Название микроорганизма
1839	И. Шенлейн	Возбудитель фавуса
1843	Д. Груби	Возбудитель трихофитии
1849—1854	А. Поллендер, К. Давен, Ф. А. Брауэлл	Бациллы сибирской язвы
1859	Д. Ф. Лямбль	Лямблии
1863—1873	О. Обермейер	Боррелии возвратного тифа
1873—1874	А. Ганзен	Микобактерии лепры
1874—1885	Т. Бильрот, Л. Пастер, О. Огстон, Ф. Фелейзен, Ф. Розенбах, Ш. Шамберлан, А. Вейксельбаум	Патогенные стрептококки
1875	Ф. А. Леш	Возбудитель амебиоза
1877—1916	Л. Пастер, Ж. Жубер, Р. Кох, Г. Неттал, Ф. Нови, М. В. Вейнберг, К. Сеген	Клостридии газовой анаэробной инфекции
1878—1884	Р. Кох, Л. Пастер, А. Огстон, Ф. Розенбах	Патогенные стафилококки
1879	А. Нейссер	Гонококки
1880	К. Эберт, Г. Гаффки	Салмонеллы брюшного тифа
1880	А. Лаверан	Плазмодии малярии
1882	Р. Кох	Микобактерии туберкулеза
1882	С. Фриш, Н. Волкович	Возбудитель риносклеромы
1882	Ф. Леффлер, Х. Шютц	Возбудитель сапа
1883	Р. Кох	Холерный вибрион
1883—1884	Э. Клебс, Ф. Леффлер	Коринебактерии дифтерии
1884	Ф. Розенбах	Возбудитель эризипелоида
1884	А. Николайер	Клостридии столбняка
1885	Т. Эшерих	Кишечная палочка
1885—1898	Д. Салмон, А. Гертнер, К. Кенше, Ж. Нобель	Возбудители салмонеллезов—пищевых токсикоинфекций
1885	А. Френкель	Возбудитель крупозной пневмонии
1885—1899	П. Феррари, О. В. Петерсен, А. Дюкрей, П. Унна	Палочка мягкого шанкра
1886—1914	Д. Брюс, Б. Банг, Ж. Траум	Бруцеллы
1887	А. Вейксельбаум	Менингококк
1887	К. Гарц	Возбудитель актиномикоза
1888	К. Фридлендер	Палочка пневмонии
1888	В. Картер	Возбудитель содоку (болезни укуса крыс)
1891—1892	М. И. Афанасьев, Р. Пфейффер	Палочка инфлюэнцы
1891—1898	А. В. Григорьев, К. Шига,	Бактерии дизентерии
1900—1917	С. Флекснер, К. Зонне, К. Шмитц, М. И. Штутцер	Бактерии дизентерии
1892	Д. И. Ивановский	Вирус мозаичной болезни табака
1892—1906	Г. Гварниери, Э. Пашен	Вирус натуральной оспы
1893	Р. Аббель	Палочка озены
1894	А. Иерсен	Пастереллы чумы
1896	Ш. Ашар, Р. Бансод, Г. Шоттмюллер, А. Брион	Салмонеллы паратифов А и В
1896	Э. ван Эрменгем	Клостридии ботулизма
1897	Ф. Леффлер, П. Фрош	Вирус ящура
1898—1903	Б. Бабеш, А. Негри	Внутриклеточные включения при бешенстве (тельца Бабеша—Негри)
1898—1903	П. Ф. Боровский, У. Лейшман	Лейшмании
1901	У. Рид	Вирус желтой лихорадки
1902	Дж. Даттон, Ж. Стивенс	Возбудитель сонной болезни
1904—1913	Р. Росс, Е. П. Джунковский	Боррелии клещевого возвратного тифа
1905	Ф. Шаудин, Э. Гофман	Трепонема сифилиса
1906	Ж. Борде и О. Жангу	Палочка коклюша
1908	Ш. Николль, Л. Мансо	Токсоплазмы

Годы	Авторы	Название микроорганизма
1908—1909	К. Ландштейнер и Э. Поппер	Вирус полиомиелита
1910—1916	Г. Риккетс, С. Провачек	Риккетсии сыпного тифа
1911—1917	Арагао, Э. Пашен	Вирус ветряной оспы
1912	Г. Мак Кой и Ш. Чепин	Возбудитель туляремии
1912	А. Уайтмор, К. Кришнасвами	Возбудитель мелиоидоза
1914—1915	Р. Инадо и У. Идо	Возбудитель желтушного лептоспироза
1915—1917	Э. Творт, Ф. д'Эрель	Бактериофаги
1926	Э. Маррей	Листерии
1933	У. Смит, К. Эндрюс 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. Левкович	Вирус клещевого энцефалита
1938	Х. Плотц	Вирус кори
1940—1946	А. А. Смородинцев, М. П. Чумаков	Вирусы геморрагических лихорадок
1942—1962	Г. Финдли, Ф. Мак Калум, У. Райтсел	Вирус эпидемического гепатита
1944	М. Итон и др.	Возбудитель атипичной пневмонии
1948—1956	Г. Долдорф, Г. Сиклес, Дж. Эндерс, Дж. Мельник и др.	Вирусы Коксаки и ЕСНО
1953	У. Роу и др.	Аденовирусы
1957	С. Стюарт, Б. Эдди	Вирус полиомы

(Г. Домагк и др.), пенициллин (А. Флеминг, Э. Чейн, Х. Флори), стрептомицин (С. Ваксман, А. Шатц, Э. Буги) и другие антибиотики, благодаря применению которых современная медицина достигла больших успехов в лечении больных инфекционными болезнями.

Новым этапом в микробиологии следует считать развитие за последнее десятилетие 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.

На развитие медицинской микробиологии огромное влияние оказали труды Ч. Дарвина, И. В. Мичурина, И. П. Павлова, определившие дальнейший прогресс биологических и медицинских наук.

Успехи микробиологии содействовали расцвету учения об инфекционных болезнях, эпидемиологии, вирусологии, иммунологии, хирургии, гигиены и др. Можно без преувеличения сказать, что в настоящее время нет ни одной медицинской дисциплины, прогрессу которой не способствовало бы развитие микробиологии.

ИСТОРИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МИКРОБИОЛОГИИ

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 (Дельфте), он пригласил к себе А. Левенгука, который ознакомил его с микроскопом, показал ему движение крови в капиллярах и продемонстрировал ряд микроскопических объектов.

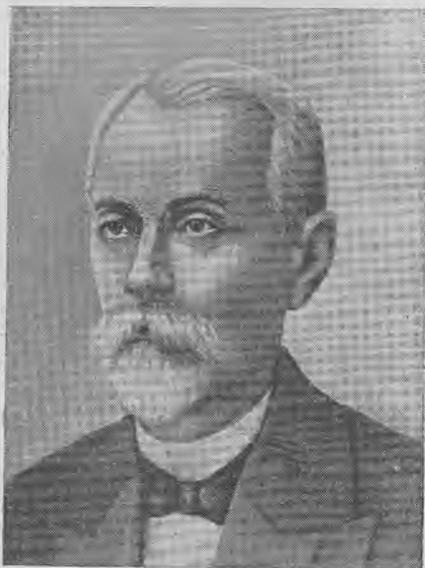
В мастерских при Российской академии наук стали изготавливать ахроматические микроскопы, с помощью которых отечественные ученые исследовали мир мельчайших организмов.

Расцвет отечественного естествознания во многом обязан М. В. Ломоносову (1711—1765), который первым в нашей стране для изучения вопросов минералогии и химии использовал микроскоп.

Развитие микробиологии в России связано с именами замечательного врача и ученого Д. С. Самойловича (см. стр. 8), а также выдающегося биолога-экспериментатора, врача-микробиолога М. М. Тереховского (1740—1796), деятельность которых протекала во второй половине XVIII века.

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

Большой вклад внес в микробиологию современник Л. Пастера и И. И. Мечникова Л. С. Ценковский (1822—1887), который в своих исследованиях доказал связь между растительным и животным миром. Он первым указал на сходство бактерий с микроскопическими синезелеными водорослями. В 1883 г. Л. С. Ценковский получил высокоэффективную, устойчивую и безвредную вакцину, которая в течение более 60 лет использовалась в нашей стране для профилактики сибирской



Д. И. Ивановский (1864—1920).

язвы среди сельскохозяйственных животных. Л. С. Ценковский установил, что образование сахарного клека происходит под влиянием определенных бактерий (*Leuconostoc 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 (см. стр. 90). Им совместно с М. Бейеринком были выявлены азотфиксирующие бактерии.

Большую роль сыграли отечественные ученые в развитии медицинской протозоологии. Ф. А. Лещ (1840—1903) обнаружил в 1875 г. в испражнениях больного дизентерией *Entamoeba histolytica*.

В 1898 г. П. Ф. Боровский (1863—1932) открыл возбудителя кожного лейшманиоза (см. стр. 423).

Отечественной наукой заложено начало изучения нового раздела биологии — учения о вирусах, основоположником которого является Д. И. Ивановский (1864—1920).

В 1892 г., работая в Никитском ботаническом саду по изучению мозаичной болезни табака, причинявшей огромный урон табачным плантациям, Д. И. Ивановский установил, что эта болезнь, распространенная в Крыму

и на Кавказе, вызывается особым мельчайшим микробом — вирусом, который обладает высокой заразительностью и строго выраженной специфичностью действия. Открытие Д. И. Ивановского показало, что наряду с клеточными формами существуют организмы, не видимые в обычные световые микроскопы, проходящие через мелкопористые фильтры и лишенные клеточной структуры.

Спустя 6 лет после открытия Д. И. Ивановского голландский ученый М. Бейеринк подтвердил данные, полученные русским ученым. Благодаря замечательным исследованиям Д. И. Ивановского Ф. Леффлер и П. Фрош в 1897 г. установили вирусную этиологию ящура, а в дальнейшем были открыты и изучены возбудители многих вирусных заболеваний человека, животных и растений.

В 1886 г. современник Л. Пастера и ближайший сотрудник И. И. Мечникова Н. Ф. Гамалея (1859—1949) высказал мысль, что чуме рогатого скота вызывает вирус. В 1898 г. он 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 отечественной 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 эпидемических болезней и способов борьбы с ними.

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

Исключительный героизм проявили И. А. Деминский, М. А. Лебедева, В. И. Турчинович-Вишникевич, И. В. Мамонтов, М. Ф. Шрайбер, А. Л. Берлин и др., которые заразились во время работы по исследованию проблемы борьбы с чумой и погибли от этой инфекции.

Г. Н. Минх и О. О. Мочутковский в опытах на самих себе установили заразность возвратного и сыпного тифа и пришли к правильному заключению, что эти болезни должны передаваться кровососущими насекомыми.

Основателю московской микробиологической школы Г. Н. Габричевскому (1860—1907) принадлежат труды по изучению скарлатины, дифтерии, чумы, спирохетозных инфекций. Он организовал в Москве произ-



Н. Ф. Гамалея (1859—1949).

водство противодифтерийной сыворотки и первый в мире получил противоскарлатинозную вакцину.

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; В. К. Высокович, который доказал активное участие в защитных реакциях организма клеток соединительной ткани; 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 иммунитета при сибирской язве, холере и возвратном тифе, получивший противоскарлатинозную сыворотку, 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.

Микробиология в СССР

Великая Октябрьская социалистическая революция открыла перед наукой в нашей стране неограниченные возможности развития.

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, широкому внедрению прививок в нашей стране в 1926 г. была ликвидирована холера.

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; получены вакцины против туляремии, эпидемического паротита, кори, гриппа, введены в практику новые лечебные препараты, методы лабораторных исследований и сделан ряд других открытий, обогативших отечественную и мировую микробиологию. Имена отечественных и советских ученых, внесших определенный вклад в микробиологию, указаны в соответствующих разделах учебника.

3842

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ

ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

БИБЛИОТЕКА
Термезского
госпединститута

КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ МИКРОБОВ

Микроорганизмы являются древнейшими представителями живых существ на Земле. Их возникновение относится к периоду около 570 миллионов лет тому назад. Проблема происхождения и эволюции микроорганизмов чрезвычайно сложна. Одни исследователи полагали, что микробы являются первичными живыми существами. По мнению других, микробам предшествовали неклеточные формы организмов (архебионты, фотобионты, протобионты и др.). В настоящее время считают, что развитие организмов происходило в следующем направлении: вирусы, содержащие РНК, вирусы, содержащие 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. 131—132).

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

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

Крупнейший шведский естествоиспытатель К. Линней, никогда не работавший с микроскопом, не смог разобраться в мире многочисленных и разнообразных по форме микроорганизмов и соединил всех микробов в один общий род, дав ему оригинальное название «Хаос».

Первые попытки систематизировать микроорганизмы были построены исключительно на морфологических признаках. Датский натуралист О. Мюллер (1786) подразделил бактерии на два рода — *Mopas* и *Vibrio*.

Русский зоолог А. Л. Ловецкий, изучая различные организмы, в 1827 г. установил три рода микробов: бациллы, вибрионы, протей и описал ряд других бактерий.

В 1838 г. немецкий ученый Х. Эренберг подразделил микроорганизмы на бактерии, вибрионы, спириллы и спирохеты.

Немецкий ботаник Ф. Кон в 1854 г. отнес все бактерии к растениям, а в 1871 г. дополнил систематику микробов родами микрококков, бактерий, бацилл, вибрионов, спирилл и спирохет.

Основоположник русской микробиологии Л. С. Ценковский указал в 1856 г. на сходство бактерий с синезелеными водорослями и тем самым научно обосновал классификацию микроорганизмов с учетом эволюции их.

Немецкий ботаник К. Негели в 1857 г. объединил все бактерии в особую группу растительных микроорганизмов — класс *Schizomycetes*.

В морфологический период развития микробиологии в исследованиях господствовал односторонний (описательный) подход: микробы изучались без учета их эволюции, изменчивости в связи с условиями внешней среды, вследствие чего данные 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 их. Однако этот вопрос до сего времени полностью не разрешен.

К. Леман и Р. Нейман в 1896 г. положили начало созданию научно обоснованной классификации микробов, согласно которой все микроорганизмы были подразделены на три семейства: *Coccaceae*, *Bacteriaceae*, *Spirillaceae*. В последующем эта классификация претерпела существенные изменения и была в значительной степени дополнена, однако она и в измененном виде не могла удовлетворять микробиологов и постепенно уступала место более совершенным и современным классификациям (Д. Берджи, Н. А. Красильников, В. Д. Штибен и И. К. Бабич 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 отбора; в) приспособленных к определенной среде обитания; г) обладающих сходным обменом веществ, характером межвидовых отношений, д) близких между собой по морфологическим, физиологическим признакам и генетическому аппарату. Для патогенных видов бактерий учитывают также способность вызывать образование в организме животных и человека определенных защитных веществ антител (см. стр. 163).

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 для обозначения видов принята двойная (бинарная) 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*, бацилла сибирской язвы — *Bacillus anthracis*, коринебактерия дифтерии — *Corynebacterium diphtheriae*, микобактерия туберкулеза — *Mycobacterium tuberculosis*, клостридии столбняка — *Clostridium tetani* и т. д.

Если имеется сомнение в том, что данный признак, определяющий изучаемую культуру, является наследственно закрепленным, тогда ее трактуют как разновидность. Разновидности — это такие микроорганизмы, которые отличаются каким-либо небольшим признаком от данного вида. Под термином штамм подразумевают культуру микробов, выделенную из организма человека или животного и 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 вводится понятие клона, под которым подразумевают совокупность особей, происходящих от одной клетки.

Наиболее широкое распространение в медицинской микробиологии имеет международная классификация, основанная американским бактериологом Д. Берджи, в определителе которого (последнее, седьмое издание 1957 г.) дано подробное описание более 1500 видов микробов. Все низшие организмы растительного мира — *Protophyta* — подразделяют на три класса:

Класс I. *Schizophyceae* (синезеленые водоросли)

Класс II. *Schizomycetes* (бесхлорофильные микроорганизмы)

Класс III. *Microtobiotes* (риккетсии, ультрамикробы, фильтрующиеся микробы)

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

Класс II *Schizomycetes* включает 10 порядков, из которых пять (II, III, VI, VII, VIII) не имеют патогенных для человека и теплокровных представителей. Отдельные семейства и роды порядков I, IV, V, IX, X содержат патогенные для человека и животных виды.

Класс II. *Schizomycetes*

1. Порядок *Pseudomonadales* (подвижные клетки с полярными жгутиками и неподвижные)
 7. Семейство *Spirillaceae*
 1. Род *Vibrio*
 7. Род *Spirillum*
2. Порядок *Chlamydobacteriales* (нитчатые бактерии, подвижные и неподвижные)
3. Порядок *Hyphomicrobiales* (бактерии, размножающиеся преимущественно почкованием)
4. Порядок *Eubacteriales* (истинные бактерии — палочковидные, кокковидные подвижные с перитрихальными жгутиками и неподвижные)
 4. Семейство *Enterobacteriaceae*
 1. Род *Escherichia*
 2. Род *Aerobacter*
 3. Род *Klebsiella*
 8. Род *Proteus*
 9. Род *Salmonella*
 10. Род *Shigella*
 5. Семейство *Brucellaceae*
 1. Род *Pasteurella*
 2. Род *Francisella*
 3. Род *Bordetella*
 4. Род *Brucella*
 5. Род *Haemophilus*
 6. Род *Actinobacillus*
 6. Семейство *Bacteroidaceae*
 1. Род *Bacteroides*
 2. Род *Fusobacterium*
 7. Семейство *Micrococcaceae*
 1. Род *Micrococcus*
 2. Род *Staphylococcus*
 3. Род *Gaffkya*
 4. Род *Sarcina*
 6. Род *Peptococcus*
 8. Семейство *Neisseriaceae*
 1. Род *Neisseria*
 10. Семейство *Lactobacillaceae*
 1. Род *Diplococcus*
 2. Род *Streptococcus*
 5. Род *Peptostreptococcus*
 12. Семейство *Corynebacteriaceae*
 1. Род *Corynebacterium*
 2. Род *Listeria*
 3. Род *Erysipelothrix*
 13. Семейство *Bacillaceae*
 1. Род *Bacillus*
 2. Род *Clostridium*

5. Порядок Actinomycetales (актиномицеты — нитевидные, ветвящиеся клетки)
 1. Семейство Mycobacteriaceae
 1. Род Mycobacterium
 2. Семейство Actinomycetaceae
 1. Род Nocardia
 2. Род Actinomyces
 3. Семейство Streptomycetaceae
6. Порядок Caryophanales (крупные, неподвижные, сегментированные клетки, соединенные в нити)
7. Порядок Beggiatoales (клетки одиночные в нитях, иногда кокковидные, внутри клеток имеются включения серы)
8. Порядок Мухобacteriales (слизистые бактерии — палочковидные неригидные клетки, подвижные, не имеющие жгутиков)
9. Порядок Spirochaetales (спирохеты и трепонемы, цитоплазма клеток спирально закручена вокруг тонкой осевой нити, неригидные, подвижные)
 1. Семейство Spirochaetaceae
 2. Семейство Treponemataceae
 1. Род Borrelia
 2. Род Treponema
 3. Род Leptospira
10. Порядок Mycoplasmatales (мелкие, полиморфные, фильтрующиеся, микроорганизмы, патогенные виды вызывают перипневмонию крупного рогатого скота, агалактию коз, овец и др.)

Класс III. Microtrotobites

1. Порядок Rickettsiales
 1. Семейство Rickettsiaceae
 1. Род Rickettsia
 2. Род Coxiella
 2. Семейство Chlamydiaceae
 1. Род Chlamydia
 2. Род Miyagawanella
2. Порядок Virales (в настоящее время вирусы выделены в особое царство организмов. см. стр. 377).

* Указанная классификация, приведенная в сокращенном виде, хотя и не лишена недостатков, является общепринятой. Она нашла широкое применение и в советской микробиологии. В книге названия микроорганизмов будут даны в соответствии с международной номенклатурой.

Данная классификация не включает представителей грибов и одноклеточных простейших, которые принадлежат к самостоятельным типам и рассматриваются отдельно от бактерий, актиномицетов, спирохет, риккетсий и вирусов.

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ БАКТЕРИЙ

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

Величина бактерий измеряется микронами (микрон — $\frac{1}{1000}$ миллиметра) и колеблется от $0,15 \times 0,5$ — $1,0 \mu$ (*Dialister pneumosintes* — палочка, выделенная из носоглотки человека) до 2 — 3×15 — 20μ (*Spirillum volutans*) и даже до 1 мм длиной (гигантские серобактерии). Большинство патогенных бактерий имеет размеры $0,2$ — 10μ .

Форма шаровидных бактерий представляет определенное соотношение ее поверхности ($As=4\pi r^2$) и объема ($Vs=\frac{4}{3}\pi r^3$).

Для клеток, имеющих правильную цилиндрическую форму, эти формулы будут иными:

$$At = 2\pi b(b + 2a); Vi = 2\pi ab^2,$$

где a — половина максимума длины, b — половина максимума ширины, r — радиус сферической клетки.

Форма микробов не является абсолютно постоянной, так же как и их размеры. Морфологические изменения встречаются у многих видов бактерий; они изменяют среду своего обитания и среда обитания изменяет их. Однако при определенных, относительно стабильных 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: шаровидные (кокки), палочковидные (бактерии, бациллы и клостридии) и извитые (вибрионы и спириллы).

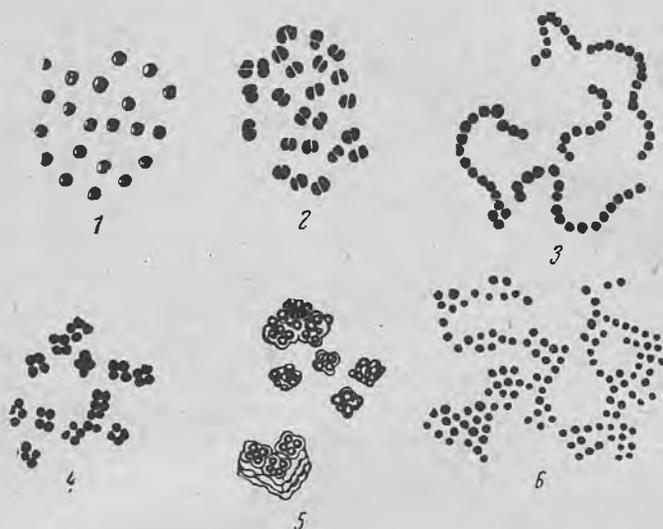


Рис. 1. Шаровидные формы бактерий.

1—микрোকки; 2—диплококки; 3—стрептококки; 4—тетракокки;
5—сарцины; 6—стафилококки.

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

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

2. *Диплококки* (греч. *diploos* — двойной). Они 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 гонореи и бленнореи.

3. *Стрептококки* (греч. *streptos* — витой) — кокки, которые делятся в одной плоскости и располагаются цепочками различной длины. Имеются патогенные для человека стрептококки, вызывающие различные заболевания.

4. *Тетракокки* (греч. *tetra* — четыре) — кокки, которые располагаются по четыре и делятся в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. Крайне редко встречаются в качестве возбудителей болезней у человека.

5. *Сарцины* (лат. *sarcio* — связываю) — кокковые формы, которые делятся в трех взаимно перпендикулярных плоскостях и выглядят в виде

тукоев по 8, 16 и более клеток. Они часто встречаются в воздухе. Болезнетворных видов среди сарцин не установлено.

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

Палочки. Палочковидные (цилиндрические) формы (рис. 2) подразделяются на бактерии, бациллы и клостридии. К бактериям относятся



Рис. 2. Палочковидные формы бактерий.
1, 3 — бактерии, не образующие спор; 2 — бактерии, образующие споры.

такие микроорганизмы, которые, как правило, не образуют спор (кишечная, брюшнотифозная, паратифозные, дизентерийные, дифтерийные, туберкулезные и др.). К бациллам и клостридиям принадлежат микробы, в большинстве своем образующие споры (сенная, сибиреязвенная, столбнячная, газовой анаэробной инфекции и др.).



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

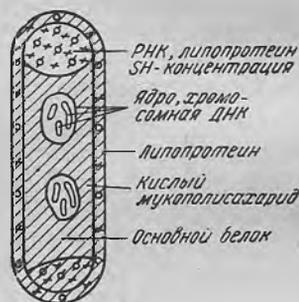


Рис. 4. Строение *Escherichia coli*.

По форме палочковидные бактерии бывают короткими (туляремийная), длинными (сибиреязвенная), с закругленными (большинство палочек) и заостренными (фузобактерии) концами.

По взаимному расположению цилиндрические формы распределяются на 3 подгруппы: 1) диплобактерии и диплобациллы, располагающиеся парно по длине (бактерии пневмонии); 2) стрептобактерии и стрептобациллы — микробы, образующие различной длины цепи (возбудители мягкого шанкра, сибирской язвы); 3) бактерии и бациллы, которые располагаются без определенной системы (к ним относится большинство палочковидных форм).

Одни палочковидные бактерии имеют булавовидные утолщения на концах (возбудители дифтерии), другие характеризуются способностью образо-

зывать ветвления в виде боковых выростов (микобактерии туберкулеза и лепры).

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 спириллы (рис. 3).

1. *Вибрионы* (лат. *vibrio*) — клетки, представляющие собой $\frac{1}{4}$ часть завитка спирали бактериальной клетки и имеющие вид запятой. Типичными представителями этого рода являются холерный вибрион — возбудитель холеры и водные вибрионы — обитатели многих пресных водоемов.

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

* * *

Микробы обладают п о л и м о р ф и з м о м — 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, концентрации солей, кислотности, продуктов метаболизма, дезинфицирующих агентов, лекарственных препаратов, защитных сил организма.

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 патологические 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 фенотипическими и наследственными.

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, в изготовлении биологических препаратов, применяемых для профилактических 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 цитоплазмы, ядра и оболочки.

Несмотря на внешнюю простоту устройства бактериальной клетки, она представляет собой весьма сложное живое существо (рис. 4).

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

Цитоплазма бактерий представляет собой дисперсную смесь коллоидов, состоящую из воды, белков, углеводов, липидов, минеральных соединений и других веществ. При старении культуры дисперсность цитоплазмы кле-

ток изменяется, и она принимает ячеистое строение с образованием вакуолей, наполненных клеточным соком.

Бактериальная цитоплазма содержит мелкие зерна величиной 100—200 А (ангстрем — одна десятитысячная микрона) в диаметре, в которых находятся дегидразы, различные цитохромы, рибонуклеиновая кислота и в к л ю ч е н и я: гранулы волютина, липопротеиновые тельца, гликоген, гранулеза, пигментные скопления, сера, кальций и др.

Г р а н у л ы в о л ю т и н а 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 μ .

Отличительными свойствами гранул волютина является метакроматическая их 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. 5) и др. Наличие гранул волютина учитывают при лабораторной диагностике дифтерии.

Л и п о п р о т е и д н ы е т е л ь ц а в виде капель жира довольно часто встречаются у ряда бацилл 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 липопротеиновых включений состоит в том, что они служат запасным питательным материалом

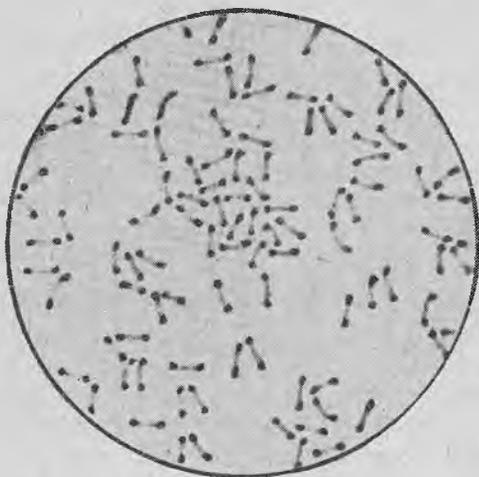


Рис. 5. Гранулы волютина у *Corynebacterium diphtheriae*.

и используются бактериями при голодании.

К внутриклеточным включениям относятся г л и к о г е н и г р а н у л е з а, которые обнаруживают с помощью обработки клеток раствором Люголя: гликоген окрашивается в красновато-коричневый цвет, гранулеза — в серо-синий. Зерна гликогена отчетливо выявляются у аэробных бацилл, гранулеза часто встречается у маслянокислых бактерий и в особенности у *Clostridium pectinovorum*.

В цитоплазме серобактерий (*Beggiatoa*), окисляющих сероводород, с е р а откладывается в виде капель коллоидальной структуры. Сера также имеет энергетическое значение и используется на восстановлении углекислоты.

В цитоплазме некоторых серобактерий (*Achromatium*) обнаруживаются з е р н а а м о р ф н о г о у г л е к и с л о г о к а л ь ц и я, физиологическое значение которых пока остается невыясненным.

С помощью электронного микроскопа в цитоплазме бактерий обнаружены м и т о х о н д р и и, которые имеют мембрану, обладают системой окислительно-восстановительных ферментов, содержат фосфолипиды, иногда и метафосфаты. Величина их вариабильна. Локализуются митохондрии в тех участках цитоплазмы, где происходят восстановительно-окислительные процессы. Они были выявлены у кишечной палочки, некоторых видов микобактерий, салмонелл и др.

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

Одни авторы утверждают, что ядро бактерий имеет диффузный характер, другие считают, что бактерии имеют морфологически обособленные ядра, или хромосомы. Однако этот вопрос остается дискуссионным, так как структура бактериального ядра окончательно не установлена. Изучению ядерного вещества посвящены солидные исследования отечественных и зарубежных авторов. Пока выяснено лишь, что ядерный аппарат бактериальной клетки расположен в центральной части тела и состоит из веществ, легко проникаемых для потока электронов и представляющих собой плотный хроматиновый тяж (рис. 6). Однако высказано предположение, что на разных этапах развития микробной клетки ядерное вещество может находиться в дискретном (рассеянном) или оформленном состоянии.

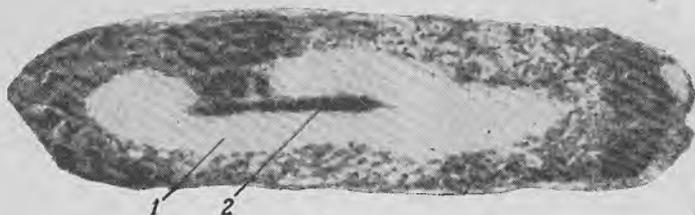


Рис. 6. Ультратонкий срез клетки *Aerobacter aerogenes*.
1 — ядренная вакуоль; 2 — плотный тяж.

Бактериальное ядро у активно растущих клеток имеет такой же коэффициент преломления, как и цитоплазма. Соотношение ядерного вещества к цитоплазме колеблется в пределах от 1 : 2 до 1 : 10. Обнаружение ядерной субстанции возможно с помощью микрохимической реакции Фельгена на дезоксирибонуклеиновую кислоту, благодаря которой можно дифференцировать рибонуклеиновую кислоту (РНК) цитоплазматического происхождения от дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), находящейся в ядерном веществе. Выделение ядерного вещества производится путем экстрагирования нуклеиновых кислот 5% трихлоруксусной кислотой при 90°. Несмотря на различный химический состав цитоплазмы и ядра, эти клеточные структуры находятся в тесной связи между собой.

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

Цитоплазматическая мембрана прилегает к внутренней поверхности стенки клетки (рис. 7). Толщина ее 50—60 Å. Она представляет собой дифференцированную поверхность цитоплазмы, состоит из липидного и протеинового слоев и выполняет функцию осмотического барьера. На поверхности цитоплазматической мембраны содержатся активные ферментные системы, принимающие участие в синтезе белка.

Клеточная стенка бактерий имеет толщину 100—200 Å и слоистое строение. Она состоит из полисахаридов и липопротеидов, образующих плотный наружный слой. Клеточная стенка присуща истинным бактериям, она отсутствует у спирохет и миксобактерий. Вследствие наличия многослойной плотной стенки бактерии обладают способностью сохранять определенную форму. Клеточные стенки осмотически проницаемы.

Существование стенки у бактерий легко может быть доказано при явлениях плазмолиза (рис. 8). Если бактерии поместить в гипертониче-

ский раствор сахара или поваренной соли, то цитоплазма обезвоживается, сморщивается и вместе с цитоплазматической мембраной отходит от стенки; стенка же не изменяется и становится отчетливо видимой.

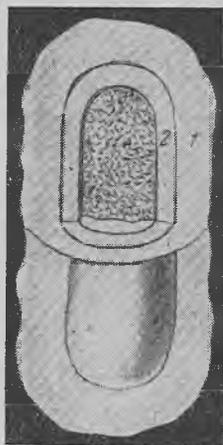


Рис. 7. Оболочки бактерии.

1 — клеточная стенка;
2 — цитоплазматическая мембрана.

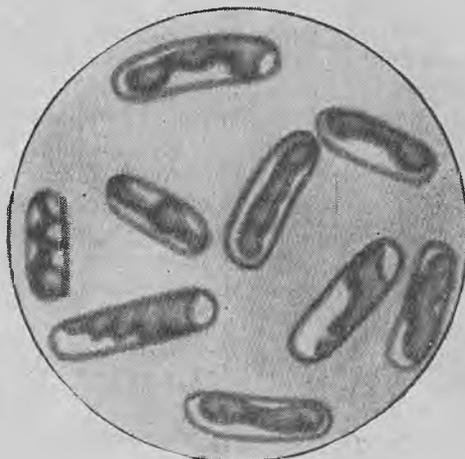


Рис. 8. Плазмолиз бактерий.

При помещении бактерий в гипотонические растворы или дистиллированную воду происходит п л а з м о п т и з (рис. 9), бактерии разбухают, стенки лопаются, наступают глубокие нарушения всех структур клетки.

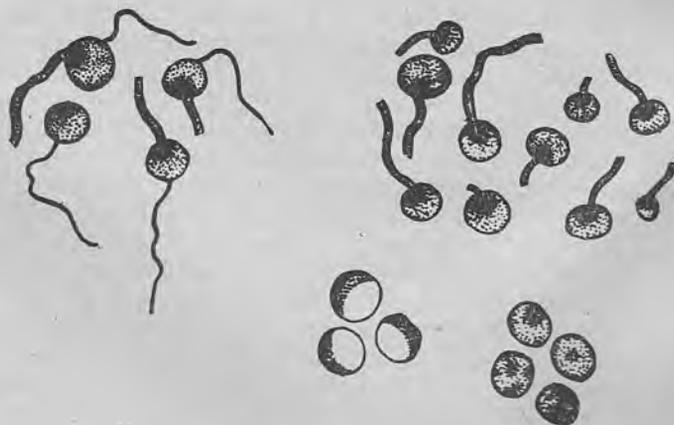


Рис. 9. Плазмолиз холерных вибрионов.

С помощью специальных методов можно разрушить цитоплазматическую часть клетки и получить вещества, состоящие из одних клеточных стенок. Воздействием лизоцима легко растворить клеточные стенки у некоторых бацилл и получить голые протопласты, обладающие многими свойствами бактериальных клеток (см. стр. 32).

Клеточные стенки защищают бактерии от вредного влияния факторов внешней среды. С цитоплазматическими мембранами связаны такие свойства

бактериальной клетки, как осмотическое давление. Они принимают активное участие в биохимических превращениях.

Капсула. Под влиянием различных факторов среды некоторые микробы обладают способностью откладывать на поверхности своего тела более мощный слизистый слой вокруг клеточной стенки, получивший название капсулы. Капсульное вещество бактерий состоит из полисахаридов, глюкопротеинов или полипептидов, у некоторых видов — из протеинов. Оно имеет малое сродство к красителям и слабо окрашивается (рис. 10). 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 сибирской язвы, *Clostridium perfringens*); и микробы, образующие капсулы как в организме, так и вне организма (бактерии пневмонии, оспы и риносклеромы).

Потенциальная способность к образованию капсулы имеется у большинства микробов, особенно при культивировании их в питательных средах, содержащих большое количество углеводов. У сапрофитных бактерий (лейконосток) наблюдают образование общей капсулы, для многих особей. Такие скопления микроорганизмов, заключенных в общую капсулу, называются *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.

Жгутики. 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 *Mycobacterium*, *Beggiatoa*, *Thiothrix*.

Плавающие бактерии свободно передвигаются в жидкой среде. Они снабжены жгутиками, представляющими собой цитоплазматические образования в виде тонких нитей толщиной 0,02–0,05 μ и длиной 6–9 μ , а у некоторых спирилл — 80–90 μ .

Исследованиями установлено, что жгутики состоят из белковых веществ, 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.

Обнаружение жгутиков производят путем микроскопирования в темном поле, с помощью особых методов их обработки протравами, 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 переплетенных тончайших нитей, покрытых чехлом.



Рис. 10. Строение капсульной бактерии.

По расположению жгутиков подвижные микробы подразделяют на 4 группы (рис. 11); 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 (палочки синего молока, *Alcaligenes faecalis*); 4) перитрихи — бактерии, обладающие жгутиками по всей поверхности тела (кишечная палочка, салмонеллы 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.



Рис. 11. Жгутики бактерий.

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

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

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

Хотя наличие жгутиков и служит видовым признаком, однако они не всегда являются жизненно необходимыми, так как существуют безжгутиковые варианты подвижных видов бактерий.

У различных видов микробов имеются реснички, представляющие собой образования, которые значительно короче и тоньше жгутиков. Они покрывают тело клетки. Количество их достигает 250 на одной особи. Размеры ресничек 0,3—1 μ длины и 0,01 μ ширины. Полагают, что реснички не являются органами передвижения, а способствуют прикреплению микробных клеток к поверхности некоторых субстратов. Возможно, реснички 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. Перемещение частиц в броуновском движении подчинено математическим законам молекулярной статистики, оно универсально и совершается независимо от окружающей среды и природы частиц (живые организмы или неживые объекты). Интенсивность броуновского движения зависит от размера частиц, внутреннего трения, вязкости среды и температуры. У частиц размером более 5—10 μ не наблюдается поступательного движения, у них заметно только броуновское движение; частицы крупнее 50—100 μ не обнаруживают и вращательного движения.

Спорообразование. Споры (эндоспоры) представляют собой внутриклеточные образования круглой или овальной формы. Образование спор — это одна из стадий цикла развития определенных микроорганизмов, выработанных в процессе длительной эволюции в борьбе за сохранение вида. Спорообразованием обладают некоторые, преимущественно палочковидные, микроорганизмы (бациллы и клостридии). К ним относятся возбудители сибирской 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*) и извитых форм (*Desulfovibrio desulfuricans*) и вибрионов.

Спорообразование происходит во внешней среде (в почве, на питательных средах) и не наблюдается в тканях человека и животных.

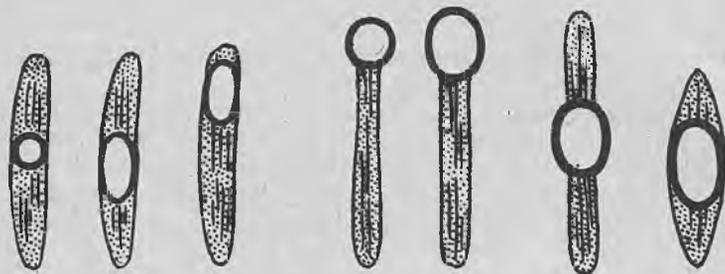


Рис. 12. Формы и расположение спор в бациллах.

При попадании бацилл в определенные, главным образом неблагоприятные, условия в клетке возникают структурные изменения. В одном из участков клетки цитоплазма уплотняется, образуется проспора; затем она покрывается плотной, плохо проницаемой многослойной оболочкой; остальная часть клетки постепенно отмирает и формируется зрелая спора. Вместо вегетативной формы формируется зрелая спора, которая составляет примерно $\frac{1}{10}$ часть материнской клетки. Этот процесс образования споры заканчивается в течение 18—20 часов.

Споры характеризуются большой преломляемостью света и при микроскопическом 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 (годами) 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 сухожаровой печи Пастера.

Попадая в благоприятные условия, споры прорастают и превращаются снова в вегетативные формы. При этом споры 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. 12) в теле бацилл и клостридий споры располагаются: 1) центральные — в центре клетки (возбудитель си-

бирской язвы); 2) терминально — на конце палочки (возбудитель столбняка); 3) субтерминально — ближе к концу (возбудители ботулизма, газовой анаэробной инфекции и др.).

У некоторых видов спорообразующих микроорганизмов диаметр спор превышает поперечник бактериальной клетки. Если споры локализируются субтерминально, такие микробы принимают форму веретена (closter). К ним принадлежат клостридии маслянокислого брожения (*Clostridium butyricum* и др.).

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

Способность к спорообразованию используют в систематике микробов, а также при выборе методов обеззараживания предметов, помещения, пищевых продуктов, различных изделий. Спорообразование может быть утрачено путем частых пересевов на свежую среду или культивированием при высокой температуре.

Протопласты бактерий. Как известно, цитоплазма бактерий некоторых видов может быть освобождена от клеточной стенки путем растворения ее лизоцимом. Бактерии, лишенные 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, 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 клетки превращаются в сферические тела, получившие название сферопластов.

К протопластам относят L-формы бактерий, которые представляют собой своеобразное проявление изменчивости микроорганизмов. Морфологически они выглядят в виде крупных шаровидных и нитевидных плазматических структур. Свое название они получили в честь Листеровского института, 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, неvirulentными. 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.

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ АКТИНОМИЦЕТОВ

Актиномицеты (греч. *mykes* — гриб, *actis* — луч) — одноклеточные микроорганизмы, входят в класс *Schizomycetes*, порядок *Actinomycetales*. Тело актиномицетов состоит из мицелия, который имеет вид ветвящихся тонких несептированных нитей (гиф) (рис. 13).

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, зерни-

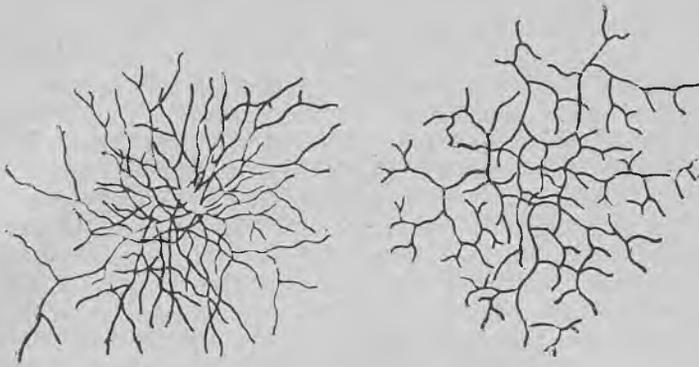


Рис. 13. Общий вид мицелия у актиномицетов.

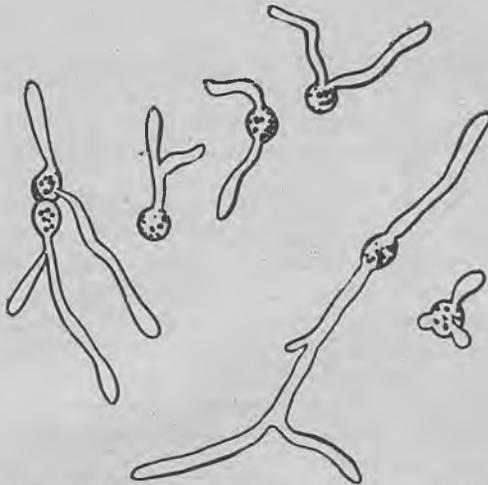


Рис. 14. Прорастание спор у актиномицетов.

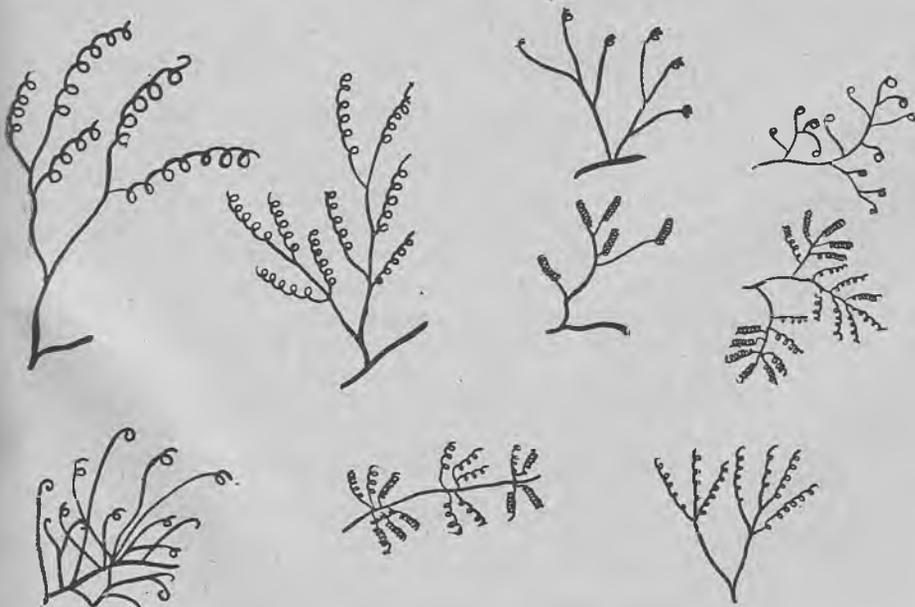


Рис. 15. Строение споросцев у актиномицетов.

стость, капельки жира, образуются 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 находятся зерна хроматина. Размножаются актиномицеты путем прорастания спор (рис. 14), прикрепленных на спороносцах (рис. 15), и фрагментацией, т. е. расчленением гиф. Порядок актиномицетов состоит из 4 семейств: *Mycobacteriaceae*, *Actinomycetaceae*, *Streptomycesaceae*, *Actinoplanaceae*. К семейству *Mycobacteriaceae* принадлежат возбудители туберкулеза, лепры, к семейству *Actinomycetaceae* — возбудители актиномикоза, непатогенные для человека кислотоустойчивые виды.

Среди актиномицетов семейства *Streptomycesaceae* имеются представители, обладающие способностью продуцировать антибиотические вещества. К ним относятся продуценты стрептомицина, хлоромидетина, хлортетрациклина, окситетрациклина, неомицина, нистатина и др.

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ СПИРОХЕТ

В генетическом отношении спирохеты (лат. *spira* — изгиб, греч. *chaite* — хохол, грива) занимают промежуточное положение между бактериями и простейшими.

Спирохеты отличаются от бактерий и грибов своим строением. Они имеют штопорообразно извитую форму. Размеры их колеблются в больших пределах (0,3—1,5 μ ширины и 7—500 μ длины). Тело спирохет состоит из осевой нити и цитоплазмы, спирально завитой вокруг нити. Дифференцированного ядра у них не обнаружено. Они лишены оболочки, присущей бактериям. В электронном микроскопе у спирохет выявлена нежная оболочка (перипласт), в которой заключается цитоплазма. Спор и капсул спирохеты не образуют. Жгутики у них отсутствуют. У некоторых видов в электронном микроскопе обнаружены на концах очень тонкие нитевидные образования, сходные со жгутиками (рис. 16).

Спирохеты, несмотря на отсутствие жгутиков, обладают активной подвижностью вследствие выраженной гибкости их тела. У спирохет различают вращательное движение, которое происходит вокруг оси тела; поступательное, характеризующееся движением вперед и назад; волнообразное, пробегающее по всему телу микроорганизма, сгибательное, 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 используют для дифференциации сапрофитов и патогенных представителей спирохет.

Классификация спирохет. Порядок *Spirochaetales* состоит из двух семейств: *Spirochaetaceae* и *Treponemataceae*.

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

К семейству *Treponemataceae* принадлежат три рода: *Borrelia*, *Treponema*, *Leptospira* (рис. 17).

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 синезеленоватый цвет.

Род *Treponema* (греч. *terein* — вращать, *пета* — нить) представляет собой тонкие, гибкие клетки с 14—17 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 обнаружены зерна волютина размером 40—90 мк в диаметре. По Романовскому — Гимзе окрашиваются в бледно-розовый цвет. Типичным представителем является возбудитель сифилиса — *Treponema pallidum*.

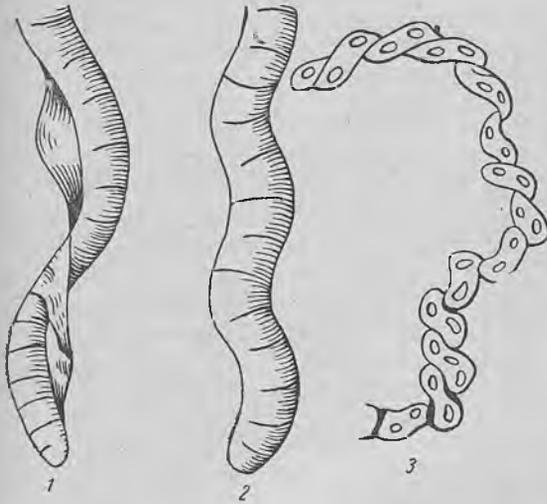


Рис. 16. Морфология спирохет.
1 — спирохета; 2 — сапроспира; 3 — кристиспира.



Рис. 17. Боррелия (а), трепонема (б), лептоспира (в).

Род *Leptospira* (греч. *leptos* — тонкий) характеризуется очень тонким строением тела клеток. Лептоспиры имеют большое количество завитков, тесно примыкающих друг к другу в виде мелких первичных спиралей. Лептоспиры обладают довольно сложным и активным движением. Концы лептоспир во время движения быстро вертятся под прямым углом к основной части их тела. В стадии покоя они 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 они окрашиваются в розоватый цвет. Некоторые виды патогенны для животных и человека, вызывают желтушный или безжелтушный лептоспироз.

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ МИКОПЛАЗМ

К классу шизомицетов, порядку *Mycoplasmatales* принадлежат микоплазмы — бактерии размером 100—150 мк, иногда 200—700 мк, не образующие спор, неподвижные, не имеющие истинной оболочки, грамотрицательные. Вследствие отсутствия истинной клеточной стенки микоплазмы характеризуются весьма выраженным полиморфизмом: они могут иметь шаровидную, зернистую, нитевидную, гроздевидную, кольцевидную, фильтрующуюся и другие формы. Полиморфизм наблюдается как в культурах, так и в организме животных и человека. Однообразных форм не встречается. Ядер

ный аппарат расположен беспорядочно. Имеются патогенные и непатогенные виды. Наиболее типичным представителем патогенных видов является возбудитель перипневмонии крупного рогатого скота. В настоящее время описано несколько видов микоплазм, вызывающих заболевания у животных: воспалительные процессы легких, гениталий, молочных желез, суставов и других органов. Из организма человека микоплазмы выделены из мочеполовых путей, а также при воспалительных процессах гениталий, неспецифических уретритах, негонококковых артритах, простатитах, циститах, конъюнктивитах, бронхоплевральных поражениях, эндокардитах, септических поражениях и других заболеваниях. Вероятно, инфекции, вызываемые микоплазмами, очень широко распространены среди животных и людей, но при современных методах лабораторной техники их выявление представляет большие трудности. Микоплазмы в прошлом относили к вирусам.

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ РИККЕТСИЙ

По своим свойствам риккетсии (*Rickettsia*) занимают промежуточное положение между бактериями и вирусами. Они представляют собой полиморфные микроорганизмы (рис. 18).

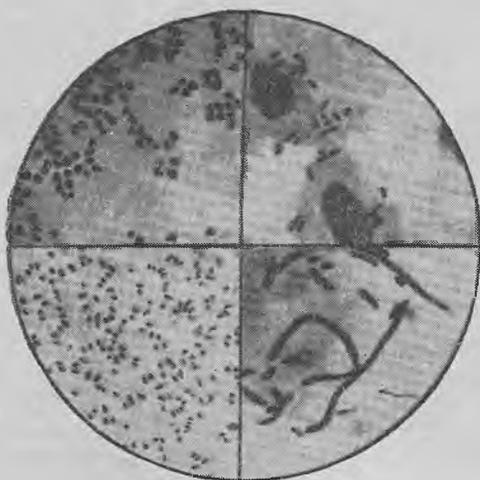


Рис. 18. Полиморфизм риккетсий.

Кокковидные формы имеют вид очень мелких, гомогенных или однозернистых овоидов диаметром около $0,5 \mu$; довольно часто они образуют диплоформы.

Палочковидные формы риккетсий — короткие образования диаметром $1-1,5 \mu$ с зерном на конце или длинные и обычно изогнутые тонкие палочки длиной $3-4 \mu$.

Нитевидные (мицеллярные) формы имеют размер $10-40 \mu$ и более; иногда это изогнутые и многозернистые нити.

Риккетсии не образуют спор и капсул; они неподвижны, грам-отрицательны, хорошо окрашиваются серебром по Морозову, Романовскому — Гимзе, Цилю — Нильсену.

Электронной микроскопией и цитохимическими исследованиями у риккетсий установлено наличие внешнего отграничивающего слоя, центрального тела и зернистых включений. Внешний слой имеет толщину $5-10 \text{ м}\mu$ и выполняет функцию стенки; промежуточная зона диаметром $25 \text{ м}\mu$ содержит гранулы величиной $5 \text{ м}\mu$; центральное тело неправильной конфигурации.

Риккетсии размножаются путем деления кокковидных и палочковидных форм с образованием гомогенных популяций соответствующего типа, а также 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 prowazeki* (название было дано в честь ученых американца П. Риккетса и чеха С. Провачека) — возбудитель сыпного тифа.

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

Порядок Rickettsiales состоит из 4 семейств; Rickettsiaceae, характеристика которого дана выше; Chlamydiaceae — крупные (0,30—0,45 μ) микроорганизмы, являющиеся возбудителями орнитоза, пситтакоза, трахомы, венерической лимфогранулемы и др.; Bartonellaceae — паразиты эритроцитов человека; Anaplasmaceae — паразиты эритроцитов животных.

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ ВИРУСОВ

Название «вирусы» (лат. *virus* — яд животного происхождения) было дано Л. Пастером многим возбудителям инфекционных болезней и М. Бейеринком — возбудителю мозаичной болезни табака. Затем под вирусами стали подразумевать микроорганизмы, которые проходят через мелкопористые фильтры (фильтрующиеся вирусы). В настоящее время установлено, что многие микробы бактериальной природы обладают способностью фильтроваться. Поэтому термин «фильтрующийся вирус» сейчас не применяют.

Вирусы не имеют клеточной структуры, характеризуются малой величиной. Их размеры колеблются в широких пределах — от 10 до 350 $\text{m}\mu$ (миллимикрон — одна тысячная микрона). Вирусы проходят через мелкопористые фильтры (свечи, асбестовые пластинки и градоколовые мембраны).

Морфология. По форме вирусы подразделяются на несколько групп.

1) *Шаровидная форма.* К этой группе принадлежат вирусы гриппа (см. рис. 129), паротита, японского энцефалита, куриной саркомы, вирусоподобные тельца опухолей человека и др. Величина вирусов, имеющих шаровидную форму, находится в пределах 18—150 $\text{m}\mu$.

2) *Палочковидная форма.* К вирусам такого рода относятся возбудители мозаичной болезни табака (рис. 19), картофеля и др. Их длина 300 $\text{m}\mu$ и ширина 15 $\text{m}\mu$.

3) *Кубоидальная форма.* Такую форму имеют вирусы вакцины (коровьей оспы) (рис. 20), оспы канареек, заразного моллюска и др. Величина их 210—305 $\text{m}\mu$.

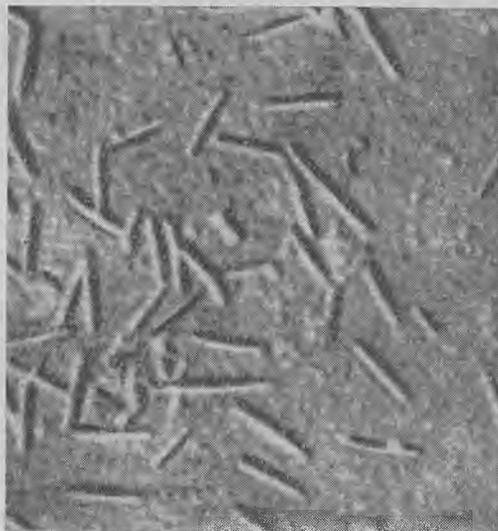


Рис. 19. Вирус мозаичной болезни табака.

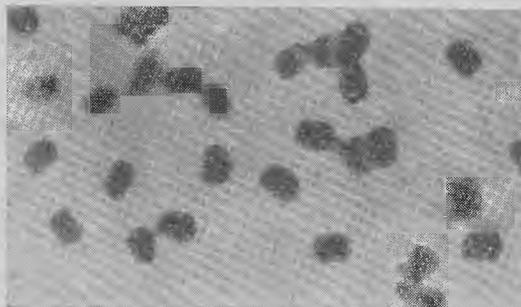


Рис. 20. Вирус вакцины (прямоугольная форма).

4) *Сперматозоидная форма*. Она характерна для вирусов низших растений (фаги). Размеры их колеблются от 47—104 до 10—225 μ (см. рис. 45). Величину вирусов определяют путем: 1) фильтрации через коллоидные мембраны, 2) центрифугирования в скоростных центрифугах, 3) электронной микроскопии (табл. 2).

Таблица 2

Величина вирусов (в миллимикронах), полученная различными методами

Вирус	Методы определения		
	ультрафильтрация	ультрацентрифугирование	электронная микроскопия очищенных препаратов
Бешенства (уличного)	100—150	—	110—120
Коровьей оспы	125—175	170—180	227—305
Мозаичной болезни табака	15—25	—	15—300
Ветряной оспы	—	—	150—200
Денге	20—30	—	—
Герпеса	100—150	180—220	133—233
Паротита	—	—	233+35
Кори	—	—	90—100
Гриппа А ₂	80—120	70—116	123+1, 18
Гриппа В	—	97, 3	123
Фаг кишечной палочки	—	—	Головки 47—104, хвосты 10—225
Полиомиелита	8—12	28	12—50
Энцефалита японского	20—30	—	—
Желтой лихорадки	17—27	—	50—55
Ящура	8—12	17—20	20—32

Вирусы состоят из нуклеопротеида, представляющего собой соединение нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) с белком, белковой оболочки, содержащей ферментные системы, при помощи которых вирусы проникают в клетки тканей (см. рис. 57, стр. 141).

Оболочка, или особая поверхностная мембрана, получила название капсида, состоящего из определенного количества капсомеров.

Нуклеиновые кислоты располагаются в глубине белков вирусов. Рентгенологический анализ структуры вирусов показал, что РНК вируса мозаичной болезни табака глубоко погружена в белок и не является, как раньше полагали, осью, на которой нанизаны дископодобные субъединицы белка. Нуклеиновый и белковый компоненты находятся в строго пространственном соотношении. Одни вирусы характеризуются сложной структурой, другие — простой. Вирус осповакцины содержит белок, ДНК, липиды, углеводы, рибофлавин, биотин и медь. Вирус мозаичной болезни табака состоит из белка и РНК, в его состав входят 2,5% углеводов и 2,2% зольных элементов. Он не содержит ферментных систем.

После обработки слабым раствором едкого натра вирусы набухают и затем разрушаются; их содержимое вытекает через поверхностную мембрану, которая выглядит в препаратах в виде «теней». В гипертонических растворах сахарозы объем вирусных тел уменьшается, в гипотонических растворах — увеличивается.

При целом ряде вирусных инфекций образуются внутриклеточные включения (см. стр. 142). Многие из них хорошо видны в световой микроскоп и используются в лабораторной диагностике бешенства, оспы и других заболеваний.

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

Одни исследователи рассматривают вирусы как неклеточные формы живых существ, протобионты-потомки первичных организмов, возникших на земле; другие считают вирусы регрессивными формами бактерий, утратившими клеточную структуру в результате длительного внутриклеточного паразитизма в организме растений и животных; третьи отрицают живую природу вирусов и относят их к химическим веществам, обладающим свойствами ферментов. Большинство исследователей отстаивает точку зрения, утверждающую живую природу вирусов. Некоторые вирусы — возбудители болезней человека и животных обладают многими свойствами бактерий. Анализ химического состава этих вирусов показывает, что они состоят из липонуклеопротеидов, имеют в своем составе сложные соединения, сходные с ферментами.

В 1935 г. У. Стенли получил вирус мозаичной болезни табака в кристаллическом виде (рис. 21). Кристаллы обладают 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 воссоздали (ресинтезировали) из отдельных, биологически неактивных компонентов типичный вирус табачной мозаики, вызывающий у растений характерные поражения. Указанные авторы отделили рибонуклеиновую кислоту от белка.

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 в этом процессе не принимает участия. Так, например, нуклеиновые кислоты, выделенные методом фенольной депротеинизации из вирусов гриппа, ящура, клещевого энцефалита, оказались способными вызывать поражение куриных эмбрионов, культуры тканей и восприимчивых экспериментальных животных. Однако этот чрезвычайно важный вопрос требует накопления вполне достаточного экспериментального материала, чтобы обосновать столь ответственный вывод общеприимчивого порядка.

Способность некоторых вирусов образовывать настоящие кристаллы, наблюдаемые у минералов и неорганических солей, подтверждают точку зрения о неживой природе вирусов. Известно, что бактерии и риккетсии не образуют кристаллов.

В дальнейшем, при более глубоком изучении, оказалось, что явление кристаллизации не решает вопроса о природе организмов. Кристаллизация зависит от массы и структуры частиц, образующих кристаллическую решетку. Масса таких тел, как бактерии, риккетсии и крупные вирусы, слишком велика, чтобы они могли стать структурными единицами кристаллов, в то время как более мелкие вирусы, обладающие сравнительно малыми размерами, могут вследствие действия межмолекулярных сил сцепления и физико-химического строения особей кристаллизоваться.

В настоящее время накоплено достаточное 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 относятся риккетсии и вирусы.

Классификация вирусов. Общепринятой и научно обоснованной классификации вирусов пока нет. Имеются попытки некоторых авторов классифицировать вирусы по различным признакам. В качестве критерия для систе-

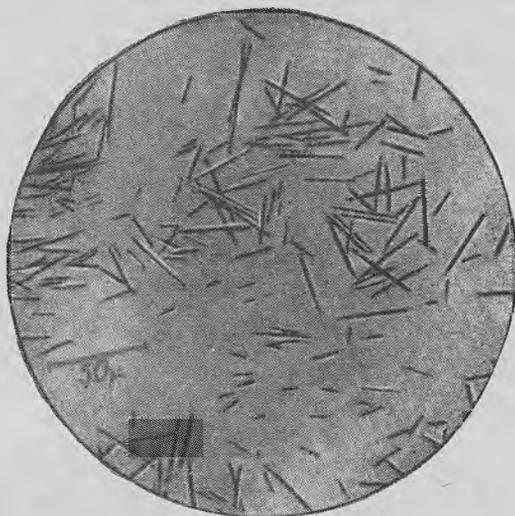


Рис. 21. Кристаллы вируса мозаичной болезни табака.

матики вирусов учитывают размер вирусов, химический состав и физические свойства, содержание ДНК или РНК, антигенную структуру, отношение к химическим и физическим влияниям, в частности резистентность к эфиру, пути передачи вирусов, тканевой тропизм, патологоанатомические изменения и клинические проявления.

В соответствии с международной декларацией принята временная классификация вирусов, согласно которой все вирусы подразделяют на ряд групп (см. часть третья, раздел «Вирусы», стр. 377—378).

Вирусы являются облигатными паразитами, они живут и размножаются 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, некоторые опухоли, грипп, корь, энцефалиты, эпидемический гепатит, геморрагические лихорадки, полиомиелит, Коксаки, ящур и др. Вирусные болезни составляют около $\frac{3}{4}$ всех инфекционных заболеваний человека.

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ ГРИБОВ

Грибы — Fungi (лат. fungus — гриб) относят к растительным гетеротрофным организмам, лишенным хлорофилла. Клетки грибов обладают дифференцированным ядром, многие из них размножаются спорообразованием. Они в значительной степени отличаются от бактерий. Грибы подразделяют на 5 классов.

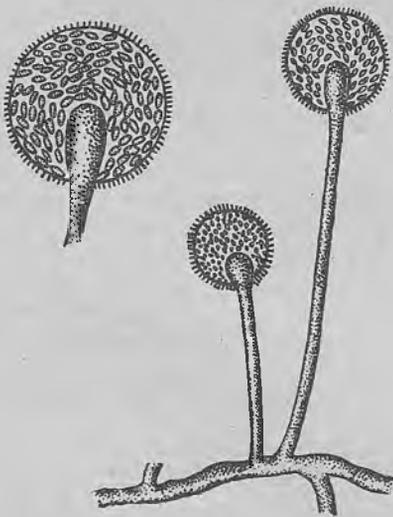


Рис. 22. Мусор.

1. **Архимизеты** (Archimycetes) — наиболее примитивные грибы. У одних видов имеется зачаточный мицелий (вегетативное тело, состоящее из разветвленных переплетающихся нитей, называемых гифами); тело других состоит из голого комочка цитоплазмы, который, превращаясь в спорангий (споровместилище, в котором развиваются споры), покрывается оболочкой. Размножаются они преимущественно бесполым путем. Большинство видов этого класса является внутриклеточными паразитами низших и высших растений. Некоторые из них поражают капустную рассаду («черная ножка»), клубни картофеля (рак).

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

В класс фикомицетов входит род мукоровой (Mucor), или головчатой, плесени (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, несущими функцию размножения. Мукоровая плесень может размножаться и половым путем. Она широко распространена в природе, часто обнаруживается на овощах, влажных поверхностях предметов, в навозе.

Типичным представителем муковой плесени является *Mucor mucedo*. Патогенные виды этой плесени могут вызывать у людей поражение легких, среднего уха и общий острый инфекционный процесс.

3. **Аскомицеты** (*Ascomycetes*) — сумчатые грибы с многоклеточным мицелием. При половом процессе размножаются аскоспорами (споры, развивающиеся в особых сумках — «асках»); бесполое размножение осуществляется конидиями (экзоспоры, которые несут функцию бесполого размножения у многих грибов).

К классу аскомицетов принадлежит род аспергилл (*Aspergillus*). Грибы имеют расчлененный (септированный) мицелий и одноклеточный ко-

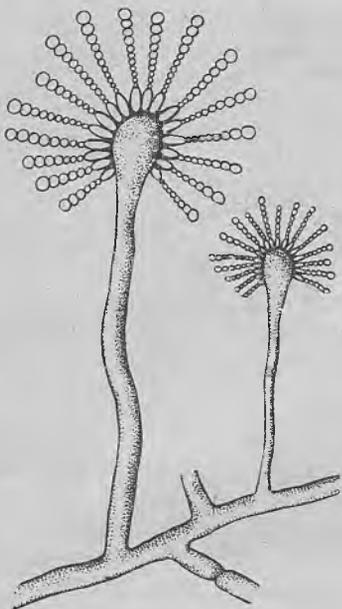


Рис. 23. *Aspergillus*.

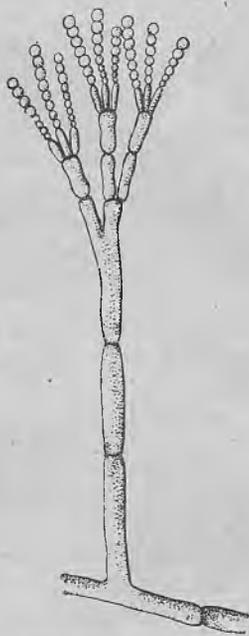


Рис. 24. *Penicillium*.

нидиеносец; на его верхнем конце веерообразно расположен ряд коротких стеригм, от которых отшнуровываются цепочками споры — конидии (греч. *пыль*).

При микроскопическом исследовании плодоносящая часть аспергилл (расположение экзоспор) напоминает собой струйки воды, выливаемой из лейки; отсюда и название «леечная» плесень (рис. 23).

Типичным представителем аспергилл является *Aspergillus niger*, который широко распространен в природе; он встречается на влажных предметах, в хлебе, варенье. Отдельные виды могут вызывать у человека аспергиллез дыхательных путей, уха, глаз и общее поражение организма.

К классу аскомицетов относят род пеницилл (*Penicillium*). Мицелий и конидиеносец у них многоклеточные, плодоносящее тело имеет вид кисточки. В верхней части конидиеносец разветвлен; на концах его образуются стеригмы, от которых отшнуровываются четкообразные ряды конидий (рис. 24). 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*. Отдельные виды (*Penicillium notatum*, *Penicillium chrysogenum*) и др. используются для изготовления пенициллина, широко применяемого в терапии мно-

гих инфекционных заболеваний. Некоторые виды этого рода грибов являются патогенными для человека. Они вызывают поражения кожи, ногтей, уха, верхних дыхательных путей, легких и других органов.

К классу *Ascomycetes*, порядку *Plectascales* (первично сумчатые грибы) принадлежат дрожжи, которые представляют собой крупные клетки овальной, шаровидной и палочковидной формы (рис. 25). Дрожжевые клетки имеют двуконтурную оболочку и хорошо дифференцированное ядро. Цитоплазма их гомогенна, иногда тонкозернистого строения, имеет включения (гликоген, волутин, жир) и вакуоли, а также нитчатые тельца — хондриосомы, которые принимают участие в синтетических процессах, протекающих в клетке. Дрожжи размножаются почкованием, делением, споро-

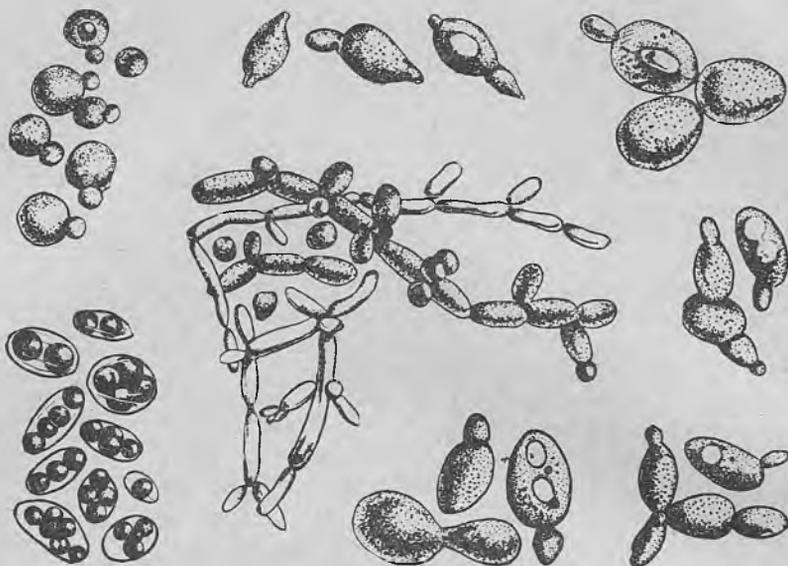


Рис. 25. Дрожжи.

образованием, 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 аскоспоры, называется аском (сумкой), а спорообразующие дрожжи — аскомицетами (*Ascomycetes*).

Многие виды и разновидности этого рода дрожжей обладают способностью сбраживать различные углеводы. Они широко используются в пивоваренной, винодельческой промышленности и хлебопечении. Типичными представителями таких дрожжей являются *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces ellipsoides*.

К аспорогенным дрожжам (семейство *Saccharomycetaceae*, подсемейство *Non-ascosporomycetaceae*) относятся патогенные для человека виды из рода *Candida* (см. рис. 136), которые вызывают тяжелые заболевания — кандидозы. 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.

4. **Базидиомицеты** (Basidiomycetes) — грибы с многоклеточным мицелием. Размножаются преимущественно половым путем — базидиоспорами (базидии — органы размножения, в которых развивается определенное количество спор, обычно 4). Большинство из них живет на перегнойной почве, на растительных остатках. Отдельные виды являются паразитами деревьев.

Многие шляпочные грибы съедобны. В пищу употребляются плодовые тела, которые в быту называют грибами. Часть видов шляпочных грибов ядовита.

Головневые грибы поражают зерновые культуры, вызывая болезнь, называемую головней. Ржавчинные грибы поражают подсолнечник и другие культуры: на пораженных ими растениях они образуют оранжевую окраску в виде пятен.

5. **Несовершенные грибы** (Fungi imperfecti) — очень большая группа грибов, обладающих многоклеточным мицелием, но не имеющих ни сумчатого, ни базидиального спороношения, а лишь конидии. Размножение бесполое, половое размножение у них неизвестно. К этому классу относятся ряды Нурфомыцеталес, Меланконiales, Сphaeropsidales.

Из гифомицетов представляют интерес для врача возбудители фузариотоксикоза: *Fusarium graminearum*, вызывающий у человека интоксикации («вязкий хлеб»), и *Fusarium sporotrichioidales*, обуславливающий интоксикации у человека и домашних животных при употреблении перезимовавших в поле зерновых культур.

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

МОРФОЛОГИЯ И СТРОЕНИЕ ПРОСТЕЙШИХ

Простейшие (Protozoa) (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 органоиды.

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. Тип простейших подразделяется на 5 классов.

Класс 1 — 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.

Класс 2 — саркодовые (Sarcodina или Rhizopoda). Подвижность осуществляется благодаря наличию псевдоподий или цитоплазматических выростов. Тело микроорганизма легко меняет свою морфологию. Размножение совершается простым делением. В цикле развития включается образование цист. К патогенным видам для человека принадлежит *Entamoeba histolytica*.

Класс 3 — споровики (Sporozoa). Специальных органов передвижения не имеют. Размножаются половым и бесполом путем. К этому классу относятся плазмодии — возбудители малярии человека, животных и птиц.

Класс 4 — кнidosпоридии (Cnidosporidia). Включает слизистых споровиков-паразитов главным образом рыб. Отряд микроспоридий поражает преимущественно насекомых.

Класс 5 — инфузории (Infusoria). Передвигаются с помощью ресничек. Форма тела постоянная. Простейшие этого класса имеют ротовое и выходное отверстия. Патогенный для человека вид *Balantidium coli*.

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

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОРФОЛОГИИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Форму, величину и строение бактерий изучают с помощью оптических микроскопов, устройство которых описано в курсе физики и практических руководствах. В обычных современных микроскопах с иммерсионной системой разрешающая способность в видимом свете находится в пределах $0,15-0,20 \mu$, что ограничивает возможность исследования более мелких структурных частиц бактериальной клетки и вирусов.

Использование метода фотографирования в ультрафиолетовом свете увеличивает разрешающую способность микроскопа и позволяет изучать микроорганизмы и их структуру с очень малыми размерами. Особенно хорошие результаты получают при микрофотографировании.

Для более глубокого изучения мелких структур бактериальной клетки и вирусов микроскопические исследования проводят с помощью электронного микроскопа, дающего увеличение до 100 000 раз. Электронный микроскоп имеет большую разрешающую способность, большую глубину фокуса и меньшую возможность проникновения. Вследствие того что толщина клеток большинства бактерий меньше глубины фокуса электронного микроскопа, невозможно выявить локализацию структур без использования дополнительных методов. Этот недостаток устраняют путем применения метода напыления и стереоскопического микрофотографирования. Таким образом, данные светового микроскопа дополняются электронной микроскопией и, наоборот, световой микроскоп может уточнять результаты, полученные в электронном микроскопе.

В настоящее время используют фазово-контрастную микроскопию, которая уменьшает диапазон дифракции и обеспечивает большую точность исследований структурных частей клетки. С помощью этого метода удастся получить чрезвычайно контрастные изображения неокрашенных живых клеток, что позволяет изучать бактерии в процессе их роста и размножения. Для фазово-контрастной микроскопии оптическая промышленность выпускает особые приспособления к обычным микроскопам.

С целью устранения слабой контрастности получаемых изображений при фазово-контрастной микроскопии применяют аноптральный метод микроскопии, который обладает значительным преимуществом; он дает большую разрешающую способность, глубину резкости и стереоскопичность изображения, устраняет ореол вокруг исследуемого объекта.

В ряде случаев используют люминесцентную микроскопию, с помощью которой не только выявляют строение клетки, но и определяют ее функциональное состояние, дифференцируют живые и мертвые клетки.

Величину бактериальных клеток определяют при помощи окуляра микроскопа или микрофотографирования.

Жгутики у живых бактерий можно наблюдать при микроскопии в темном поле при сильном источнике света и сравнительно слабом увеличении, для чего микроорганизмы обрабатывают электролитами и коллоидными веществами (метилцеллюлозой, гуммиарабиком, желатиной), что способствует увеличению толщины жгутиков до пределов их видимости.

Для изучения процессов роста, размножения, образования спор применяют микрокиносъемки или серийные микрофотографии.

Большое значение в микробиологической практике имеют методы исследования окрашенных препаратов. Для этой цели используют основные, нейтральные и кислые органические красители. Механизмы окрашивания недостаточно изучены. Известно, что связывание составных частей клетки с красителями происходит в результате физико-химических реакций. Некоторые красители окрашивают составные части микробов в разные цвета; это явление называют метахромазией, оно наблюдается при окраске коринебактерий дифтерии и других микроорганизмов. Существуют простые и сложные методы окраски. При простых методах для окрашивания микробов применяют один краситель (фуксин, метиленовый синий и др.). При сложных методах окраски применяют несколько красителей. К ним относятся окраску по Граму, Цилю—Нильсену, Нейссеру, Романовскому—Гимзе и др.

Окраска по Граму известна с 1884 г., она не утратила своего практического значения и до настоящего времени. Все бактерии по отношению к окраске по методу Грама подразделяют на грамположительные и грамотрицательные; некоторые бактерии занимают промежуточное положение и называются грамизменчивыми. Мазки, фиксированные над пламенем, вначале окрашивают генцианфиолетовым (кристаллическим фиолетовым, метилфиолетовым), затем обрабатывают йодным раствором Люголя, вследствие чего в цитоплазме бактериальных клеток образуются соединения, прочно удерживающиеся некоторыми видами бактерий при обесцвечивании их спиртом. Мазки промывают водой и докрашивают водным раствором фуксина. Бактерии, прочно удерживающие окраску генцианом фиолетовым и не обесцвечивающиеся спиртом, окрашиваются в фиолетовый цвет, их называют грамположительными [стафилококки (см. рис. 117, 1), стрептококки, пневмококки, коринебактерии дифтерии, микобактерии туберкулеза, бациллы сибирской язвы, клостридии столбняка, газовой анаэробной инфекции и др.]. Бактерии, обесцвечивающиеся спиртом, окрашиваются в красный цвет, они носят название грамотрицательных [гонококки, менингококки, бруцеллы (см. рис. 117, 1), кишечная палочка, салмонеллы, вибрион возбудителя чумы, туляремии и др.]. При окраске по Граму необходимо избегать толстых мазков, правильно отмывать органическим растворителем (спиртом), учитывать возраст бактерий. Очень молодые и старые особи грамположительных бактерий часто окрашиваются грамотрицательно. Под влиянием антибактериальных препаратов грамположительные микробы становятся грамотрицательными.

Существует определенное соотношение между окраской по Граму и некоторыми свойствами бактерий. Грамотрицательные микроорганизмы легко плазмолизуются, имеют более высокую изоэлектрическую точку, менее чувствительны к действию галоидов, трифенилметановых красителей и бактерицидных веществ сыворотки крови. В основе механизма окраски по Граму лежат физико-химические процессы, связанные с соединениями, содержащими фосфор с нуклеиновыми кислотами. Грамположительные микробы обладают более сильными кислотными свойствами, адсорбируют большее количество основного красителя (генциана фиолетового) и под влиянием промывки удерживают его более прочно, чем грамотрицательные.

Окраску по Цилю—Нильсену используют для дифференциации кислотоустойчивых бактерий [микобактерий туберкулеза, лепры (см. рис. 117,4—5), актиномицеты], которые с трудом воспринимают красители. Мазки обычно фиксируют нагреванием, затем интенсивно с подогреванием над пламенем окрашивают основным феноловым фуксином, после чего обрабатывают 3—5% раствором серной кислоты, промывают водой и докрасивают метиленовым синим. Кислотоустойчивые бактерии остаются окрашенными в красный цвет, а все другие бактерии окрашиваются в синий цвет. Кислотоустойчивость связана с наличием у бактерий большого количества липидов, жировосков и оксикислот.

Для определения формы и величины бактерий, обнаружения капсул используют **негативный метод**, при котором частицы красителя (китайская тушь, воднорастворимый нигрозин, конго красный, колларгол) достигают внешней границы слоя слизи и границу цитоплазматической мембраны можно различать благодаря рефракции. Расстояние между этими двумя границами равно толщине слоя слизи и оболочки клетки (см. рис. 117,9).

Прижизненную окраску производят слабыми растворами основных красителей, не обладающих ядовитыми свойствами (метиленовый синий, крезоловый синий, нильский синий, нейтральный красный) и применяют для изучения гранул волютина, которые окрашиваются раньше и более интенсивно, чем цитоплазма, а также для дифференциации мертвых и живых клеток.

Для определения растворимости липидов, волютина, целлюлозы, серы, идентификации вакуолей клеточного сока и липидных включений, типов углеводов, белковых фракций используют **микрохимические методы**.

Бактерии могут быть подвергнуты изучению методом микродиссекции при помощи микроманипулятора или селектора, ультрацентрифугирования, облучения рентгеновыми лучами, потоком электронов определенных характеристик, путем фильтрования через бактериальные фильтры, электрофореза, инфраспектрофотометрии и других более сложных и тонких исследований, в частности ультратонких срезов бактериальных клеток, использования цитохимических методов, радиоизотопов.

В соответствующих разделах учебника сведения о методике исследования будут дополнены и расширены, но ни в какой мере они не могут заменить специальное практическое руководство, в котором подробно излагаются современные методы изучения бактерий, актиномицетов, риккетсий, вирусов, грибов, простейших.

ФИЗИОЛОГИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

Старое представление о бактериях как о примитивных живых существах — первичных единицах жизни — отвергнуто. Глубокое изучение морфологии и физиологии микробов показало, что как по своей структуре, так и по биохимическим реакциям они представляют собой сложные организмы (рис. 26).

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ МИКРОБОВ

Бактериальная клетка состоит из основных химических элементов — органических элементов — азота, углерода, кислорода, водорода.

Из различных элементов и их соединений микроорганизмы синтезируют белки, нуклеопротеиды, углеводы, липиды, гликолипидные, гликопротеидные комплексы, нуклеиновые кислоты, ферменты, витамины и др.

Вода. Содержание воды в цитоплазме большинства видов бактерий колеблется от 75 (кишечная палочка) до 85% (коринебактерии дифтерии, микобактерии туберкулеза, холерный вибрион). По количеству вода является главной составной частью клетки; она находится как в свободном состоянии, так и связанной с другими 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, углеводов и липидов происходят в результате присоединения к ним воды. Велика роль воды и в процессах 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.).

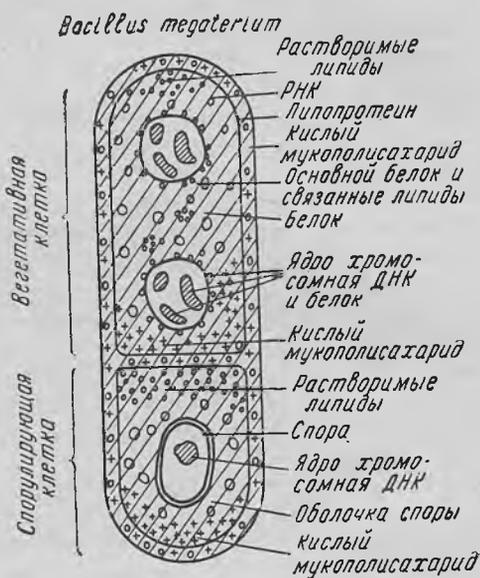


Рис. 26. Структура *Bac. megaterium*.

Общее содержание минеральных веществ в бактериях, полученных на обычных питательных средах, находится в пределах 2—14% веса сухой микробной массы.

Сухой остаток. Органическая часть сухого вещества бактерий состоит из белков, нуклеиновых кислот, углеводов, липидов и других соединений.

Белки. Более 50% сухого вещества бактериальной клетки составляет белок, распределенный в цитоплазме, ядре, цитоплазматической мембране и других клеточных структурах. Основная масса бактериального белка связана с нуклеиновыми кислотами. На долю нуклеопротеидов, играющих важную роль в жизнедеятельности клетки, приходится 50—80% сухого белкового вещества.

Нуклеиновые кислоты. Содержание нуклеиновых кислот в бактериальной клетке зависит от вида бактерий, питательной среды и колеблется в диапазоне 10—30% сухого вещества. Нуклеиновые кислоты в большинстве своем связаны с белками и сложными радикалами клеточных структур бактерий. Рибонуклеиновая кислота принимает участие в синтезе белка, дезоксирибонуклеиновая кислота детерминирует наследственную функцию. 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.

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

Углеводы. Содержание углеводов и многоатомных спиртов в теле бактерий составляет 10—30% сухого вещества. К ним относятся: 1) многоатомные спирты; 2) олигозиды, 3) полиозиды; 4) нейтральные олигополиозиды, содержащие N-ацетиламиногруппы; 5) кислые полиозиды; 6) олиго- и полиозиды, содержащие зиаловую 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 или крахмал.

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

Некоторые микробы имеют гексозамины, распадающиеся при гидролизе на моносахариды, аminosахариды 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 типовая специфичность микробов, которая имеет большое значение в лабораторной диагностике, изготовлении вакцин, лечебных и диагностических сыворотов.

Липиды. В бактериях, не отлагающих жира в виде включений, липиды составляют около 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, тетракосановая, масляная, капроновая и др.).

Из туберкулезных микобактерий были выделены туберкулостеариновая, оксистеариновая, пальмитостеариновая, фтиеновая и фтиоидная кислоты, из дифтерийной коринебактерии — дифтериновая.

Нейтральные липиды бактерий состоят из эфиров жирных кислот и углеводов. Количество глицерина и стеарина находится в пределах 2,5—12,5 % 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 оксикислот, 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, спирохет в основном сходен с бактериями. Отличие заключается в количественных соотношениях отдельных элементов и сложных структур.

Химический состав риккетсий. Риккетсии содержат 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.

Химический состав вирусов. Элементарный состав вирусов не отличается от состава растительных, животных и бактериальных белков. 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, опухолей и лейкемий, вирусы энцефалитов, геморрагических лихорадок, полиомиелита, Коксаки, ЕСНО и др.). В табл. 3 приведены сравнительные данные о химическом составе некоторых вирусов.

Таблица 3

Общий химический состав некоторых вирусов

Вирус	Белок	Нуклеиновая кислота		Углеводы	Липиды
		ДНК	РНК		
Осповакцины	62,0	0,8	—	4,0	33,2
Энцефаломиелита	49,1	6,8	—	4,0	40,1
Гриппа А	65,0	—	1,0	10,6	23,4
Фаг <i>E. coli</i>	52,4	40,0	—	17,6	Содержатся

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

Структура нуклеиновых кислот была расшифрована исследованиями И. Уотсона и Ф. Крика, которые установили, что ДНК представляет собой две полинуклеотидные цепи, закрученные по спирали и соединенные водородными связями между 6-амино- и 6-оксигруппами.

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

Вирус гриппа содержит нуклеопротеид, липиды, углеводы и фермент гемагглютинин (нейраминидазу). Некоторые вирусы имеют в своем составе муциназу (вирусы паротита, свиной инфлюэнцы), аденозинфосфатазу (вирус миелобластоза птиц), цитохромредуктазу (вирус миненгопневмонии), гемоплизины (вирус паротита, ложной чумы птиц, парагриппозный вирус D).

Многие вирусы состоят только из нуклеопротеида (вирусы растений, фаги, вирусы, вызывающие полиомиелит и папиллому кроликов и др.).

В составе фага кишечной палочки находится 17 аминокислот. В некоторых типах фага этой бактерии дезоксирибонуклеиновая кислота составляет около 40% от общего его веса. Белок и дезоксирибонуклеиновая кислота фагов обуславливают видовую их специфичность. Фермент фага типа лизоцима способствует проникновению ДНК фага в цитоплазму поражаемых бактерий.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИКРООРГАНИЗМОВ

Удельный вес бактерий в среднем равен 1,055. Вязкость бактериальной цитоплазмы колеблется в широких диапазонах, превышая вязкость воды от 3 до 8000 раз. Всякие повреждения физическими и химическими воздействиями производят вначале обратимую, 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 грамтрицательных бактерий оно составляет 2—3 атмосферы, в молодых растущих культурах кишечной палочки и стафилококков внутриклеточное осмотическое давление достигает 15—20 атмосфер.

Проницаемость бактериальной клетки выше, чем у клеток животных, следовательно, и изотонические растворы 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. Имеются бактерии, которые растут на средах, содержащих обыкновенную воду. Эти данные используют в практике приготовления питательных сред, к которым для изотонии должны добавляться 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 растворах хлористого натрия большинство бактерий имеет отрицательный заряд. Бактерии в свободно взвешенном состоянии в водной нейтральной среде под влиянием электрического тока движутся к аноду. Следовательно, бактерии обладают отрицательным электрокинетическим потенциалом. Взвеси бактерий представляют собой электроотрицательные коллоиды и могут быть осаждены многими неспецифическими агентами (основными красителями), а также кислотами в изоэлектрической точке с электрокинетическим потенциалом, равным нулю.

ПИТАНИЕ 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 (прототрофные) и гетеротрофные.

Аутотрофные (греч. *autos* — сам, *trophe* — пища) микроорганизмы обладают способностью создавать органические вещества из неорганических, они не нуждаются в органических соединениях углерода. Синтез составных частей своего тела осуществляется у них путем усвоения углекислоты, воды и простых азотистых соединений (аммиака, его соли, соли азотистой кислоты). К микробам аутотрофного питания принадлежат нитрифицирующие бактерии, многие серобактерии, а также азотфиксирующие бактерии (*Azotobacter*, некоторые виды *Clostridium* и др.), которые усваивают азот из атмосферы. 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.

Изучением аутотрофных бактерий было установлено, что они в процессе синтеза всех органических веществ клетки используют 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 (греч. *heteros* — другой) бактерии нуждаются для своего питания в органическом углероде (углеводы, кето-, amino-, окси- и жирные кислоты), различных азотистых соединениях (нитраты, аммиак), неорганических веществах (калий, магний, марганец, железо, фосфаты, сульфаты), микроэлементах и витаминах.

Гетеротрофные микробы подразделяются на сапрофиты и паразиты.

а) **Сапрофиты** (греч. *sargos* — гнилой, *phyton* — растение). Живут за счет органических веществ, находящихся во внешней среде. К ним относят большинство видов бактерий, населяющих нашу планету. Их иначе называют **м е т а т р о ф а м и**.

б) **Паразиты** (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 образу жизни. 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 не является абсолютным, ибо резкую грань между этими подгруппами не всегда можно установить (см. стр. 132 «Формы симбиоза»).

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

В настоящее время установлено, что некоторые микробы, раньше считавшиеся 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., можно выращивать в синтетических средах.

Многие бактерии развиваются только в сложных средах, содержащих пептон (продукт ферментативного расщепления мяса и других белковых субстратов), мясной экстракт и сходные с ними продукты биологического происхождения, которые содержат все органогены в виде высокомолекулярных соединений, необходимых для питания микробов.

В питании микробов большое значение имеют азот и его соединения. По характеру азотистого питания микроорганизмы подразделяют на ряд групп: 1) фиксирующие азот из воздуха; 2) усваивающие минеральные формы азота (сернокислый аммоний); 3) развивающиеся в присутствии отдельных аминокислот или их смеси, 4) культивируемые в белковых питательных средах.

Источниками углерода для микробов могут служить различные углеводы, многоатомные спирты, органические кислоты и их соли.

К. Найт распределил бактерии по степени способности к синтезу сложных соединений на 4 группы.

1. Бактерий, извлекающие углерод из углекислого газа, а азот из неорганических соединений. К ним относят аутоотрофы, способные к фотосинтезу; они используют лучистую энергию (свет). Аутоотрофы, 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 аминокислот (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 они нуждаются в органических соединениях, содержащих асимметрический 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.

Эти данные подтверждают положение, высказанное в 1921 г. А. Ф. Лебедевым, что абсолютных гетеротрофных микроорганизмов нет. Усвоение углекислоты, как было установлено, не является монополией зеленых растений и пурпурных серобактерий, оно имеет место и среди многих гетеротрофных микробов; не лишены этой способности и патогенные виды.

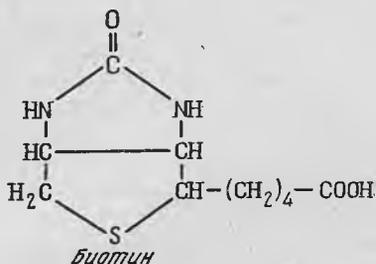
Возникает вопрос, какие организмы появились раньше — аутоотрофные или гетеротрофные. Большинство исследователей придерживается того мнения, что первыми живыми существами были гетеротрофы, питающиеся орга-

животными веществами. Исходя из этой концепции, полагают, что вначале появились анаэробы — микроорганизмы, живущие в бескислородной среде, как в атмосфере Земли в то время почти не было кислорода, увеличение концентрации которого было связано с интенсивным развитием зеленых растений. В процессе эволюции образовались автотрофные микроорганизмы, которые стали использовать свободный кислород для получения необходимой энергии. Следовательно, аэробный тип дыхания присущ более позднему периоду развития микроорганизмов.

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

В 1901 г. Э. Вилдье было найдено, что в дрожжах имеется особое вещество, названное им «биос», которое, как теперь выяснено, состоит из трех фракций — «биос» I (мезо-инозит), «биос» II (пантотеновая кислота и биотин), «биос» III (тиамин или витамин B_1).

В культурах плесневых грибов Я. Я. Никитинским в 1904 г. были выделены органические вещества — стимуляторы их роста. Значительная часть грибов требует для своего развития наличия биотина (витамина H).



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

Бактерии инфлюэнцы требуют для своего роста сложных веществ, содержащихся в крови, — X-фактора (гемина) и Y-фактора (коэнзима фермента дегидразы).

К витаминам, необходимым для развития бактерий, относят биотин, витамины B_1 (тиамин), B_2 (рибофлавин), B_3 (пантотеновую кислоту), B_4 (холин), B_5 (никотинамид), B_6 (пиридоксин), B_7 (гемин), B_8 (инозит), B_9 (фолиевую кислоту), B_{10} (парааминобензойную кислоту), B_{11} , B_{12} , витамин K и др.

Концентрация витаминов в питательной среде выражается в микрограммах, потребность в них колеблется в пределах 0,05—40 $\mu\text{g}/\text{мл}$. 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 дей-

ствие, активизирует 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 химического состава туберкулезной, дифтерийной, кишечной палочек и других микробов.

Микроэлементы входят в состав активных групп некоторых ферментов.

МЕХАНИЗМ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У МИКРООРГАНИЗМОВ

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

Л. Пастер еще в первой половине прошлого столетия установил, что многие вещества (белки, гормоны, ферменты, углеводы), играющие решающую роль в жизнедеятельности животных и растений, оптически активны, обладают способностью вращать плоскость поляризации.

Он доказал, что определенные виды микроорганизмов усваивают из двух оптических антиподов только один: второй остается нетронутым и может быть выделен в чистом виде. Так, например, *Penicillium glaucum* потребляет правовращающий изомер винной кислоты, *Streptococcus lactis* — правовращающий изомер молочной кислоты и т. д., большинство видов бактерий кишечной группы хорошо усваивает левовращающий изомер лейцина.

В обмене веществ происходят два противоположных и вместе с тем единичных процесса: а с с и м и л я ц и я и д и с с и м и л я ц и я, обмен конструктивный и энергетический.

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

Энергетический обмен веществ (диссимиляция) 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 волосяного покрова со шкур, смягчения кож, снятия желатинового слоя с киноплёнки при ее регенерации, химической чистки

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, стероиды (гидрокортизон, преднизолон, преднизолон и др.).

Ферменты играют большую роль в жизнедеятельности микроорганизмов: они позволяют некоторым видам усваивать метан, бутан и другие углеводороды и синтезировать из них сложные органические соединения.

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

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.

По действию и характеру превращений ферменты подразделяют на пять групп.

I. Ферменты расщепления (гидролазы, фосфорилазы). Гидролазы — ферменты, ускоряющие реакции гидролиза, наиболее широко распространены среди микробов. Они вызывают расщепление белковых, углеводных и жировых веществ в результате присоединения к ним частиц воды. Фосфорилазы обуславливают фосфорилирование глюкозы при помощи аденозинтрифосфата (АТФ); благодаря этому механизму получаемая при переносе АТФ в аденозиндифосфат (АДФ) энергия становится доступной для организма.

II. Ферменты окисления и восстановления (оксидазы, дегидразы, десмолазы, цитохромредуктаза, цитохромы а, b, с и др., каталаза, пероксидаза), которые ускоряют окислительно-восстановительные процессы, обуславливающие ферментацию, дыхание. С помощью десмолаз органические соединения расщепляются путем разрыва связей между атомами углерода.

III. Ферменты присоединения (фумораза, аконитаза, альдолаза, карбоксилаза и др.), катализирующие присоединение и отнятие воды, аммиака и некоторых других веществ.

IV. Ферменты переноса групп атомов между различными соединениями (фосфофазы, аминофазы и др.).

V. Ферменты изомерации, обуславливающие катализ внутримолекулярных превращений (фосфотриозоизомераза, фосфомутаза).

Поглощение клетками питательных веществ представляет собой довольно сложный процесс. При диффузии происходит перемещение растворенного вещества из зоны более высокой концентрации, находящейся за пределами тела клетки, в организм бактерий до тех пор, пока концентрация не станет одинаковой. Прохождение растворителя через цитоплазматическую мембрану бактерий из зоны более низкой концентрации растворенного вещества в зону более высокой концентрации осуществляется путем осмоса. Градиент концентрации и осмотические силы, 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 слои белка, состоящие из белковых цепей, 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.

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. Имеются 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.

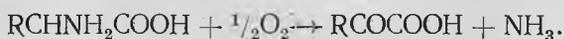
Биохимическими исследованиями установлено, что имеются микроорганизмы, которые нуждаются, кроме аминокислот и витаминов, в веществах, несущих функцию стимуляторов роста (олеиновая кислота, уксусная кислота, пуриновые и пиримидиновые основания).

Белковый обмен у бактерий протекает в две фазы. Первичный распад белка 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 стадии пептонов совершается в питательной среде с рН 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) и т. д.

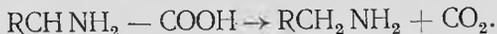
Окислительное дезаминирование



Существует восстановительное, гидролитическое и внутримолекулярное дезаминирование.

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

Наряду с дезаминированием широко распространено явление декарбок-
с и л и р о в а н и я, особенно среди гнилостных бактерий:



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

Некоторые микробы вырабатывают фермент триптофаназу, под влия-
нием которой образуется индол (рис. 27), его обнаружение используют в
бактериологической диагностике. Индолобразование обычно происходит
в условиях голодания микробов.

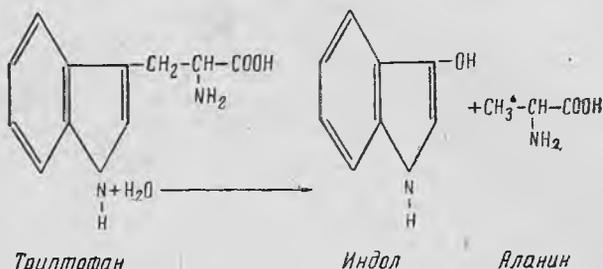


Рис. 27. Расщепление триптофана на индол и аланин.

Расщепление микробами углеводов сопровождается образованием кис-
лой реакции, расщепление белков — щелочной. Следовательно, в процессе
эволюции микробы, вызывающие брожение, приспособились к жизни при
кислой реакции, а гнилостные — при щелочной. Проявление биологиче-
ского антагонизма бродильных и гнилостных микробов играет важную роль
в природе и практике человека. Благодаря бродильным процессам пред-
ставляется загнивание силоса, заквашенных овощей, молочных про-
дуктов.

Наряду с реакциями расщепления белков происходят и процессы их
синтеза. Для построения белков бактерий необходимы аминокислоты. Бак-
териальные клетки удовлетворяют потребности в аминокислотах двояким
путем; одни микроорганизмы получают их в готовом виде, другие — син-
тезируют аминокислоты из простых соединений азота. Образование микро-
бами аминокислот происходит путем присоединения к углеродному скелету
будущей аминокислоты NH_3 ; при этом образуются дикарбоновые амино-
кислоты — аспарагиновая и глутаминовая. Другие аминокислоты образу-
ются путем переаминирования. Весьма важным свойством микробов явля-
ется способность их синтезировать незаменимые аминокислоты (метионин,
триптофан, лизин).

Схема переаминирования



Биосинтез белка из аминокислот совершается в определенной после-
овательности: 1) активация аминокислот; 2) перенос активированных ами-
нокислот на растворимую рибонуклеиновую кислоту (р-РНК) и связывание
их последней; 3) перенос связанных с р-РНК аминокислот одновременно
с самой р-РНК на микросомные рибонуклеопротеиды, где происходит поли-
меризация их в белок.

В синтезе белка большую роль играет дезоксирибонуклеиновая кислота, которая обладает способностью направлять этот сложный процесс (см. стр. 121—122). Микробы могут осуществлять биосинтез белка за счет углеводов нефти, природного газа, отходов химической промышленности.

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 (амилаза или диастаза), расщепляющие углеводы, производят гидролиз крахмала до образования глюкозы и мальтозы. Амилаза содержится у многих видов микробов: сенной, сибиреязвенной, дифтерий-

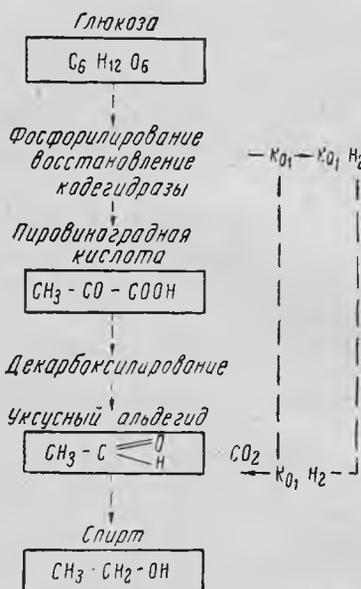


Рис. 28. Схема основных этапов спиртового брожения.

ной палочек, холерного вибриона, стрептококка. Наличие этого фермента обеспечивает микробу возможность создания в клетке резервного материала в виде полисахаридов. Некоторые бактерии имеют фермент целлюлазу, который расщепляет 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 действию 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.

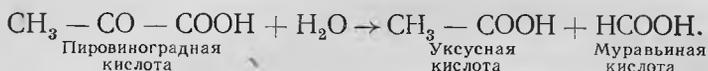
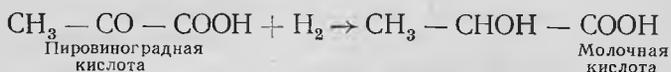
При гидролизе и фосфорилизе поли- и дисахаридов не происходит разрыва углеродной цепи молекулы углевода, следовательно, этот процесс не сопровождается освобождением энергии. Брожение же характеризуется

разрывом цепи молекулы углевода и освобождением значительного количества энергии. Бройдильным процессам подвергаются моносахариды, связанные с фосфорной кислотой. К молекуле углевода присоединяются две молекулы фосфорной кислоты, образуется ряд гексозодифосфорных кислот, которые распадаются с разрывом шестиуглеродной цепи и с образованием двух фосфотриоз: фосфоглицеринового альдегида и фосфодиоксиацетона.

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, превращается в спирт (рис. 28).

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 углеводов с образованием кислот.



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 (см. стр. 92). В отличие от растительного бактериальный хлорофилл обладает способностью поглощать некоторые лучи из инфракрасного спектра; он представляет собой сложный комплекс с каротидными пигментами, содержащими 75% белка, около 20% липидов и 5% хлорофилла. В процессе фотосинтеза у пурпурных серобактерий происходит восстановление углекислоты водородом H_2S , 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. Так, *Penicillium glaucum* усваивает правовращающий изомер винной кислоты и не усваивает левовращающий изомер.

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 $R-SH$. Эта восстановительная форма серы обладает высокой реактивностью и легко поддается дегидрированию с последующим превращением в группу $R-S-S-R$, а затем в более сложные соединения, которые при гидрировании восстанавливаются. Благодаря такому процессу регулируется окислительно-восстановительный потенциал в цитоплазме микроорганизмов. Восстановление сернокислой 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 кислота и аденозиндифосфорная кислота. Первая богата энергией («заряженная»), вторая — бедна энергией («разряженная»). Фосфор входит в состав важнейших соединений цитоплазмы клетки (нуклеопротеиды, фосфолипиды, простетические 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 геминов, являющихся простетическими группами ряда ферментов (цитохромы). Недостаток или избыток железа в питательной среде обуславливает различную продукцию токсина дифтерийными коринебактериями.

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

ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ СВОЙСТВ МИКРОБОВ

Широкое и научно обоснованное применение микробиологических процессов в технологии бродильной промышленности, обработке льна, шкур, земледелии, консервировании многих пищевых продуктов стало возможным только со второй половины XIX столетия. Из насущных потребностей производства бурно развивающейся промышленности, особенно по переработке продуктов сельского хозяйства, вытекала необходимость глубокого изучения биохимических процессов. Открытия, сделанные Л. Пастером в этой области, были в значительной степени подготовлены развитием промышленности, органической химии и других наук.

Большое значение в медицинской микробиологии имеет использование специфической ферментативной способности патогенных бактерий для опре-

деления их видовых свойств. Многие бактерии ферментируют углеводы с образованием кислоты или кислоты и газа, а белки — с образованием 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 выше выражен паразитизм у микроба, тем ниже его ферментативная активность. Однако надо отметить, что указанная взаимосвязь между ферментативной активностью и паразитизмом не является общим законом. Некоторые бактерии (холерный вибрион, 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, для дыхания используют 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 условно подразделены на 4 группы.

1. *Аэробы*, которые хорошо развиваются при свободном доступе воздуха; они растут на поверхности жидких и плотных питательных сред (сарцины, холерный вибрион, микобактерии туберкулеза и др.).

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

3. *Факультативные аэробы*, составляющие большинство патогенных и сапрофитных микробов. Типичным представителем факультативных аэробов является кишечная палочка, которая в углеводной среде вначале ведет себя как анаэроб, расщепляя углеводы путем брожения, затем начинает потреблять кислород и может расти как аэроб, окисляя продукты брожения (молочную кислоту) до более глубоких компонентов расщепления — углекислоты и воды. Факультативные аэробы обладают значительными преимуществами, они могут жить как в кислородных, так и в бескислородных условиях.

4. *Анаэробы*, которые могут жить только при отсутствии кислорода воздуха (клостридии 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 грамм-молекулы глюкозы освобождаются 674 большие калории тепла, что соответствует запасу потенциальной энергии, которая была аккумулирована в молекуле углевода при фотосинтезе его в зеленых растениях из углекислоты и воды.



При неполном окислении освобождается соответственно степени окисления меньшее количество энергии. Так, например, уксуснокислые бактерии могут окислять этиловый спирт до уксусной кислоты и воды.



Если же этот процесс будет сопровождаться глубоким расщеплением, до образования конечных продуктов — воды и углекислоты, то тогда освобождается большее количество энергии.



Окисление у анаэробов происходит путем ферментации субстрата с образованием небольшого количества энергии, что и наделяет их повышенной энергетической деятельностью, принимающей грандиозные масштабы. При брожении одной грамм-молекулы глюкозы образуется в 25 раз 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 оксиизомеразы превращается в фосфоглицериновый альдегид и в дальнейшем через ряд последовательных реакций образуется пировиноградная 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.

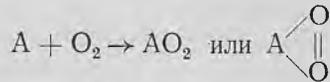
Исследованиями было установлено, что дыхание бактерий происходит под влиянием ферментов типа оксидаз и дегидраз, которые обладают выраженной специфичностью и многообразием действия. Оксидазный и дегидразный процессы дыхания тесно связаны между собой, дополняя друг друга, но вместе с тем различны как по биологической роли, так и по их ферментам.

В. И. Палладин впервые показал, что между аэробным и анаэробным окислением принципиальной разницы не существует. Аэробным дыханием является процесс окисления, когда акцептором водорода служит кислород. Анаэробным называют дыхание, при котором акцептором водорода может быть любое вещество, кроме кислорода. При аэробном дыхании оксидазная система осуществляет окислительный процесс путем действия кислорода на водород органического вещества.

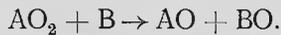
По теории Баха, в клетках содержится окислительная система, состоящая из оксигеназы, дающей с молекулярным кислородом перекиси, и пероксидазы, переносящей активированный кислород на окисляемый субстрат.

Активирование кислорода, по А. Н. Баху, связано с образованием перекисей с ненасыщенными органическими веществами. При воздействии энергии ненасыщенного вещества молекулы кислорода выходят из инертного состояния и становятся активными.

Эта реакция протекает в две фазы. В первой фазе молекулярный кислород активизируется, соединяется с органическим веществом (А), образуя перекиси. Схематически это может быть представлено следующим образом:

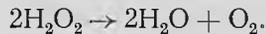


Во второй стадии перекисное соединение AO_2 отдает избыток кислорода окисляемому субстрату В, который в обычных условиях не может окисляться кислородом:



Затем промежуточное окисленное соединение АО, возникшее во второй фазе, присоединяет к себе кислород, переходит в перекисную форму AO_2 и снова восстанавливается, отдавая избыток своего кислорода субстрату В. Этот процесс продолжается до тех пор, пока весь субстрат не будет окислен.

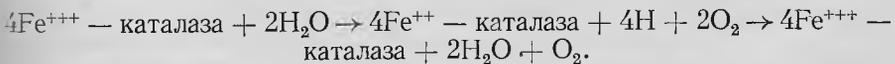
Аэробные бактерии относительно выносливы к перекиси, так как они обладают способностью продуцировать ферменты пероксидазу и каталазу, разрушающие перекиси. Пероксидаза при разложении перекиси водорода окисляет различные соединения. Каталаза разлагает перекись водорода на кислород и воду:



По О. Варбургу, активатором кислорода является «дыхательный фермент», близкий по своему химическому составу к гемину; он представляет собой цитохромоксидазу — соединение белка с железопорфирином, который содержится наряду с цитохромами в клетках животных, растений и аэробных микробах. Установлено наличие трех типов цитохромов (а, в, с) с характерными полосами поглощения. Цитохром содержит железо; в его состав входят гистидин, лизин и многие другие аминокислоты.

При окислении или восстановлении цитохрома в железопорфириновой группе изменяется валентность атома железа.

Железопорфириновая группа каталазы при разложении перекиси водорода изменяет валентность железа:



Аэробы (синегнойная, сенная, сибиреязвенная, туберкулезная палочка, холерный вибрион и др.) содержат все три цитохрома: а, в, с. Факультативные анаэробы (кишечная палочка, брюшнотифозная, паратифозная, дизентерийная бактерии, стрептококки и др.) содержат только один или два цитохрома. Анаэробы не содержат цитохрома.

Интенсивность процессов аэробного дыхания находится в зависимости от возраста культуры, температуры и питательных субстратов. Активно растущие культуры потребляют за 1 час 2500—5000 мм³ кислорода на 1 мг сухого вещества бактерий, в то время как голодающие или полностью лишенные азотистого питания культуры потребляют только 10—150 мм³ кислорода. Молодой культурой вырабатывается тепловой энергии значительно больше, чем потребляется ею для синтетических и других жизненных процессов. Определенная часть ее выделяется во внешнюю среду. Например, кишечная палочка использует для процессов ассимиляции 31 % выделяемой энергии, синегнойная бактерия — 28 %, вульгарный протей — 20 %, салмонелла 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, в которых вследствие действия высокой температуры, образуемой 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.

По Г. Виланду, окисление — это отдача водорода, восстановление — присоединение водорода.

По теории Палладина — Виланда, дыхание бактерий происходит под влиянием дегидраз, осуществляющих перенос активного водорода с окисляемого вещества (донатора водорода) на акцептор водорода. Реакция протекает по схеме: $AH_2 + B \xrightarrow[\text{дегидраза}]{\text{фермент}} A + BH_2$.

Как видно из схемы, донатор водорода AH_2 окисляется, акцептор же водорода B восстанавливается до BH_2 .

Функцию акцептора водорода могут выполнять кислород воздуха и органические вещества, способные окисляться и восстанавливаться (кодегидраза, желтые ферменты и, вероятно, вещества, содержащиеся в пигментах бактерий).

В качестве акцептора водорода в лабораторных опытах используется метиленовый синий, который под влиянием бактерий быстро восстанавливается, превращается в лейкосоединение и теряет окраску. Тщательно отмытые бактерии утрачивают способность восстанавливать метиленовый синий. Это свойство проявляется вновь, если к отмытым бактериям добавить янтарную, молочную, пировиноградную кислоты, α -глицерофосфат натрия и другие вещества, которые окисляются, теряя атомы водорода, в то время как метиленовый синий восстанавливается, приобретая эти водородные атомы, но лишается при этом двойной связи и обесцвечивается.

По современным воззрениям, окисление — это отдача отрицательного электрона ($Fe^{++} - e \rightarrow Fe^{+++}$), восстановление — получение отрицательного электрона ($Fe^{+++} + e \rightarrow Fe^{++}$).

Предполагается, что 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.

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 с наиболее положительным потенциалом. При постепенном

в дробном освобождении энергии дыхания и при промежуточном переносе водорода повышается активность реакции для клетки.

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 анаэроба. Как уже было указано, дрожжи также обладают способностью изменять свой тип дыхания в зависимости от наличия или отсутствия кислорода.

Ядовитое действие кислорода по отношению к анаэробам, по Дж. Мак Лерду, объясняется тем, что в присутствии кислорода образуется перекись



Рис. 29. Схема окисления субстрата путем переноса электронов.

водорода. Анаэробы не обладают способностью продуцировать каталазу. Как было установлено, ядовитым является не сам по себе кислород, а только H_2O_2 . 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. Следовательно, восстановители снижают окислительно-восстановительный потенциал. Таким же действием обладают глюкоза и другие редуцирующие вещества.

В. А. Энгельгардт считает, что при высоком окислительно-восстановительном потенциале 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 H_2O_2 .

Одним из факторов, от которого зависят окислительно-восстановительные реакции в питательной среде, является окислительно-восстановительный потенциал.

Окислительно-восстановительный потенциал (gH_2) — это численная количественная характеристика степени аэробности. Окислительно-восстановительный потенциал становится минимальным при насыщении среды водородом и максимальным при насыщении среды кислородом. М. Кларк предложил величину окислительно-восстановительного потенциала выражать gH_2 — отрицательный логарифм парциального давления газообразного водорода. Эта величина характеризует насыщение среды кислородом или водородом. Диапазон gH_2 от 0 до 42,6 характеризует все степени насыщения водного раствора водородом и кислородом. Аэробы растут в пределах gH_2 14—20 и выше, факультативные аэробы — 0—20 и выше, анаэробы — от 0 до 12.

Аэробы приспособлены к существованию при более высоком окислительно-восстановительном потенциале, анаэробы — к низкому gH_2 . Анаэробы не являются пассивными микроорганизмами, они сами для себя создают низкий gH_2 в среде. Засеянные культуры анаэробов, прежде чем начать размножаться, снижают gH_2 с величины 20—22 до 1—5. Таким образом, анаэробы характеризуются весьма выраженной способностью приспособлять среду к своим потребностям. Такими же свойствами обладают

и аэробы. Они ограждают себя от избытка кислорода восстановительным барьером.

В природе нередко происходят резкие переходы от аэробных условий к анаэробным. Так, например, после дождя аэробные условия в почве сменяются анаэробными. При попадании в почву органических веществ (трупов животных и растений) возникают восстановительные условия, образуемые как вследствие энергичного потребления кислорода аэробами, так и в результате выделения ими редуцирующих веществ. Микроорганизмы в отличие от высших организмов довольно быстро приспосабливаются к резким переменам окислительно-восстановительных условий.

Регулируя окислительно-восстановительные потенциалы питательной среды, можно создать условия для роста анаэробов в присутствии кислорода путем снижения гН_2 , а также культивировать аэробы в анаэробных условиях путем повышения гН_2 среды.

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

При изготовлении питательных сред учитывается не только состав питательного, энергетического материала и активная реакция среды (pH), но и ее окислительно-восстановительный потенциал (гН_2).

В отличие от бактерий, у которых дыхание представляет собой последовательный цикл окислительно-восстановительных процессов, дыхание у вирусов происходит в результате аккумуляции и расхода энергии. Акцептором энергии у вирусов являются нуклеиновые кислоты, что было доказано путем внесения в питательную среду АТФ, которая резко повышает интенсивность размножения вирусов. При заражении белых мышей вирусом гриппа снижается содержание АТФ в легких, так как часть этого соединения усваивается вирусом гриппа.

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. 74) пигментообразующих микробов на плотных средах окрашиваются в красный цвет («чудесная палочка», актиномицеты, дрожжи), розовый (розовый микрококк), золотистый (золотистый стафилококк), белый (белый стафилококк), синий (синегнойная бактерия), фиолетовый (хромобактер фиолетовый), черный и бурый (дрожжи и грибы). Колонии сарцин окрашиваются в желтый, лимонный, золотистый цвет. Имеются микроорганизмы, которые вырабатывают по два и более пигментов.

Образование пигментов происходит при хорошем доступе кислорода, температуре 20—25° и рассеянном солнечном свете.

Пигменты подразделяются на растворимые в воде (синегнойная бактерия, бактерия синезеленого молока), растворимые в спирте и нерастворимые в воде («чудесная палочка», золотистый стафилококк), 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. Свечение 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 в темноте 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.

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. Бейеринк применял светящиеся бактерии в качестве индикатора при изучении выделения кислорода в процессе фотосинтеза.

Светящиеся бактерии были названы фотобактериями (греч. photos — свет). К ним относится большая группа физиологически сходных, но морфологически различных бактерий (кокки, палочки, вибрионы); они являются грамотрицательными или грампромежуточными, не образующими спор азробами.

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 находится в пределах 15—18°. Некоторые виды хорошо развиваются и светятся при 30—37° и концентрации поваренной соли около 3%, но имеются виды, которые светятся при наличии в среде 0,5—0,7% NaCl.

Светоизлучающая система бактерий связана с неповрежденными живыми клетками. Уменьшение солей в среде, добавление сульфаниламидов, осмотический цитолиз, 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 темноте.

Из отдельных экстрактов выделен люциферин и фермент люцифераза.

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

АРОМАТООБРАЗУЮЩИЕ МИКРОБЫ

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

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

матообразующим бактериям относится *Leuconostoc citrovorum*, 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 определенных видов микроорганизмов можно получать витамины, ферменты. Некоторые патогенные представители вырабатывают ядовитые для человека и животных вещества — токсины (см. стр. 134).

РАЗМНОЖЕНИЕ И РОСТ МИКРООРГАНИЗМОВ

Под размножением микробов подразумевают способность их к самовоспроизведению, увеличению количества особей на единицу объема. Рост микроорганизмов означает увеличение массы цитоплазмы бактерий в результате синтеза клеточного материала.

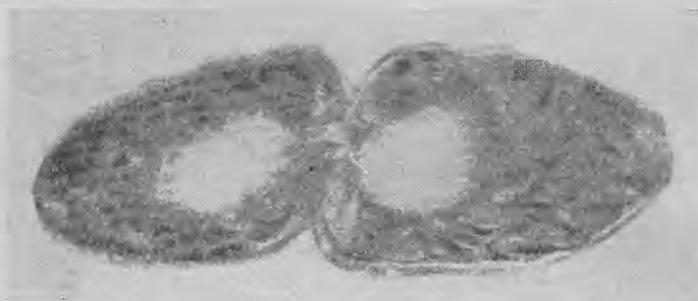


Рис. 30. Ультратонкий срез делящейся клетки *E. coli*.

Бактерии размножаются простым поперечным делением (вегетативное размножение) (рис. 30), которое происходит в различных плоскостях с образованием многообразных сочетаний клеток (гроздь, цепочки, пары, тьюки и др.), а также почкованием, посредством расщепления сегментированных нитей, путем образования клеток, подобных спорам, продуцированием мельчайших подвижных конидий, конъюгацией (рис. 31), что подводит вплотную к представлению о половом размножении бактерий (см. стр. 124).

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 поколений материнские клетки стареют и погибают. Такое объяснение исключает метафизическое представление о «бессмертии бактерий».

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

При благоприятных условиях размножение некоторых видов бактерий происходит со скоростью одно деление каждые 20—30 минут. Увеличение клеток выражается следующим образом:

1—2—4—8—16—32 — N число клеток.
0—1—2—3—4—5 — n число поколений.

Общее количество бактерий (N) через n поколений будет составлять $N \cdot 2^n$ 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

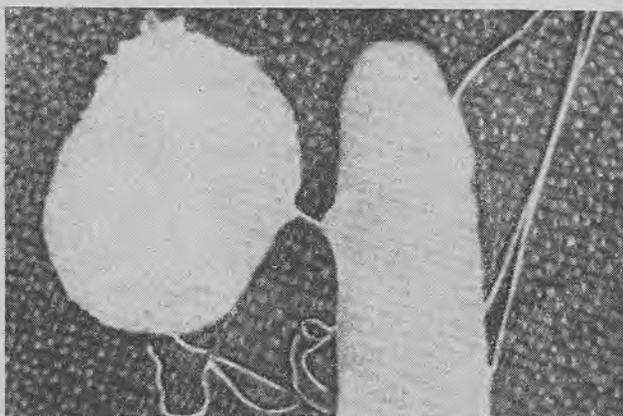


Рис. 31. Конъюгация у *E. coli*.

количество бактерий должно составлять $N = 2^{48}$. При делении каждые 30 минут через 36 часов микробная масса составит около 400 т. Термофильные микробы размножаются еще быстрее.

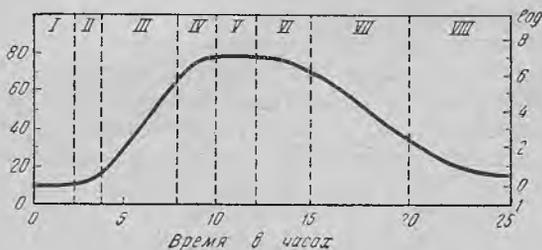


Рис. 32. Кривая размножения бактерий.

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

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

1. Исходная стационарная фаза представляет собой время от момента посева бактерий на питательную среду. В этой фазе размножения не происходит. Продолжительность исходной стационарной фазы после посева 1—2 часа.

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

3. Фаза логарифмическая, характеризующаяся максимальной скоростью деления, уменьшением размера клеток. Длительность ее в пределах 5—5 часов.

4. Фаза отрицательного ускорения, во время которой скорость размножения бактерий перестает быть максимальной, число делящихся особей уменьшается — эта фаза занимает около 2 часов.

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

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

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

8. 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—17 минут, салмонеллы брюшного тифа — 23 минуты, стрептококки — 30 минут, дифтерийные коринебактерии — 34 минуты, микобактерии туберкулеза — 18 часов.

Кроме размножения и роста, бактерии обладают возрастной изменчивостью — способностью к изменению особей 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 в развитии.

Наиболее простым циклом развития характеризуются кокковидные бактерии. Он сводится у них к росту клетки и ее последующему делению.

Палочковидные, бесспорные бактерии имеют цикл развития, сходный с кокками: молодые клетки с ростом увеличиваются, достигают снова максимума и затем делятся поперечным путем на две дочерние клетки, которые продлевают тот же цикл. У бацилл 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 спор, формирующихся на спиральных или прямых ветках — спороносцах.

Миксобактерии характеризуются относительно сложным циклом развития: вегетативные клетки палочковидной формы сменяются у них овальными или шаровидными микроцистами; клетки образуют плодовые тела с особым строением плодоносцев.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ

Культивирование бактерий. В лабораторных условиях микроорганизмы выращивают в питательных средах в термостатах, обеспечивающих поддержание постоянной температуры. По характеру подогрева термостаты подразделяются на электрические, газовые, керосиновые. Каждый термостат

являет 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 (греч. psichros—холодный, phileo—люблю), мезофильные (греч. mesos — средний), термофильные (греч. thermos — теплый) (табл. 4).

Таблица 4

Дифференциация микробов по отношению к температурному режиму

Группа микробов	Температурные границы размножения микробов			Место обитания
	оптимум	минимум	максимум	
Психрофильные	15—20°	0	30°	Водоемы холодных морей и океанов, почвы полярных стран и зоны вечной мерзлоты
Мезофильные	30—37°	10°	45°	Организмы животных и человека
Термофильные	50—60°	25°	85°	Верхние слои почвы, горячие источники, навоз, торф, отходы ваты

Для жизнедеятельности бактерий большое значение имеет концентрация водородных ионов питательной среды — рН, который выражается отрицательным логарифмом концентрации водородных ионов; рН характеризует любую степень кислотности или щелочности, от крайне кислых (рН=0) до крайне щелочных (рН=14).

Каждый вид микроба в процессе эволюции приспособился для существования в определенных границах концентрации водородных ионов, за пределами которых жизнедеятельность его невозможна. Предполагают, что рН влияет на активность ферментов. В зависимости от рН слабые кислоты в кислой среде находятся в виде молекул, а в щелочной — в виде ионов. Сапрофиты могут жить в условиях с чрезвычайно широким диапазоном рН — от 0,6 до 11,0. Патогенные же виды микробов растут при определенных концентрациях водородных ионов, приведенных в табл. 5.

Питательные среды должны быть легко усвояемые, с известным составом азотистых и углеводных веществ, витаминов, необходимой концентрации солей, изотоничные, стерильные, должны 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 использовались 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 «желе») — 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%), аминный азот (0,03—0,09%). Основное вещество агара-агара, обладающее желеобразующей 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 80—86°, а затвердевает при 36—40°.

Оптимальные показатели pH, при которых культивируют патогенные микроорганизмы

Название микроба	pH среды
Стафилококки	7,2—7,4
Стрептококки	7,2—7,6
Пневмококки	7,2—7,6
Менингококки	7,2—7,5
Гонококки	7,2—7,6
Пастереллы чумы	6,9—7,0
Возбудитель туляремии	6,7—7,4
Бруцеллы	6,8—7,2
Возбудитель сапа	6,4—6,8
» мелиоидоза	6,8—7,2
Салмонеллы брюшного тифа	6,8—7,2
Холерный вибрион	7,6—8,0
Бактерии инфлюэнцы	7,3—7,5
Бациллы сибирской язвы	7,2—7,6
Клостридии столбняка	7,0—7,5
» газовой анаэробной инфекции	6,0—8,0
» ботулизма	7,4—7,6
Коринебактерии дифтерии	7,2—7,6
Листерии	7,0—7,2
Микобактерии туберкулеза	5,8—8,0
Боррелии возвратного тифа	7,2—7,4
Лептоспиры	7,2—7,4
Риккетсии	7,4—7,8

Благодаря способности агар-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.

Для изготовления питательных сред М. Хоттингер предложил использовать продукты триптического расщепления белка, в которых нет пептонов, а содержатся низшие полипептиды и свободные аминокислоты. Л. Мартен применил в качестве фермента расщепления белков папаин. За последнее время получены в чистом виде все необходимые аминокислоты и витамины, используемые для культивирования бактерий.

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);

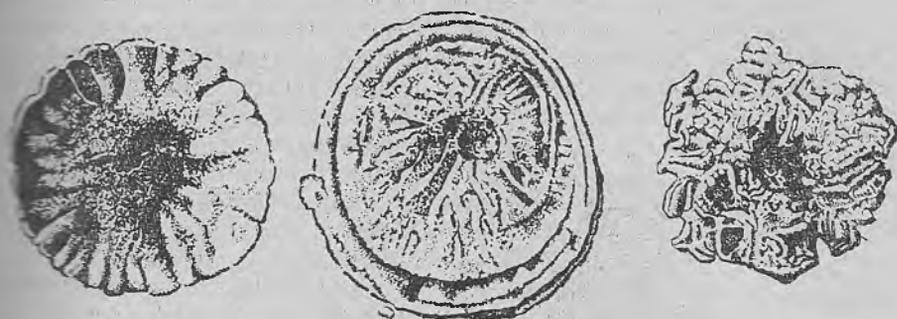


Рис. 33. Колонии различного строения (вид сверху).

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

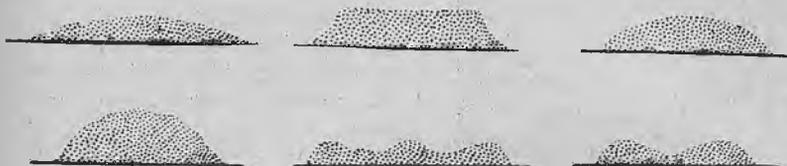


Рис. 34. Колонии различного строения (вид в разрезе).

3) среды для определения гемолитической способности (красный агар);
 4) среды для определения восстановительной (редуцирующей) способности микроорганизмов;
 5) среды, содержащие вещества, ассимилируемые только определенными микробами.

Кроме того, в лабораторной практике применяют консервированные 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 фосфорнокислого натрия, а также глицериновый консервант с солями лития, гипернатрический раствор поваренной соли и др.

В настоящее время многие питательные среды изготовляют фабричным способом и выпускают в сухом порошкообразном виде. Они удобны в работе, стойки и весьма эффективны.

Для культивирования бактерий стали широко применять безбелковые среды, в которых хорошо растут многие гетеротрофные, в том числе и патогенные микробы. Состав этих сред сложен, они включают большое количество компонентов.

Культивирование в синтетических средах с использованием метода меченых атомов дает возможность более детально дифференцировать микробы по характеру их биосинтеза.

По консистенции питательные среды бывают плотные (мясо-пептонный агар, мясо-пептонная желатина, свернутая сыворотка, картофель, сверну-

тый яичный белок), полужидкие (0,5% мясо-пептонный агар) и жидкие (пептонная вода, мясо-пептонный бульон, сахарный бульон и др.).

На плотных питательных средах микробы образуют различные по форме и величине колонии, которые представляют собой скопление особей, связанных цитоплазматическими тяжами, обуславливающими определенную структуру бактериальных группировок. Колонии могут быть плоскими, выпуклыми, куполообразными, вдавленными, поверхность их —

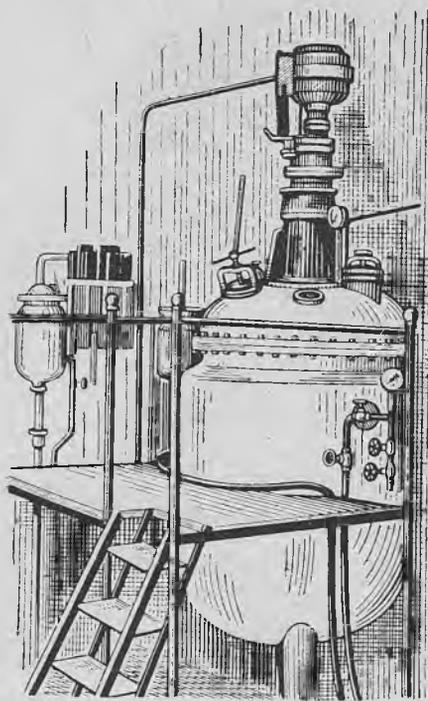


Рис. 35. Общий вид реактора.

гладкой (S-формы), шероховатой (R-формы), исчерченной, бугристой, края — ровными, зазубренными, волокнистыми, бахромчатыми. Форма колоний также разнообразна: круглая, розеткообразная, звездчатая, древовидная (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 вакцин и сывороток культивирование аэробов осуществляется глубинным способом. Этот метод позволяет более рационально использовать питательный субстрат и получать 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 выращивания бактерий и изучения некоторых процессов обмена веществ.

Размножение микробов происходит наиболее интенсивно в непрерывно обновляемой питательной среде.

В обычных лабораторных условиях анаэробы развиваются в стационарных (рис. 36) или портативных анаэростатах с разрежением воздуха до 1—8 мм или в вакуум-эксикаторах.

В целях успешного культивирования анаэробов необходимо засеивать в питательную среду большое количество посевного 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 преграждения доступа воздуха среду заливают слоем масла толщиной 0,5—1 см. Анаэробноз достигается адсорбцией кислорода пористыми веществами (лемза, вата, уголь), добавлением редуцирующих веществ (углеводы, пептон, цистеин, кусочки печени, селезенки, почек, мозга и т. д.). После посева в пробирки наливают вазелиновое масло. Выращивание анаэробов обычно производят в среде Китт-Тароцци, состоя-

шей из бульона, 0,5% глюкозы и кусочков органов животных (печени) или мясного фарша, а также в агаре столбиком или в специальных трубках, заполненных мясо-пептонным агаром и запаянных на концах (по Виньялю-Вейону).

Одним из простых вариантов культивирования анаэробов является способ Фортнера. На одну половину чашки Петри с плотной питательной средой засевают заранее известный аэробный микроб, а на вторую — исследуемый материал с предполагаемыми анаэробами. Край чашки заливают специальной замазкой и чашки помещают в термостат. Вначале происходит рост аэробов до тех пор, пока не будет исчерпан весь кислород, затем начинают расти анаэробы.

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).

Риккетсии и вирусы, являющиеся облигатными паразитами, не растут в обычных питательных средах. Они развиваются в культурах тканей, в оболочках куриных эмбрионов, в тканях и органах лабораторных животных.

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

Культивирование риккетсий в куриных эмбрионах по Коксу. Материал, содержащий риккетсии, вводят в полость желточного мешка (см. стр. 77). Зараженные яйца помещают в термостат-инкубатор при 37—36° на 6—7 дней.

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

Выращивание риккетсий по методу Вейгля и Мосинга. Платяных вшей заражают специальным капилляром путем введения в кишку через анальное отверстие взвеси риккетсий. А. В. Пшеничников и Б. И. Райхер разработали метод культивирования риккетсий на личинках вшей, которых кормили через мембрану кожи трупa дефибрированной кровью.

Эти методы используют при изготовлении сыпнотифозной вакцины и антигенов для серологической диагностики сыпного тифа и других риккетсиозов.

Культивирование вирусов. Вирусы в противоположность бактериям не размножаются в обычных питательных средах. Для их выращивания используют непереживаемые, первично переживаемые и переживаемые культуры 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.

Первые успешная эксплантация была осуществлена в 1885 г. В. Ру, который в течение нескольких дней поддерживал клетки куриного эмбриона в теплом солевом растворе. В 1887 г. Дж. Арнольд сохранял в теплом солевом растворе лейкоциты лягушки. В 1903 г.

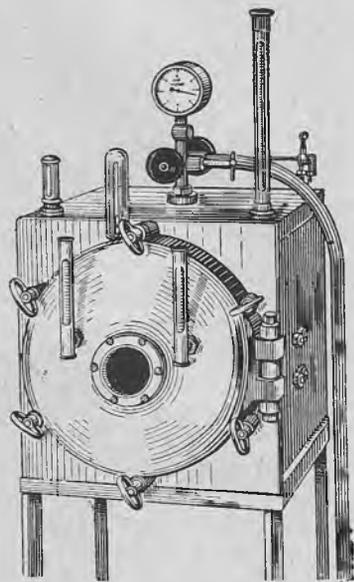


Рис. 36. Анаэростат.

Ж. Жоли наблюдал переживание и деление *in vitro* лейкоцитов саламандры в висячей капле около месяца. С. Биб и Дж. Юинг в 1906 г. описали истинное культивирование ткани. Они получили культуру тканей инфекционной лимфосаркомы собак. В 1907 г. Р. Гаррисону удалось в асептических условиях в сгустке лимфы получить размножение клеток эмбриона лягушки. Им же был введен в практику метод культивирования на стекле. А. Каррель разработал метод, благодаря которому стало возможным длительно сохранять *in vitro* культуры тканей, способную к активному размножению. А. Каррель создал крупную школу, внедрившую в практику метод длительного и непрерывного культивирования быстро растущих и делящихся клеток.

В 1928 г. Х. Мейтленд и М. Мейтленд разработали очень простой способ (сuspенди-рование кусочков ткани в жидкой среде) культуры тканей для размножения вирусов. Дж. Эндерс с сотрудниками доказали, что тропизм вирусов не является абсолютным. Они выращивали *in vitro* вирус полиомиелита в культуре тканей, не содержащей нервных клеток.

Особенно быстро стала развиваться и совершенствоваться техника культивирования тканей за последнее десятилетие в связи с использованием методов электронной микроскопии, более глубокого изучения физиологии, биохимии и генетики клеток тканей.

В настоящее время получены штаммы культуры тканей с определенной характеристикой. Методика получения культуры тканей, их классификация и способы использования более подробно описаны в практическом руководстве.

В отличие от риккетсий вирусы растут только в развивающихся клетках тканей; с прекращением процессов метаболизма вирусы быстро погибают. Вирусные тела синтезируются не из готовых белковых комплексов хозяина, а из более простых соединений (аминокислот, пуриновых, пиримидиновых оснований и других низкомолекулярных соединений).

Вирусы не обладают способностью к бинарному делению, у них также отсутствует способность к множественному делению и почкованию. После проникновения 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, пораженном данным вирусом.

За последнее время появились данные о возможности размножения вирусов и вне клеток тканей. Так, например, наблюдали увеличение инфекционного фактора в гомогенатах разрушенных клеток, инкубированных с инфекционной РНК вируса полиомиелита. Максимальное накопление инфекционного материала отмечали через 3 часа после заражения, причем развитие инфекции сопровождалось интенсивным синтезом нуклеиновых кислот и белка, повышением активности клеточной полионуклеотидфосфорилазы. Возможно, для развития вирусов достаточно наличия живого вещества, но необязательно в клеточной форме.

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.

За последние годы разработан метод получения культур тканей из эмбрионов человека, обезьян, морской свинки и других животных.

С успехом применяют культуры тканей СОЦ (сердце обезьян цино-мольгус), 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 женщины Елены Л. (Helen L.), умершей от рака. Эти клетки обладают способностью быстрого роста в соответствующих физиологических растворах. Культуры 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 ткани. Они быстро растут, на них сравнительно легко наблюдать цитопатогенный эффект. В последнее время имеются многочисленные указания на широкое инфицирование тканевых культур различными представителями рода *Mycoplasma*, что обязывает проводить строжайший контроль за чистотой этих культур.

Для культивирования многих вирусов широко используют 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% человеческой или бычьей сыворотки.

Кроме синтетической, используют и полусинтетическую среду, содержащую аминокислоты, витамины, солевой раствор и 5—10% сыворотки человеческой крови.

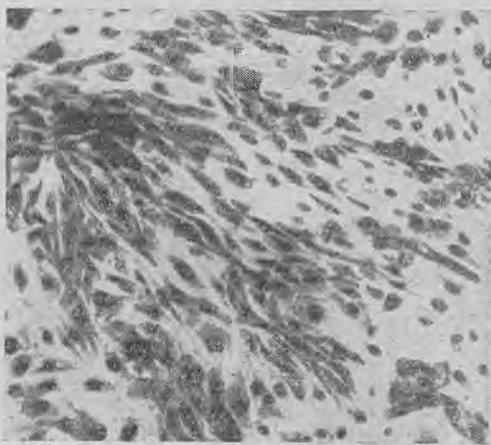


Рис. 37. Культура тканей HeLa.

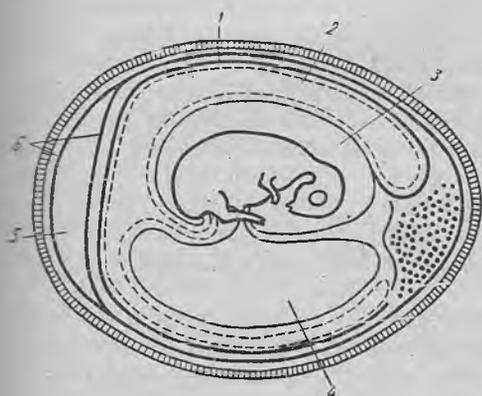


Рис. 38. Куриный эмбрион.

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

Клетки тканей обрабатывают трипсином, чтобы освободить их от основного вещества соединительной ткани, тщательно отмывают фосфатно-буферным раствором, затем к ткани добавляют питательную среду, разливают по флаконам с плоской поверхностью и ставят в термостат. Через 3—7 дней появляется рост клеток. Однослойную культуру промывают фосфатно-буферным раствором и на нее наносят материал, содержащий вирус. Выращивают в зависимости от вида вируса в течение 10—20 дней. Из флакона жидкость с питательной средой и вирусом разливают по пробиркам и снова культивируют определенное время; для выявления

цитопатогенного действия культуру просматривают в специальную лупу. При необходимости вирус исследуют серологическими реакциями и биологическими пробами на животных.

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, внутренно, в мозг, внутриглазно, внутривнутрино.

Для установления специфических изменений производят различные сравнительные исследования тканей, жидкостей хорионаллантоисной оболочки. Так, например, незараженный хорионаллантоис, инкубированный при 37° в течение 48—96 часов, сохраняет нормальную прозрачность и эластичность. В нормальных оболочках не наблюдается нарушений целостности эктодермального эпителия и скоплений воспаленных клеток.



Рис. 39. Специфические изменения хорионаллантоиса 12-дневного куриного эмбриона, зараженного вирусом вакцины.

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 диффузной сильной мутности и отека с обильными язвами, участками некроза и кровоизлияний (рис. 39). В 12—14-дневных оболочках 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 смерть 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 путем заражения восприимчивых к этому вирусу лабораторных животных, а также специфическим предупреждением инфекции с помощью иммунной сыворотки, вводимой вместе с заразным материалом в хорионаллантоисную 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* (греч. *oikos* — жилище, родина, *logos* — понятие, учение); это взаимоотношение носит приспособительный характер. Микроорганизмы обладают весьма выраженной способностью адаптироваться к определенным условиям среды.

МИКРОФЛОРА ПОЧВЫ

Учение о почве было создано В. В. Докучаевым, П. А. Костычевым, С. Н. Виноградским 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 грибов, водорослей, простейших, нитрифицирующих, азотфиксирующих, денитрифицирующих, целлюлозоразлагающих бактерий, серобактерий, пигментных микробов и др.

Степень обсеменения почвы микробами зависит от ее характера и химического состава (табл. 6).

Таблица 6

Общее количество микробов в различных почвах, полученное методом прямого подсчета

Вид почвы	Количество микробов в 1 г	Количество спор в 1 г
Подзол глинистый	801 800 000	4 000
Лесная	1 219 000 000	12 000
Чернозем	4 771 000 000	100 000—180 000
Песчаная	2 854 000 000	200 000—400 000
Светлозем	2 661 100 000	700 000
Рыхлые пески	904 000 000	600 000—1 200 000
Серозем	896 000 000	750 000—1 500 000

Наибольшее количество микробов содержится в верхнем слое почвы на глубине 5—10 см. В глубоких слоях (1,5—2 м) встречаются единичные микробы, но они были обнаружены и на глубине 17,5 м. Их находили в каменном угле, нефти и артезианской воде.

Как было установлено, 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 $2\frac{1}{2}$ 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 (табл. 7).

Таблица 7
Длительность сохранения патогенных бактерий в почве

Вид бактерий	Средний срок в неделях	Максимальный срок в месяцах
Салмонеллы брюшного тифа	2—3	12
Шигеллы	1,5—5	9
Холерный вибрион	1—2	4
Туберкулезные микобактерии	13	7
Бруцеллы	0,5—3	2
Пастереллы чумы	0,5	1
Возбудитель туляремии	1,5	2,5

Обычно почва является неблагоприятной средой обитания для большинства патогенных видов бактерий, грибов, простейших, риккетсий, вирусов. Длительность сохранения некоторых патогенных бактерий представлена в табл. 7. Однако почва как фактор передачи ряда возбудителей инфекционных заболеваний представляет собой 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 (в каштановых и черноземных почвах) они прорастают полный цикл развития: в летний период споры прорастают в вегетативные формы и этот цикл повторяется.

Как известно, в почве длительно сохраняются споры клостридий столбняка, газовой анаэробной инфекции, ботулизма и многих почвенных микробов. Почва служит местом обитания различных животных (грызунов), 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.). В почве обитают некоторые грибы. Проникая в организм, они вызывают фузариотоксикоз, эрготизм, аспергиллез, пенициллез, мукомироз 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.

Разработали методику исследования почвенных микробов и использовали полученные данные в сельском хозяйстве С. Н. Виноградский, В. Л. Омелянский, Н. Г. Холодный и др.

Ценным показателем санитарного состояния почвы является обнаружение кишечной палочки и близких к ней бактерий, а также энтерококков, *Pastridium perfringens*, наличие которой указывает на более старое фекальное загрязнение.

МИКРОФЛОРА ВОДЫ

К специфическим водным аэробным микроорганизмам относятся *Pseudomonas fluorescens*, *Micrococcus candidus*, *Micrococcus agilis* и др. Анаэробные бактерии в воде встречаются крайне редко.

Микрофлора воды рек обуславливается степенью их загрязнения и качеством очистки сточных вод, спускаемых в речные русла. Так, например, в 1 мл воды реки Шпреи было обнаружено методом посева 50 000 000 микробов (около 2,5 млн. в 1 капле воды); в водопроводной воде методом посева найдено от 2 до 50 микробов, методом прямого счета на фильтрах — значительно больше.

Микроорганизмы широко распространены также в водах морей и океанов. Их находили на различных глубинах (3700—9000 м). В Тихом океане были выявлены необычные микроорганизмы (нитевидно-гроздевидные) с шаровками, состоящими из округлых телец. Предполагают, что они являются самыми древними микроорганизмами нашей планеты. А. Е. Крисс и И. Н. Мицкевич предлагают выделить их в отдельный класс *Krassilnikoviae*.

Степень обсеменения воды организмами принято выражать сапробностью, под которой подразумевают совокупность живых существ, живущих в водах, содержащих большие скопления животных или растительных остатков. Вода подразделяется на три зоны. Полисапробная 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 мезосапробной 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. Олигосапробная зона является характерной 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 в определенное время сохраняться жизнеспособными патогенные бактерии. Так, например, в водопроводной, речной и колодезной воде салмонеллы брюшного тифа могут находиться от 2 дней до 3 месяцев, шигеллы — 5—9 дней, лептоспиры — от 7 до 150 дней. Холерный вибрион выживает в воде до нескольких месяцев, возбудитель туляремии — от нескольких дней до 3 месяцев.

Доброкачественная вода должна соответствовать требованиям ГОСТ 1874-54. Водопроводная вода считается хорошей, если общее количество микробов в 1 мл равно 100, сомнительной при 100—150 микробах, загрязненной при 500 и более. В воде колодцев и открытых водоемов число мик-

робов в 1 мл не должно быть более 1000. Кроме того, качество воды определяется по наличию в ней *E. coli* (кишечной палочки) и ее вариантов.

Степень фекального загрязнения воды оценивают по коли-титру или коли-индексу. **К о л и - т и т р о м** называется наименьшее количество миллиметров воды, в котором обнаруживается хотя бы одна особь *E. coli*. **К о л и - и н д е к с о м** обозначается число особей *E. coli*, обнаруживаемых в 1 л воды. Водопроводная вода считается хорошей, если коли-титр ее находится в пределах 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 настоящее время разрабатываются стандарты энтерококковых индексов.

Вода является весьма мощным фактором передачи ряда инфекционных заболеваний (брюшного тифа, паратифов, холеры, дизентерии, лептоспирозов и др.).

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

К ним принадлежат методы люминесцентной микроскопии для исследования воды на наличие патогенных микробов и определения увеличения титра фага. При добавлении специфических фагов к жидкости, содержащей гомологичный микроб, через 5—10 часов отмечается значительное нарастание количества корпускул фага (см. стр. 108).

Для более полного и глубокого изучения микрофлоры почвы и воды применяют **к а п и л л я р н у ю м и к р о с к о п и ю**. Сущность ее заключается в том, что в почву или водоемы помещают очень тонкие капилляры, содержащее 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 неизвестными микробиологам.

МИКРОФЛОРА ВОЗДУХА

Состав микробов воздуха весьма разнообразен. Он зависит от многих причин: степени загрязнения воздуха минеральными и органическими взвешиваниями, температуры, осадков, местности, влажности и других факторов. Чем больше в воздухе пыли, дыма, копоти, тем больше микробов. Каждая частица пыли или дыма обладает способностью адсорбировать на своей поверхности множество микробов. Над поверхностью гор, морей арктических стран, покрытых снегом, океанов, снега 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 м³. Так, напри-

мер, воздух Арктики содержит 2—3 микроба на 20 м³, в фабричных же городах в 1 мл воздуха обнаруживают огромное количество бактерий. В лесу, особенно хвойном, микробов очень мало; на них оказывают губительное действие летучие вещества растений — фитонциды, обладающие бактерицидными свойствами.

Согласно исследованиям Е. Н. Мишустина, над Москвой на высоте 500 м в 1 м³ воздуха было обнаружено 1100—2700 микробов, в то время как на высоте 2000 м — от 500 до 700. Микробы (спороносные и плесневые грибы) были найдены 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 микробов (гноеродные кокки, туберкулезные микобактерии, сибиреязвенные бациллы, бактерии туляремии, риккетсии Ку-лихорадки и др.).

В настоящее время для воздуха закрытых помещений санитарными показательными организмами являются зеленящие стрептококки, а показателями прямой эпидемиологической опасности — гемолитические стрептококки и патогенные стафилококки.

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

Общее количество микробов в операционном отделении до начала операции не должно превышать 500 в 1 м³ воздуха, а после операции — 1000, патогенные же стафилококки и стрептококки не должны обнаруживаться в 250 л воздуха. В операционных родильных домов до начала работы допускается не более 20 колоний сапрофитов микрофлоры воздуха, образовавшихся при осаждении микробов на мясо-пептонном агаре в течение 30 минут. В 1 г пыли больничных помещений содержится до 200 000 гноеродных (гемолитических) стрептококков.

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 капельками слюны и мокроты при чиханье, кашле, разговоре возбудители гриппа, кори, скарлатины, дифтерии, коклюша, ангины, острых катаров дыхательных путей, туберкулеза и других заболеваний.

Микробы могут распространяться токами воздуха, воздушно-пылевым и воздушно-капельным путем. К. Флюгге, П. Н. Лашенков и др. доказали, что при чиханье, кашле, разговоре больной человек может выбрасывать вместе с капельками 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 пылевой. Под аэрозолем понимают физическую систему из мелких 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 мк), 30% — к каплям средней величины (50 мк), 10% — к мелким (5 мк).

Наибольшее количество бактерий выделяется при чиханье, меньшее — при кашле, еще меньше — при разговоре. При каждом чиханье человек выделяет от 10 000 до 1 000 000 капель. При одном кашлевом толчке в окружающую среду выбрасывается от 10 до 1000 капель, содержащих бактерии, при произношении 10—20 слов — до 80. 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 μ . Основная масса капель имеет размер от 2 до 100 μ . Крупные капли величиной от 100 до 2000 μ выбрасываются на расстояние 2—3 м и более и быстро оседают. Мелкие капли бактериального аэрозоля (1—10 μ) могут длительно (в течение часов и суток) находиться 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.

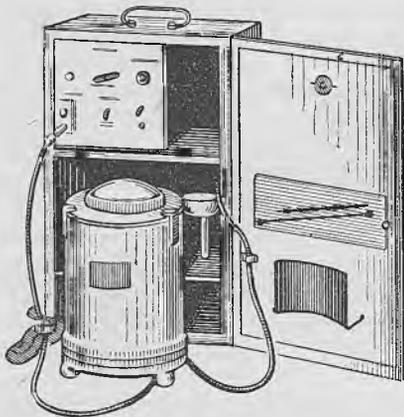


Рис. 40. Прибор Кротова.

Однако и сравнительно короткого пребывания микробов в воздухе бывает вполне достаточно, чтобы обусловить передачу патогенных бактерий и вирусов от больных здоровым и вызвать обширные эпидемии таких заболеваний, как грипп.

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, поглотители, используют маски во время сортировки шерсти, тряпья и т. д. Воздух операцион-

ных, 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: бактериоуловитель Речменского, прибор Кротова (рис. 40) и др.

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

НОРМАЛЬНАЯ МИКРОФЛОРА ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА

Микрофлора человека является результатом взаимного приспособления микро- и макроорганизма в процессе эволюции. Большая часть бактерий нормальной 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, дифтероиды, а также некоторые патогенные и условно патогенные бактерии. Питание их обеспечивается выделениями жировых и сальных желез, отмершими клетками и продуктами распада.

П. Ремленге установил, что общее число микробов на коже одного человека колеблется от 85 000 000 до 1 212 000 000 особей.

При соприкосновении тела человека с почвой его одежда и кожа обсеменяются спорами различных видов микробов (клостридий 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 являются причиной гнойничковых, грибковых поражений кожи и желудочно-кишечных заболеваний.

Микробы полости рта. В полости рта (см. рис. 117, 2) насчитывают свыше 100 видов микробов. В ней находятся естественные обитатели (ацидофильная палочка, *Treponema microdentium*, диплококки, стрептококки, микрококки, *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, дифтероиды, 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 обнаруживать у шейки зубов, в промежутках между зубами. На миндалинах обитают стрептококки, диплококки. Много бывает микробов и в других участках полости рта, мало доступных 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 количества употребляемой человеком воды. Из рта в желудок поступают вместе с пищей молочнокислые бактерии, *Sarcina ventriculi*, сенная палочка, дрожжи и др.; в некоторых случаях возможно проникновение в желудок, а затем и в кишечник дизентерийных, брюшнотифозных, паратифозных и других патогенных микробов.

В двенадцатиперстной кишке относительно редко обнаруживаются энтерококки, грибы и некоторые другие микробы. Сравнительно мало содержится микробов и в тонком кишечнике. Чаще других можно обнаружить энтерококки. В толстом отделе кишечника содержатся колоссальные коли-

чества 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 стерилен. 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 грудных детей, и сохраняется в течение всего периода грудного вскармливания. Однако уже на 3—5-й день жизни в кишечнике грудных 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.).

В настоящее время установлено, что такой постоянный обитатель кишечника человека, как *Clostridium perfringens*, обладает свойствами вырабатывать пищеварительные ферменты. Кишечная палочка и другие виды микробов кишечника продуцируют необходимые человеку витамину B_{12} (В₁, В₂, В₁₂, 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.

Анаэробные, не образующие спор бактерии, так называемые б а к т е р о и д ы, обитают главным образом в нижнем отделе толстого кишечника человека. Они обнаружены при остром аппендиците, послеродовой инфекции, абсцессах легких, септицемиях различной этиологии, 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. Кроме этого, И. И. Мечников рекомендовал пищевой режим с преобладанием овощей и фруктов, богатых сахаром, и считал целесообразным построить жизнь на принципах о р т о б и о з а (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 по клиническому течению заболевания.

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, дифтероиды, *Gaffkya 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 (гемолитический, или «носовой микробок», дифтероиды, негемолитические стафилококки, гемолитические стафилококки, пневмококки, сапрофитные грамотрицательные диплококки, капсульные грамотрицательные бактерии, гемоглобинофильные бактерии инфлюэнцы, протей и др.). В 1 мг носовой слизи Л. Г. Перетц обнаружил около 1800 микробов. Кроме бактериальной микрофлоры, в дыхательных путях в течение длительного периода могут сохраняться, не вызывая патологических процессов, многие вирусы, в частности аденовирусы. Возможно, что некоторые вирусы являются условно патогенными и, более чем вероятно, сапрофитами.

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

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

Глубокие изменения микрофлоры влагалища происходят при гинекологических заболеваниях (эндометриты, метриты, воспаление яичников и др.) и после абортов.

Влагалищное содержимое здоровой женщины имеет относительно высокую концентрацию сахара и гликогена, низкое содержание диастатического фермента и белков, рН его 4,7, при котором все другие микробы, кроме молочнокислых бактерий Дедерлейна, 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 Дедерлейна более чувствительны, чем другая микрофлора, против которой применяются эти средства.

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

Мочеиспускательный канал женщин обычно стерилен; в ряде случаев в нем содержится небольшое количество непатогенных кокков.

К бактериям слизистых оболочек глаз относятся белый стафилококк, *Sorynebacterium xerosis*, микоплазмы и др. При ослаблении организма, нарушении зрения, гиповитаминозах нормальные обитатели слизистых оболочек глаз могут стать относительно патогенными и вызывать различные

заболевания слизистых: конъюнктивиты, блефариты и другие нагноительные процессы.

Нормальная микрофлора не является постоянной, она варьирует в своем видовом составе в зависимости от возраста, питания и состояния макроорганизма. Особенно глубокие изменения претерпевает микрофлора тела человека при различных заболеваниях.

Нарушение видового состава нормальной 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 целый ряд осложнений: кишечные диспепсии, токсикоинфекции, нагноительные процессы, катары дыхательных путей, пневмонии, кандидозы и др.

РОЛЬ МИКРОБОВ В КРУГОВОРОТЕ ВЕЩЕСТВ

Химические вещества, входящие в состав растительных и животных организмов, совершают непрерывный круговорот, который имеет весьма большое значение. Превращение биологически важных химических элементов на земной поверхности осуществляется биохимической деятельностью микроорганизмов.

В процессе горения, дыхания, брожения ежегодно окисляется около 450 млрд. тонн органических соединений (с поглощением кислорода) и столько же восстанавливается в процессах фотосинтеза (с поглощением CO_2 и выделением O_2).

КРУГОВОРОТ АЗОТА

Изучение вопросов круговорота азота является величайшим достижением микробиологии за последние 75 лет. Особенно велика заслуга в этой области отечественной науки (С. Н. Виноградский, В. Л. Омелянский, Д. Н. Прянишников и др.).

Азот составляет 78,11% по объему или 75,50% по весу всей атмосферы. Над каждым квадратным метром земли находится слой воздуха, содержащий до 8 тонн азота.

Газообразный свободный азот не ассимилируется зелеными растениями, животными и человеком. Связанный азот тоже не всегда является пригодным для питания растений до превращения его в соли азотистой или азотной кислоты.

Гниение белков — процесс распада их до аминокислот, которые дезаминируются с образованием фенола, крезола, индола, скатола, летучих жирных кислот, метил- и этилмеркаптанов, сероводорода, аммиака и других веществ. Оно осуществляется ферментативной деятельностью различных видов аэробов (*Proteus vulgaris*, *B. cereus*, *Pseudomonas fluorescens*, сенная палочка, плесени) и анаэробов (*Clostridium sporogenes* и др.). Этот процесс совершается поэтапно в содружестве многих видов микроорганизмов.

Очищение поверхности земли от трупов растений и животных происходит под влиянием гнилостных микробов, минерализующих органические вещества до простых соединений (H_2O , CO_2 , NH_3 , MgNO_3 , Mg_2SO_4 и др.).

Степень распада белков под влиянием ферментов микробов неодинакова. Глубокие расщепления вызывают *Proteus vulgaris*, *B. subtilis* и другие споровые аэробы, неглубокие — споровые анаэробы, *Pseudomonas fluorescens* и др. Разложение белковых веществ в анаэробных условиях является

менее глубоким и получило название анаэробного гниения; в аэробных условиях оно более глубокое и называется гниением. Гниение задерживается при высокой или низкой температуре. Благодаря низкой температуре до сего времени сохраняются трупы мамонтов в Сибири. В воде на глубине 4000 м гниение также не происходит. В Копенгагенском музее хранится голова человека, найденная на дне Толлундского торфяного болота в Дании. Датские ученые считают, что она пролежала там около 2000 лет.

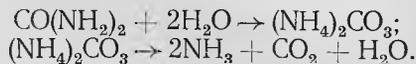


С. Н. Виноградский (1856—1953).

Аммонификация. Гниение белка с образованием NH_3 , называется аммонификацией. Процесс гниения остатков пищи начинается в пищеварительном канале (*Clostridium sporogenes*, *Clostridium perfringens* и др.) и завершается во внешней среде.

Аммонификация мочевины. Все животное население земного шара ежедневно выделяет более 200 000 тонн мочевины — $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ (диамид угольной кислоты), или около 100 000 тонн мочевинового азота, разложение которого происходит под влиянием уробактерий и уросарцин. К ним относятся: *V. pasteurii*, *Sarcina ureae* и др.

Реакция протекает следующим образом:



Гниение широко используют в санитарной и промышленной практике (поля орошения, швицевание шкур).

Зная причины процессов гниения, люди научились защищать пищевые продукты белкового происхождения от их распада путем использования искусственного холода, посолки, копчения, вяления мяса, сквашивания овощей, засахаривания фруктов, применения ультразвука, радиоактивных веществ и т. п.

Нитрификация. Окисление аммонийных солей в азотнокислые соединения называется нитрификацией. Этот процесс осуществляется нитрифицирующими бактериями, открытыми С. Н. Виноградским.

Процесс нитрификации протекает в две фазы:

Первая фаза: $2\text{NH}_3 + 3\text{O}_2 \rightarrow 2\text{HNO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} + 158$ ккал. Окисление аммиака вызывается *Nitrosomonas*, *Nitrosococcus*, *Nitrosospira*.

Вторая фаза: $2\text{HNO}_2 + \text{O}_2 \rightarrow 2\text{HNO}_3 + 43,2$ ккал. Азотистая кислота окисляется *Nitrobacter*.

В процессе исторического развития земли путем нитрификации были образованы большие запасы селитры в Чили, Перу, Индии, Египте, СССР и других странах.

Денитрификация. Это процесс разложения азотнокислых или азотистокислых солей с выделением свободного азота, происходящих под влиянием денитрифицирующих бактерий: *Pseudomonas denitrificans*, кишечной палочки и других факультативно-анаэробных микробов, вредных для сельского хозяйства.

Кроме прямой денитрификации, осуществляемой денитрифицирующими бактериями, существует косвенная денитрификация, которая про-

образуют в результате химических реакций между амминными или амидными соединениями и азотистой кислотой.

Фиксация атмосферного азота осуществляется клубеньковыми бактериями в бобовых растениях и азотфиксирующими бактериями, свободноживущими в почве. К клубеньковым бактериям относят *Agrobacterium radiobacter*, к азотфиксирующим *Clostridium pasteurianum*, *Azotobacter*, актиномицеты, грибы, пурпурные бактерии, синезеленые водоросли и многие другие. Азотфиксирующей способностью обладают простопласты микробов, утратившие клеточную структуру. Установлено, что на одном гектаре обычной почвы ежегодно фиксируется 25—50 кг, на культурной почве — 35—60 кг азота, а на почве, известковой бобовыми растениями, — от 100 до 400 кг; со снятием урожая зерновых культур потеря азота составляет 50—70 кг. Схема круговорота азота в природе представлена на рис. 41.

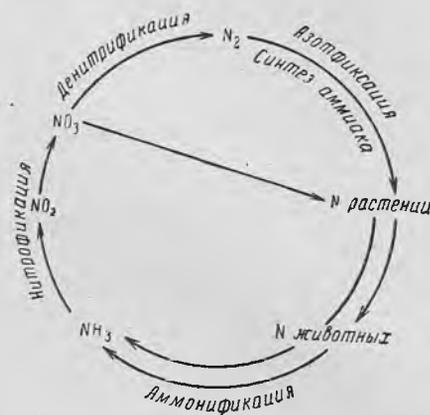


Рис. 41. Схема круговорота азота в природе.

На основании теоретических и экспериментальных данных получены различные препараты для удобрения почвы, которые широко применяются в сельском хозяйстве нашей страны. К ним принадлежат нитрагин (чистая культура клубеньковых бактерий), азотбактерин (культура азотобактера на нейтральном торфе или перегное почвы), фосфоробактерин, препарат АМБ (аутохронная микрофлора Б), содержащий аммонифицирующие, денитрифицирующие, аэробные, целлюлозоразлагающие, нитрифицирующие и другие бактерии).

КРУГОВОРОТ УГЛЕРОДА

Установлено, что около 50% живого вещества состоит из углерода. Зеленая растительность земного шара ежегодно потребляет более 70 млрд. тонн углекислоты (20 млрд. тонн углерода). В атмосфере содержится 0,03% по объему углекислоты, которая имеет для жизни растений и животных чрезвычайно большое значение. Если бы не было пополнения углекислоты, то она бы исчезла в течение 40—50 лет, что повлекло бы за собой резкое падение температуры, невозможность существования растений и вследствие этого прекратилась бы жизнь животных и человека.

Пополнение необходимого количества углекислоты совершается за счет вулканических извержений и разложения органических соединений. Так как синтез в растениях значительно превышает распад, то определенное количество углекислоты должно поступать из других источников.

Этот дефицит не может быть восполнен и той углекислотой, которая выделяется животными организмами в процессе дыхания. Недостаток углекислоты компенсируется биохимической деятельностью микроорганизмов. Процессы распада безазотистых веществ обусловлены брожением (Л. Пастер), а процессы созидания — фотосинтезом зеленых растений (К. А. Тимирязев) и хемосинтезом.

Фотосинтез является одним из важнейших биологических процессов, которые осуществляют клетки зеленых растений. С помощью зеленого пигмента — хлорофилла, сконцентрированного во внутриклеточных структу-

рах — хлоропластах, клетки зеленых растений поглощают энергию лучей солнечного света, используя ее для синтеза сложных органических соединений из углекислоты и воды.

Фотосинтез является окислительно-восстановительным процессом, в котором вода разлагается с освобождением кислорода и отдачей водорода на восстановление углекислоты.

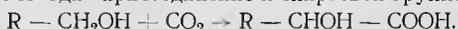
Фотосинтез совершается по этапам. Первый этап характеризуется вхождением углекислоты в карбоксильную группу при помощи реакции карбоксилирования:



Второй этап сопровождается восстановлением карбоксильной группы до спиртовой группы:



В третьем этапе происходит присоединение к спиртовой группе молекулы углекислоты:



В дальнейшем этот процесс продолжается до образования сложных углеводов: фруктозодифосфата, моносахаридов, сахарозы, крахмала.

Для образования глюкозы в процессе фотосинтеза хлорофиллу необходимы, кроме световой энергии, углекислый газ, вода и некоторые минералы. Химическим эквивалентом световой энергии является аденозинтрифосфорная кислота. Ежегодно растительный мир нашей планеты производит синтез сложных углеводов с поглощением 150 000 000 000 тонн углекислоты. Около 90% всей этой деятельности приходится на микроскопические водоросли, находящиеся в водоемах.

Представляют интерес исследования одноклеточных фотосинтезирующих водорослей (хлорелл), которые весьма эффективно используют солнечный свет. Они содержат много белка, быстро растут и требуют небольшого количества солей.

Брожение. В круговороте углерода большую роль играет разложение преимущественно углеводов на более простые соединения, получившее название брожения. Этот процесс осуществляется путем ферментативной деятельности микроорганизмов. В зависимости от образующегося продукта различают несколько типов брожения (спиртовое, молочнокислое, маслянокислое, ацетонобутиловое и т. п.).

Спиртовое брожение происходит под влиянием ферментов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (дрожжи верхового брожения), *Saccharomyces ellipsoides* (винные дрожжи низового брожения), *Torulula*, мукоровых дрожжей:



Дрожжи верхового брожения вызывают образование спирта при температуре 20—28°. Процесс протекает довольно быстро с образованием пены на поверхности бродящей жидкости вследствие выделения углекислоты. Дрожжи верхового брожения используются в производстве спирта и хлебопечении. Дрожжи низового брожения применяют в виноделии и производстве пива. Низовое брожение происходит сравнительно медленно и при низких температурах (5—10°).

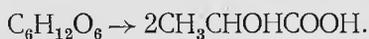
В процессе спиртового брожения образуются пировиноградная кислота и уксусный альдегид, из которого путем восстановления посредством активированного водорода получается этиловый спирт.

В результате ферментативного действия уксуснокислых бактерий (*Acetobacter xilinum*, *Acetobacter aceti*, *Acetobacter pasteurianus*) происходит окисление спирта до уксусной кислоты:



Молочнокислое брожение обусловлено действием ферментов *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus caucasicus*, *Streptococcus lactis* и др. (возбу-

... типичного молочнокислого брожения). Ферменты молочнокислых бактерий расщепляют глюкозу с образованием молочной кислоты.



Чудесная палочка (*Serratia marcescens*), бактерии из рода *Proteus* и др. вызывают брожение с образованием молочной, янтарной, уксусной кислот, этилового спирта, углекислоты и водорода.

К продуктам молочнокислого брожения относятся:

1) лактобациллин (мечниковская простокваша), изготовляемый путем сбраживания пастеризованного молока культурами *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus lactis*;

2) ацидофильное молоко, получаемое ферментацией *Lactobacillus acidophilus* (рис. 42);

3) кефир — продукт сквашивания молока кефирными зернами, состоящими из белков молока, молочнокислых бактерий (*Lactobacillus acidophilus*), дрожжевых грибов (*Torula kephir*, *Acetobacter*), молочнокислых стрептококков и ферментирующих молоко бактерий из рода *Proteus*;

4) кумыс — напиток из сырого кобыльего молока, сброженного специальной закваской, содержащей *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus caucasicus*, *Torula*.

Простокваша, мацони, сметана, творог, сыры, кислое хлебное тесто, хлебный квас, буза, силос, квашеная капуста, соленые огурцы и арбузы, квашеные яблоки и др. представляют собой также продукты преимущественно молочнокислого брожения.

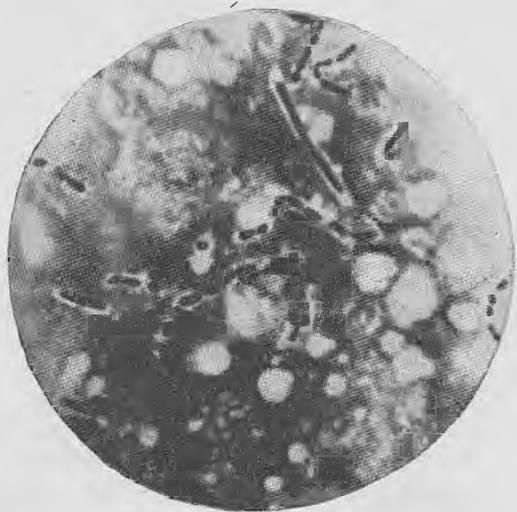


Рис. 42. *Lactobacillus acidophilus*.

Маслянокислое брожение вызывают анаэробы *Clostridium*

butyricum, *Clostridium pasteurianum* с образованием масляной кислоты:



В качестве источника углерода и энергетического материала для брожения маслянокислые микробы используют спирты (маннит, глицерин), органические кислоты (молочная и пировиноградная). При сбраживании этих продуктов образуется масляная кислота, бутиловый спирт, углекислота и водород.

Маслянокислые микробы являются строгими анаэробами, они могут хорошо развиваться в условиях, при которых содержание кислорода в атмосфере не превышает 20—30 мг на 1 л, и температуре 30—40°.

Маслянокислое брожение широко распространено в природе. При помощи его происходит распад растительных остатков в почве, в илах водоемов и других естественных субстратах, лишенных доступа кислорода, а также в кишечнике животных и человека.

Под влиянием маслянокислых микроорганизмов происходит брожение белковых веществ, клетчатки, иногда молока, сыра и других пищевых продуктов с образованием неприятного запаха и горького вкуса. Маслянокислое брожение может возникнуть в заквашенных овощах при медленном брожении молочной кислоты; оно может вызывать бомбаж консервов в жестяных банках, вспучивание сыра; маслянокислое брожение в ряде случаев возникает в муке с большой влажностью и придает ей горький вкус.

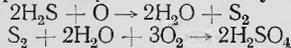
Сложные эфиры масляной кислоты отличаются приятным запахом и используются в качестве ароматических веществ в кондитерской и парфюмерной промышленности.

Брожение пектиновых веществ. Во время мочки льна брожение происходит в результате ферментативного действия *Clostridium rectinovorum* с образованием масляной и уксусной кислот; брожение клетчатки осуществляют ферменты *Clostridium wengeri*; другие микробы вызывают брожение крахмала, пентоз, агар-агара, спиртов, жиров.

В связи с бурным развитием органической химии стало возможным получать синтетическим путем из природного газа, нефти и каменного угля целый ряд продуктов, ранее добывавшихся с помощью микробов.

КРУГОВОРОТ СЕРЫ, ФОСФОРА И ЖЕЛЕЗА

Окисление H_2S серобактериями происходит следующим образом:



Соли серной кислоты (сульфаты) усваиваются растениями.

Фосфорная кислота со щелочными землями почвы образует труднорастворимые соли, которые не могут быть усвоены растениями. *B. cereus* выделяет углекислоту, в присутствии которой трехкальциевый фосфат переходит в растворимую двукальциевую соль:



Железобактерии пропитываются гидратом окиси железа и обуславливают накопление на дне водоемов озерной железной руды.

Углекислые соли закисного железа при окислении переходят в нерастворимые гидраты окиси железа: $2FeCO_3 + 3H_2O + O \rightarrow Fe_2(OH)_6 + 2CO_2$

Исследованиями Н. Г. Холодного, В. С. Буткевича установлено, что процессы восстановления и растворения железа и марганца происходят в глубине грунта, а процессы окисления и отложения — в верхней его зоне. При недостатке органических веществ для восстановления окиси железа образуются отложения окисных соединений на дне водоема, что приводит к накоплению железо-марганцевых руд. В водопроводных трубах окись железа образуется под влиянием *Srenothrix polyspora* и приводит к их закупорке.

Целый ряд гнилостных, нитрифицирующих, денитрифицирующих, уродитических, азотфиксирующих, целлюлозоразлагающих, тиановокислых микроорганизмов вызывает коррозию бетона и металлов с образованием окислов железа.

В настоящее время установлено, что благодаря ферментативным процессам определенных видов микроорганизмов произошло образование нефти и лечебных грязей.

Микроорганизмы используются в качестве индикаторов, с помощью которых можно устанавливать наличие тех или иных процессов или веществ (разведка нефти, установление потребности почвы в удобрениях, определение точного количества витаминов, аминокислот и других веществ), которые не поддаются выявлению химическими аналитическими методами. Микроорганизмы применяются так же как индикаторы гидролитических процессов в морях и океанах.

Установлено, что микроорганизмы способны синтезировать самые различные физиологически активные вещества: антибиотики, ферменты, витамины, получаемые микробиологической промышленностью и используемые в медицине, ветеринарии, сельском хозяйстве.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ НА МИКРОБЫ

ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Влияние температуры. Низкие температуры микробы переносят сравнительно легко. Холерный вибрион не теряет жизнеспособности от температуры -32° , некоторые виды бактерий остаются жизнеспособными при температуре жидкого воздуха (-190°), жидкого водорода (-253°). Дифтерийные коринебактерии переносят замораживание 3 месяца. Брюшнотифозные бактерии длительно сохраняются во льду. Споры бацилл выдерживают температуру -253° в течение 3 суток. Многие микроорганизмы сохраняют жизнеспособность при низких температурах. Очень устойчивы к низким температурам вирусы. Так, например, вирус японского энцефалита в 10% взвеси мозга не снижает своей патогенности при -70° в течение года, возбудители гриппа и трахомы — при -70° до 6 месяцев, вирус Коксаки — при -40° в течение $1\frac{1}{2}$ 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 непродолжительном действии охлаждения эти виды 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. Установлено, например, что внезапное охлаждение вызывает не меньшее ослабление жизнеспособности патогенных микробов, чем внезапное нагревание.

Большинство аспорогенных бактерий погибает при температуре $58-60^{\circ}$ в течение 30—60 минут. Споры бацилл более устойчивы, чем вегетативные формы. Они выдерживают кипячение от нескольких минут до 3 часов, но погибают от действия сухого жара при $160-170^{\circ}$ в течение $1-1\frac{1}{2}$ часов; нагревание при $120,6^{\circ}$ под давлением пара в две атмосферы убивает их в течение 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, но некоторые из них (вирус эпидемического гепатита, полиомиелита и др.) обладают устойчивостью к факторам внешней среды. Они длительно сохраняются в воде, в испражнениях больных или носителей, устойчивы к нагреванию при 60° и малым концентрациям хлора в воде.

Действие высушивания. Микроорганизмы обладают различной устойчивостью к высушиванию, к которому чувствительны гонококки, менингококки, трепонемы, лептоспиры, гемоглобинофильные 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.

Высушивание же 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.

Исследованиями установлено, что различные виды излучения оказывают бактерицидное или стерилизующее действие. К ним относятся ультрафиолетовые лучи (электромагнитные лучи с длиной волны $200-300$ м μ), рентгеновы лучи (электромагнитное излучение с длиной волны $0,005-1$ м μ), гамма-лучи (коротковолновые рентгеновы лучи), бета-частицы или катодные лучи (высокоскоростные электроны), альфа-частицы (высокоскоростные ядра гелия) и нейтроны.

Опыты использования коротковолновых лучей для дезинфекции палат, заразного материала и консервирования продуктов, приготовления вакцин, обработки помещения операционных, родильных палат и т. д. показали, что они обладают весьма высокой бактерицидной силой действия. Очень быстро инактивируются вирусы под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны $260-300$ м μ . 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 $44\,000-280\,000$ рентгенов. Во время полета второго советского космического корабля «Восток 2» на его борту находились культуры кишечной палочки, стафилококков, спор маслянокислых клостридий и фагов. Они возврати-

на Землю жизнеспособными, с неизменившимися наследственными свойствами.

В отношении механизма действия ионизирующей радиации имеются две гипотезы. Согласно первой, ионизирующая радиация оказывает прямое действие на микроорганизмы в результате непосредственного поглощения энергии излучения; по данным сторонников второй гипотезы, ионизирующая радиация вызывает не прямое действие вследствие взаимодействия белков с активированными молекулами воды и образования свободных радикалов.

Установлено, что прямое действие ионизирующей радиации вызывает повреждение в первую очередь нуклеиновых кислот бактерий и вирусов, нарушая функцию генетической информации, и приводит к глубоким изменениям микроорганизмов или гибели их. Однако, учитывая высокое содержание (75—85%) воды в теле микробов, в механизме действия радиоактивных веществ наибольшее значение имеет образование реактивных радикалов, которые при взаимодействии с белками клеток вызывают энергичный процесс окисления и разрушают живое вещество.

Ионизирующая радиация может быть использована в практике стерилизации пищевых продуктов. Этот метод холодной стерилизации имеет ряд преимуществ; он не изменяет качества продукта вследствие денатурации основных 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 1949 г. В. Кельнером. Если взвесь бактерий предварительно подвергнуть облучению видимым светом, они становятся более устойчивыми к действию ультрафиолетовых лучей. Если же после сильной обработки ультрафиолетовыми лучами взвесь кишечной палочки облучить видимым светом, отмечается значительный рост бактерий при посеве на питательные среды. Предполагают, что под влиянием облучения видимым светом образуются факторы, обезвреживающие действие токсических веществ, возникающих под влиянием ультрафиолетовых лучей. Реактивация бактерий возможна в результате последующего прогревания при 46,5°, а также помещением облученной культуры в темноту. Способность к реактивации вирусов, как предполагают, связана с сохранением нативного состояния ДНК.

Влияние высоких давлений и механических сотрясений на микробов.
Атмосферное давление бактерии переносят легко, они не изменяются заметно от давлений в 100—900 атмосфер на глубине морей и океанов 1000—10 000 м. Дрожжи сохраняют свою жизнеспособность при давлении 500 атмосфер. Некоторые бактерии, дрожжи, плесени выдерживают давление 3000 атмосфер, фитопатогенные вирусы — 5000 атмосфер.

Движение жидких сред оказывает вредное влияние на микробов. Движение воды в реках и ручьях, волнения в стоячих водах являются факторами самоочищения водоемов от микробов.

Бактерицидными свойствами обладает ультразвук (волны с частотой около 20 000 герц 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 атмосфер, 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 аэро-ионизации. Более губительное влияние оказывают на микробов отрицательно заряженные ионы.

ДЕЙСТВИЕ 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 дегидразную 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 жирные кислоты, в том числе 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 (дифосфопиридин нуклеотида), участвующего в дегидрировании глюкозы и молочной кислоты.

Красители обладают свойством задерживать рост бактерий. В основе их действия лежит выраженное сродство к фосфорнокислым группам 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



Целый ряд металлов (серебро, золото, 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 размножения 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, тиозтиловые, индольные и аминные).

Реакция протекает так:



К окислителям относятся хлор, поражающий дегидразы, гидролазы, амилазы, протеазы бактерий, широко используемый 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 свой-

ими 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, Тироде. Вирусы разрушаются под влиянием щелочного натра, едкого кали, хлорамина, хлорной извести, хлора, а также других окислителей.

Формальдегид употребляют в виде 40% раствора под названием формалина. Его противомикробное действие, как полагают, объясняется тем, что он присоединяется к аминокетогруппам 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. 198). Инактивированные формалином некоторые вирусы (фаги, вирус мозаичной болезни табака) могут иногда восстанавливать свою инфекционность.

ВЛИЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Микроорганизмы в природных условиях входят составной частью в биоту (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, которые приспособились 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 не только 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. Это явление было названо И. Г. Шиллером насильственным антагонизмом.

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. 173).

Между различными группами микробов существует несколько типов взаимоотношений: симбиоз, метабиоз, сателлизм, синергизм, антагонизм.

Симбиоз представляет собой 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).

Мегабиоз — такой вид взаимоотношений, когда один организм продолжает процесс, вызванный другим, освобождая его от продуктов жизнедеятельности, и тем самым создаются условия для его дальнейшего развития (нитрифицирующие и аммонифицирующие бактерии).

При **сателлизме** один из сожителей, называемый благоприятствующим микробом, стимулирует рост другого сочлена (некоторые дрожжи и сарцины, продуцирующие аминокислоты, витамины и другие вещества, способствуют росту более требовательных к питательным средам микробов).

Синергизм характеризуется усилением физиологических функций у членов микробной ассоциации (дрожжи и молочнокислые бактерии, фузобактерии и боррелии).

Одной из форм симбиоза является **виروفория** — совместное существование некоторых бактерий, дрожжей и простейших с вирусами (лизогенные бактерии длительно сохраняют внутри своего тела соответствующие фаги; при хроническом тонзиллите наряду с альфа-гемолитическими стрептококками в инфекционном процессе принимают участие аденовирусы и т. д.).

При **антагонистических** взаимоотношениях происходит борьба за кислород, пищевые вещества и место обитания. О механизмах антагонистических взаимоотношений см. в разделе «Антибиотики» (стр. 205).

Современное понимание вопросов микробиологии раскрывает сложные процессы взаимоотношений организмов и сущность биологических закономерностей.

Биологические факторы нашли широкое применение в лечении многих инфекционных болезней продуктами жизнедеятельности бактерий, грибов, высших растений, животных тканей, получившими название **а н т и б и о т и к о в**. К таким эффективным лечебным препаратам относятся пенициллин, стрептомицин, хлортетрациклин, хлоромицетин, тетрациклин и многие другие.

В обезвреживании внешней среды от патогенных микроорганизмов вследствие антагонизма большую роль играют **ф а г и**, широко распространенные в почве и воде, и **ф и т о н ц и д ы** — летучие вещества многих растений.

Влияние внешней среды учитывают в практической деятельности врача в борьбе с вредными микроорганизмами (стерилизация, 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.

Дезинфекция (обеззараживание внешней среды или поверхности человеческого тела) осуществляется различными способами:

1) **м е х а н и ч е с к а я д е з и н ф е к ц и я** (стирка белья, мытье рук, применение пылесоса, вентиляторов, фильтрация, погребение трупов животных и людей и т. д.);

2) **ф и з и ч е с к а я д е з и н ф е к ц и я** (кипячение, сухой жар, пар под давлением, сухожаровые и паровые камеры);

3) **х и м и ч е с к а я д е з и н ф е к ц и я** (обеззараживание путем применения в определенных концентрациях соды, щелока, мыла, извести, мела, известкового молока, хлорной извести, хлорамина, фенола, крезола, формальдегида, сернистого ангидрида, хлорпикрина и других веществ).

Большое значение в практической медицине имеет **антисептика**. Еще 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.

Учение об антисептике сыграло большую роль в деле развития 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.

Д. Листер очень высоко оценил значение антисептики и заслуги в этом деле Л. Пастера. Он писал ему: «Ваши блестящими исследованиями сумели убедить меня в правильности микробной теории гнилостного разложения и тем заложили фундамент, на котором только могла быть воздвигнута система антисептики».

Это направление получило дальнейшее развитие после того, как Э. Бергман в 1897 г. и др. ввели в практику хирургии а с е п т и к у, 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.

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 (послеоперационных септицемий) сведено к нулю.

БАКТЕРИОФАГИ

Бактериофаги представляют собой вирусы бактерий, проходящие через мелкопористые фильтры и растущие за счет размножающихся бактерий. Бактериофагия — процесс взаимодействия бактериофага с бактериями.

В 1898 г. Н. Ф. Гамалея отметил явление растворения в дистиллированной воде сибирезвенных бацилл, холерных вибрионов и стрептококков. Фактор, обуславливающий лизис бактерий, Н. Ф. Гамалея назвал бактериолизинном.

В 1915 г. английский бактериолог Ф. Туорт обратил внимание на изменение колоний белого стафилококка, которые становились стекловидными и прозрачными. При пересеве этих колоний роста не было или развивались единичные колонии, которые постепенно переходили в стекловидные. Перенесение чрезвычайно малого количества материала из такой колонии в нормальную сопровождалось изменением последней; при высеве зараженной культуры появлялось вместе с нормальными много и стекловидных колоний.

Ф. Туорт высказал предположение, что образование стекловидных колоний в стафилококковой культуре напоминает острую заразную болезнь микробов. При микроскопическом исследовании препаратов из стекловидных колоний в них не было обнаружено нормальных кокков.

На основании полученных данных Ф. Туорт считал, что действующим началом, вызывающим болезнь стафилококков, мог бы быть вирус, широко распространенный в природе; Ф. Туорт допускал также, что установленный им фактор является аутолитическим ферментом.

В 1917 г. Ф. д'Эрелль опубликовал аналогичные наблюдения в отношении возбудителя дизентерии. С целью выяснения причины количественного уменьшения дизентерийных бактерий, выделяемых выздоравливающими с испражнениями, он ежедневно заседал испражнения больного дизентерией в пробирки с бульоном, на следующий день содержимое пробирок фильтровал через фарфоровые свечи и несколько капель фильтрата прибавлял к молодой бульонной культуре дизентерийных бактерий. В течение первых дней болезни в культуре постоянно развивались засеянные дизентерийные бактерии, но в конце болезни бульон с культурой, куда был добавлен фильтрат испражнений больного, оставался прозрачным. Это явление совпало с моментом выздоровления больного. Фильтрат испражнений реконвалесцента, добавленный к бульонной культуре возбудителя дизентерии, вызывал задержку его размножения. Через 3—4 пассажа литическая активность фильтрата достигала колоссальной величины: в разведении 10^{-12} он обладал способностью подавлять рост свежезасеянной бульонной культуры.

Таким образом, изученный Ф. д'Эреллем агент обладал способностью разрушать дизентерийные бактерии, обнаруживаться в испражнениях дизентерийных реконвалесцентов и размножаться при взаимодействии с растущими дизентерийными микробами. Он был назван бактериофагом. В настоящее время, когда описываемый феномен обнаружен не только у бактерий, но и у актиномицетов, ученые сочли целесообразным термин «бактериофаг» заменить названием «фаг».

Явление бактериофагии легко наблюдается не только в жидких, но 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. 43).

При добавлении к культуре меньшей концентрации фага образуются свободные от роста бактерий участки (колонии фага), которые возникли в результате разрушения бактерий только в тех местах, куда попали кор-

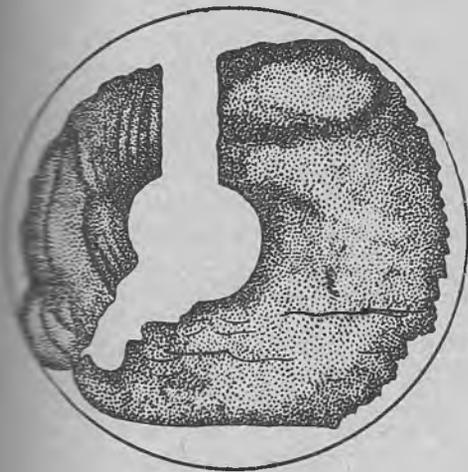


Рис. 43. Лизирующее действие фага на плотной среде.

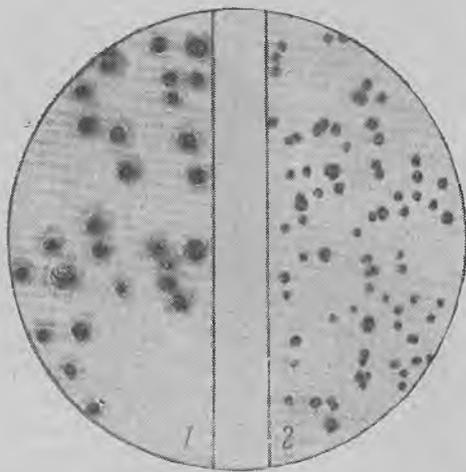


Рис. 44. Колонии фага на чашке с питательной средой, засеянной *E. coli*.
1 — крупные колонии; 2 — мелкие колонии.

пускулы фага (рис. 44). Эти зоны лизиса французские авторы называют *zones vierges* (девственные пятна), в Германии они получили название *Lischer* (плешины).

Исследования Ф. д'Эрелля о фаге положили начало более подробному изучению нового раздела в микробиологии.

Основные свойства фагов. Морфология. Величину фага устанавливают различными способами: фильтрованием, ультрацентрифугированием, и непосредственным определением при помощи электронного микроскопа.

По форме фаги имеют головастикообразное или сперматозоидное строение (рис. 45). Головка фага состоит из оболочки и наполнена зернистым содержимым. Размеры головки фага находятся в пределах 47—104 мк, хвостовой части 10—225 мк, фаги кишечной палочки имеют размеры головки 65—95 и хвоста 25—100 мк.

При изучении ультратонких срезов корпускул фага было установлено, что головка их состоит из двойной оболочки: наружной стенки и тонкой внутренней фагоплазматической мембраны, в которой заключено содержимое головки.

Химический состав. Сложные структуры органических соединений фагов и соответствующих бактерий различны. Содержимое головки фага представляет собой ДНК, имеющую спиралеобразное строение и характеризующуюся высокой полимерностью. ДНК фага отличается своим химическим своеобразием 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 равен 25 000 000.

Кроме того, фаг кишечной палочки содержит белок, находящийся в оболочке фаговой частицы, и небольшое количество липидов. Количество белка находится в пределах 50—60 %, дезоксирибонуклеиновой кислоты — 40—50 %, липидов (в виде нейтральных жиров) — 1,7—2,6 %. В фагах других бактерий эти соотношения иные.

В фагах кишечной палочки обнаружено 17 аминокислот.

Резистентность фагов к физическим и химическим воздействиям выше, чем у соответствующих микробов. Фаги выдерживают высокое давление (до 6000 атмосфер), устойчивы к действию лучистой энергии, сохраняют свою активность при pH от 2,5 до 8,5. В запаянных ампулах фаги не теряют своих литических свойств в течение 5—6 и даже 12—13 лет, сравнительно длительно сохраняются в глицерине. Наряду с их относительно повышенной резистентностью 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, фторид, 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. Многочисленными исследованиями установлено, что фаги обладают ясно выраженными не только видовой, но и типовой специфичностью. Брюшнотифозный фаг развивается за счет брюшнотифозных бактерий, дизентерийный фаг — за счет дизентерийных и т. д. На другие виды или типы бактерий данный фаг в большинстве своем не оказывает действия.

Рис. 45. Схема строения фага *E. coli*.

1 — ДНК; 2 — наружная оболочка; 3 — внутренняя оболочка; 4 — хвостовой шип.

Так, например, типы T1, T3 и T7 фагов кишечной палочки на плотной питательной среде образуют крупные колонии, типы T2, T4 и T5 — мелкие. Морфологически эти типы также различны. Фаги обладают большой адаптационной способностью, один вид фага можно «приучить» 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 (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 кри-

104

териями для разработки классификации фагов по принципу бинарной номенклатуры Линнея.

В настоящее время критериями для характеристики определенной группы фагов считают следующие свойства: 1) способность перекрестно нейтрализоваться антифаговыми сыворотками; 2) скорость инактивации при воздействии температуры, мочевины, фотодинамического действия метиленового синего; 3) чувствительность к цитрату натрия и осмотическим изменениям (осмотическому шоку); 4) морфологию негативных колоний; 5) скорость адсорбции, продолжительность скрытого периода и количество молодых фагов; 6) воспроизведение смешанной инфекции при одновременном заражении двумя фагами одного общего бактериального хозяина.

Механизм взаимодействия фага и бактерий. Феномен бактериофагии зависит от возраста культуры, концентрации бактерий, активности фага, фагорезистентности бактерий, состава питательной среды, температуры и других фактов.

При соприкосновении частиц фага с телами бактерий они адсорбируются на их поверхности (рис. 46).

Адсорбция фага на поверхности клетки происходит в результате взаимодействия аминокрупп белков, локализованных в периферической 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 находится в зависимости от целого ряда факторов (состав и вязкость среды, температура). В дистиллированной воде адсорбции фага не происходит, наличие двухвалентных катионов (Ca^{++} и Mg^{++}) стимулирует процесс адсорбции. К стимуляторам адсорбции относятся триптофан, изолейцин. Цитраты, индол и др. задерживают процесс адсорбции фага.

После первой фазы наступает вторая, необратимая, фаза адсорбции, когда фаг не отделяется от тела бактерии. Благодаря наличию фермента типа лизоцима фаг проникает в тело бактерии через отверстие, образуемое в стенке клетки.

По данным многих исследований, фаг адсорбируется бактерией своим хвостовым концом, который проникает через стенку бактерий, гранулы хвоста и содержимое головки в виде плотно намотанной спирали ДНК переливаются в бактериальную клетку, а оболочка остается снаружи в виде «схела». По окончании латентного периода наступает образование фагов бактериальной клетки и разрыв ее оболочки (рис. 47). Весь цикл развития фага завершается в течение 30—90 минут. Описанный механизм взаимодей-

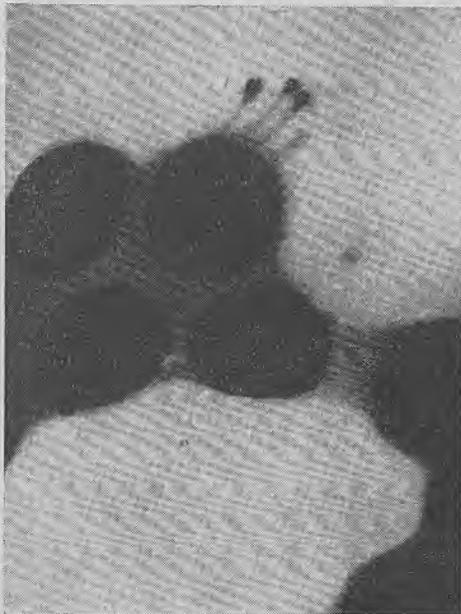


Рис. 46. Взаимодействие фага с клетками золотистого стафилококка.

ствия фага с микробной клеткой называется лизисом бактерий и з н у т р и, при котором происходит разрыв оболочки, освобождение фага и растворение бактерий. Лизис бактерий и з в н е не сопровождается образованием новых фагов; он заключается в том, что под влиянием литических ферментов большого количества (свыше 100) адсорбированных фагов в разных местах клетки происходит растворение оболочки бактерий и лизис их.

По характеру взаимодействия с бактериальной клеткой существуют умеренные фаги, промежуточная группа фагов и вирулентные фаги.

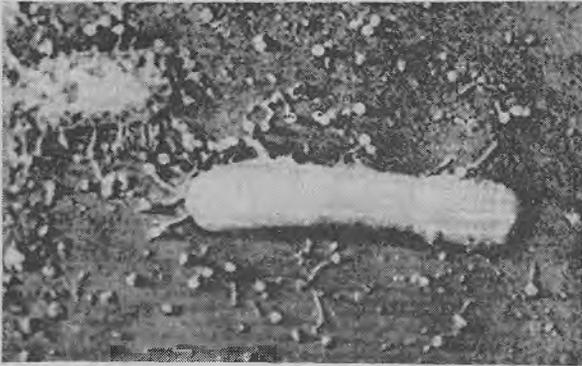


Рис. 47. Клетка бактерии, разрушенная фагом. Размножающиеся фаги.

Внедрение фага в клетку не всегда сопровождается ее распадом. В ряде случаев взаимодействие фага и бактерий ведет к образованию так называемых лизогенных культур, в которых сохраняются как фаги, так и бактерии. Такое существование двух живых существ может продолжаться длительное время. Бактерии становятся носителями частиц фага, приобретая устойчивость (фагорезистентность) и к вирулентным фагам. Состояние лизогении вызывается

умеренными фагами. ДНК умеренных фагов сходна по строению с ДНК бактерий, вследствие чего и происходит взаимная адаптация фага и бактерий.

Промежуточная группа фагов включает мутанты умеренных фагов, с помощью которых происходит утрата лизогенности, и мутанты вирулентных фагов с пониженной вирулентностью.

Вирулентные фаги обуславливают формирование новых фагов и лизис бактериальной клетки.

Нуклеиновая кислота фага, внедрившаяся в бактериальную клетку, обуславливает трансформацию белковых структур ее в соответствующие частицы фага. Этот процесс осуществляется под влиянием ферментных систем бактерий. Предполагают, что синтез нуклеиновой кислоты и белка в теле фага происходит из низкомолекулярных соединений клетки, а не из готовых сложных компонентов.

В инфицированных фагом бактериях (рис. 48) в течение 1 минуты формируется 7—8 частиц фага.

Фаг является мощным фактором изменчивости бактерий и актиномицетов. Под его влиянием возникает т р а н с д у к ц и я (см. раздел «Генетика микроорганизмов») и лизогенизация (лизогенная конверсия), благодаря которой бактерии приобретают свойство лизогенности. При заражении чувствительных штаммов бактерий умеренными фагами одна часть клеток лизируется с образованием вегетативного фага, другая часть клеток выживает и становится лизогенной. В лизогенных бактериях умеренный фаг превращается в профаг, который не обладает способностью вызывать лизис бактерий. Лизогенные бактерии, возникшие в результате лизогенизации, длительно становятся носителями фага, приобретают иммунитет к этому типу фага. Отношение количества лизогенных клеток, возникших при инфицировании культуры умеренным фагом, к общему числу инфици-

измененных клеток называют частотой лизогенизации. Частота лизогенизации зависит от условий инфекций, генетической структуры фага. Низкие температуры благоприятствуют лизогенизации, высокие — тормозят ее.

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, и этот процесс совершается в природе беспрерывно.

В настоящее время фаг широко используется как модель для изучения процессов генетики, с помощью которой можно более точно дифференцировать процессы изменчивости и наследственности.

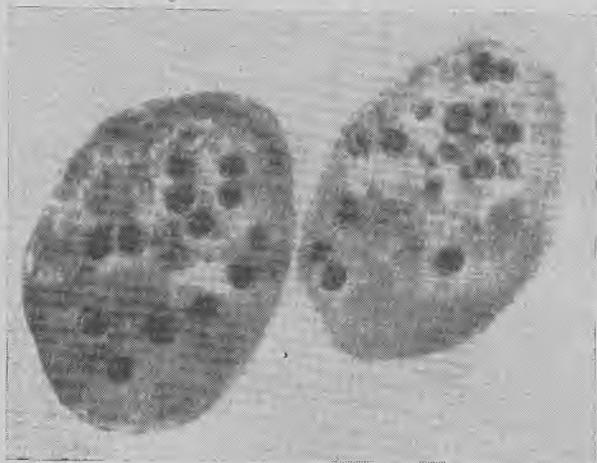


Рис. 48. Ультратонкие срезы клеток *E. coli*, зараженных фагом.

Фаг в организме человека в ряде случаев действует на микробов таким образом, что он изменяет патогенные свойства микроорганизмов, снижает их вирулентность и токсигенность, уменьшает силу их действия как вредных раздражителей и тем самым способствует защитным силам организма полностью освободиться от возбудителей.

Природа фага. Н. Ф. Гамалея указывал, что размножаемость и приспособляемость фага, корпускулярность и другие свойства, присущие живым существам, дают право отнести фаг к вирусам. Ф. д'Эрелль считал, что фаг относится к неклеточным существам. Вирусная теория происхождения фага является наиболее обоснованной. Фаги широко используются в медицинской практике (профилактика, терапия и диагностика инфекционных болезней), а антифаговые сыворотки — для борьбы с фагами производственных культур, применяемых для изготовления вакцин и антибиотиков.

В настоящее время представляет интерес вопрос о происхождении (экзогенном или эндогенном) фагов. В связи с изучением явления лизогении было выяснено, что в лизогенных бактериях фаг находится в особой форме, получившей название профага. Эта структура фага внедряется в ядерный аппарат клетки и делает ее лизогенной. 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 воздействий, получивших название индукторов, профаг переходит в вегетативный фаг, а бактерии утрачивают состояние лизогенности.

Распространение фагов в природе. Фаги широко распространены в природе. Повсюду, где имеются бактерии — в животном организме, его выделениях, воде, сточных водах, музейных культурах, могут создаваться условия для развития фагов. Специфические фаги были обнаружены 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, бактерии брюшного тифа, паратифов, дизентерии).

Основным источником фагов против патогенных микробов являются больные люди и животные, носители и реконвалесценты. У больных людей фаг может быть 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. Фаг используется для определения видовой и типовой специфичности выделенных культур. Этот метод получил название фагодиагностики.

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 водоемов и почвы.

Выделение фага из исследуемых материалов производится по особой методике прямым путем и методом накопления. Ф. Е. Сергиенко, Г. Катцнельсон и М. Соттон, В. Д. Тимаков и Д. М. Гольдфарб разработали методику ускоренного обнаружения патогенных 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 при 37° одни сутки, затем фильтруют. Фильтрат проверяют на чистоту, стерильность, безвредность и активность (силу действия).

Практическое значение 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, согласно инструкциям, утвержденным Министерством здравоохранения СССР:

- 1) дизентерийный поливалентный и холерный фаги используют с профилактической и лечебной целью;
- 2) брюшнотифозный фаг готовят против O- и Vi-штаммов брюшнотифозных бактерий, применяют по эпидемическим показаниям;
- 3) анаэробные фаги вводят для терапии газовой анаэробной инфекции;
- 4) дифаг (стафилококковый и стрептококковый) применяют для предупреждения и лечения гнойных ран.

В практике использования фагов учитывают степень фагочувствительности возбудителей инфекционных болезней.

Бактериофагию используют для диагностики некоторых инфекционных заболеваний. С помощью специальных фагов определяют виды и типы выделенных бактерий тифозно-дизентерийной группы, стафилококков, возбудителей чумы, холеры и др.

Фаги приносят нередко большой вред в деле производства антибиотиков, а также окислительных продуктов вследствие подавления ими полезных микроорганизмов.

В настоящее время в связи с введением в практику антибиотиков фаготерапию инфекционных болезней как в СССР, так и за рубежом применяют ограниченно, а фагопрофилактику производят по эпидемическим показаниям только в отношении небольшого числа инфекционных заболеваний (дизентерия, брюшной тиф, холера).

В связи с развитием космической микробиологии лизогенные культуры используют в качестве детекторов радиации, под влиянием которой умеренный фаг переходит в вегетативную форму с последующим лизисом бактерий и выделением зрелых фагов. Так, например, на втором советском космическом корабле «Восток 2» находились лизогенные штаммы кишечной палочки, обладающие высокой чувствительностью к ионизирующей радиации. Под действием 1 рентгена они становятся способными продуцировать вегетативный фаг, в то время как нелизогенные бактерии выдерживают без наступления глубоких изменений тысячи и десятки тысяч рентген. Для исследования космического пространства используют не только фаги, но и другие вирусы.

ГЕНЕТИКА МИКРООРГАНИЗМОВ

В истории развития учения о наследственности и изменчивости микроорганизмов можно отметить три периода. В первом, который относится ко второй половине XIX века, происходило выделение и описание отдельных видов микробов. Второй период (1900—1940) характеризовался открытием и изучением огромного числа вариантов бактерий, отличающихся по целому ряду признаков. С 1940—1944 гг. начинается третий период, характерной чертой которого является систематизация полученных данных и бурное развитие генетики бактерий и вирусов, имеющей весьма большое значение для теории и практики.

История развития учения об изменчивости организмов является историей борьбы двух мировоззрений в биологии — материалистического и идеалистического.

Мономорфизм. С трудами Ф. Кона и Р. Коха было связано мономорфистское направление в микробиологии, согласно которому бактерии обладают постоянством свойств. Мономорфисты отрицали изменчивость микроорганизмов под влиянием факторов внешней среды.

Плеоморфизм. Х. Бюхнер, В. Цопф, К. Негели отстаивали плеоморфистское направление, которое только с внешней стороны было противоположным мономорфизму, а по своей сущности оно также являлось метафизическим, так как сторонники этого взгляда признавали безграничную изменчивость, отрицали специфичность и наличие видов у микробов.

Крайние плеоморфисты (Э. Галле, Т. Бильрот) исходной формой считали *Coccobacteria septica*, которая, по их мнению, могла вызывать то гнилостные процессы, то брожение, то инфекционные болезни.

Многие ученые недоверчиво отнеслись к концепции плеоморфистов. С. Н. Виноградский критиковал их за то, что они исключали возможность систематики бактерий. По мнению плеоморфистов, изучать морфологию бактерий бесполезно и всякая попытка классифицировать их граничит с наивностью. Отрицательно отнесся к плеоморфизму Л. Пастер и многие другие.

В течение всей второй половины XIX века шла упорная борьба между мономорфизмом и плеоморфизмом, закончившаяся победой мономорфистов — сторонников Кона—Коха.

Причину победы метафизического направления в естествознании Ф. Энгельс объяснил следующим образом: «Надо было исследовать вещи, прежде чем можно было приступить к исследованию процессов. Надо сначала знать, что такое данная вещь, чтобы можно было заняться теми изменениями, которые в ней происходят. Так именно и обстоит дело в естественных науках»¹.

¹ Ф. Энгельс. Людвиг Фейербах и конец классической немецкой философии. Госполитиздат, 1955, стр. 38.

В то время учение мономорфистов, несмотря на его неправильную теоретическую основу, сыграло положительную роль — оно позволило исследовать свойства микробов, разработать технические приемы лабораторной статистики, выявить и изучить возбудителей многих инфекционных заболеваний. Однако в процессе развития микробиологии стали накапливаться факты, свидетельствующие о разнообразных изменениях микробов под воздействием внешней среды.

Большое влияние на материалистическое развитие естествознания оказали идеи Ч. Дарвина, который доказал, что все существующие на Земле виды растений и животных произошли путем изменчивости из немногих предков одной какой-либо формы. Этот вывод получил блестящее подтверждение в работах И. И. Мечникова и его последователей, доказавших справедливость принципов дарвинизма и объяснивших теоретическое и практическое значение изменчивости микробов.

И. И. Мечников, отстаивая дарвинизм, выступил в печати с резкой критикой мономорфизма. К тому времени он располагал достаточным количеством собственных наблюдений, им было отмечено ветвление у птичьего туберкулезной микобактерии в результате выращивания его при 42° на среде, содержащей 12% глицерина, он установил значительные колебания патогенности у некоторых видов бактерий. «Именно в области микробиологии, — писал И. И. Мечников, — была доказана возможность изменения характера бактерий путем изменения внешних условий, причем можно добиться стойких изменений, передаваемых по наследству».

Л. Пастер разработал методику получения неспорных форм бацилл свиной язвы. В 1901—1912 гг. М. Бейеринком были опубликованы работы, подтверждающие основы культуральной изменчивости микробов с образованием гладких и шероховатых форм колоний. Сторонником изменчивости у микробов был Л. С. Ценковский, установивший широкий диапазон изменений морфологии у многих видов. В. И. Кедровский разработал учение об изменчивости кислотоупорных микобактерий, выявил ветвление у туберкулезных микобактерий, доказал изменчивость возбудителей лепры. Затем были опубликованы многочисленные работы, посвященные изменчивости многих других видов.

Мономорфизм, исчерпав свою положительную сторону, превратился в застывшую догму метафизического направления в микробиологии. Сторонники этого учения, несмотря на появление огромного фактического материала, подтверждающего изменчивость микроорганизмов, по-прежнему продолжали отстаивать точку зрения постоянства форм и отрицать всякую возможность изменчивости микробов.

Борьба между материалистическим и идеалистическим направлениями в микробиологии еще более усилилась в конце XIX и в первой половине XX столетия. А. Вейсман утверждал, что наследуемость приобретенных организмами в определенных условиях жизни индивидуальных отличий не только не доказана, но немыслима и теоретически. Некоторые сторонники формальной генетики считают, что гены независимы от тела организма и от условий его жизни, являются вечными и неизменными носителями наследственных свойств.

Сущность изменчивости микроорганизмов и до настоящего времени остается дискуссионным вопросом. Одни исследователи полагают, что изменчивость микроорганизмов является результатом спонтанных мутаций и рекомбинаций генного аппарата. Другие рассматривают изменчивость как явление физиологическое, которое проявляется в адаптации микробов к изменяющимся условиям внешней среды и сопровождается изменением процессов обмена веществ под влиянием трансформирующих агентов.

Накопленный фактический материал неопровержимо доказал, что изменчивость микроорганизмов находится в тесной связи с влияниями на них внешней среды. По сравнению с другими организмами микробы обладают более пластичными свойствами всех своих составных частей и физиологических функций.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОСНОВНЫХ ПРИЗНАКОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

Изменение морфологических признаков. Под влиянием физических и химических воздействий некоторые особи принимают форму больших шаров, утолщенных нитей, колбовидных образований, ветвлений, напоми-

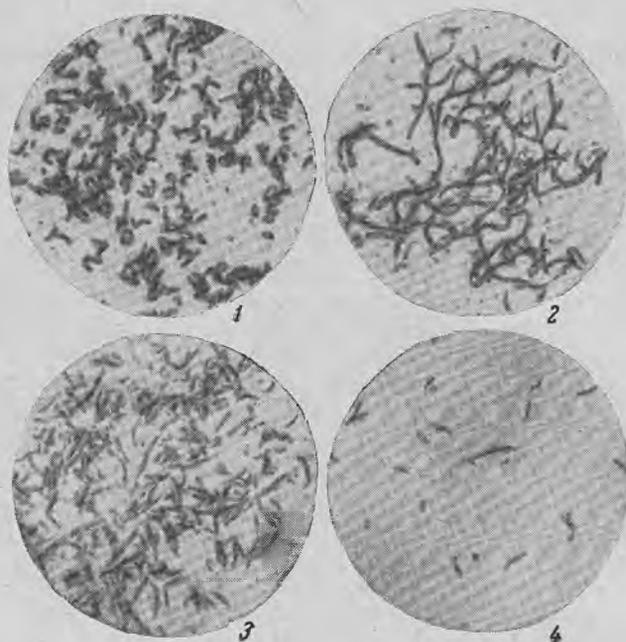


Рис. 49. Изменчивость морфологии бактерий.

1 — образование удлиненных форм; 2 — нитевидные формы *E. coli*; 3 — нитевидные формы микобактерий туберкулеза; 4 — ветвление у микобактерий туберкулеза.

ная 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, амёбовидных форм, утолщенных нитей и т. д. Он назвал такое явление гетероморфизмом. Сущность его, по мнению Н. Ф. Гамалеи, заключается в приспособлении бактерий к необычным условиям существования.

Гетероморфизм легко возникает под влиянием солей лития, фага, кофеина, сульфаниламидов, антибиотиков, различных излучений, а также многих других химических и физических факторов.

Явления гетероморфизма сравнительно часто наблюдаются при старении культуры. На рис. 49 показаны удлиненные формы кокков (1), нитевид-

ные формы кишечной палочки (2), нитевидные формы и ветвления туберкулезных микобактерий (3—4); на рис. 50 и 51 представлены колбовидные, нитевидные, дрожжеподобные и кокковидные формы дифтерийных коринебактерий. Наиболее отчетливо выражена изменчивость морфологических форм у микоплазм и L-форм бактерий (см. стр. 32).

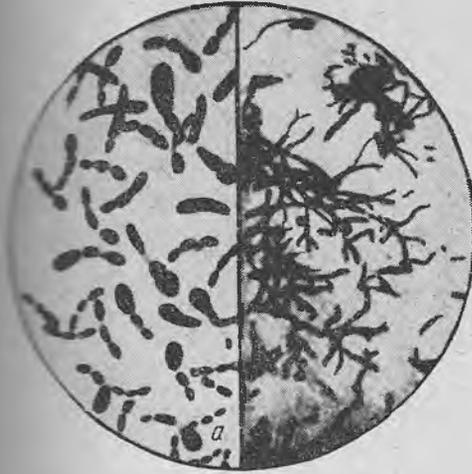


Рис. 50. Дифтерийные коринебактерии. а — колбовидная форма; б — нитевидная форма.

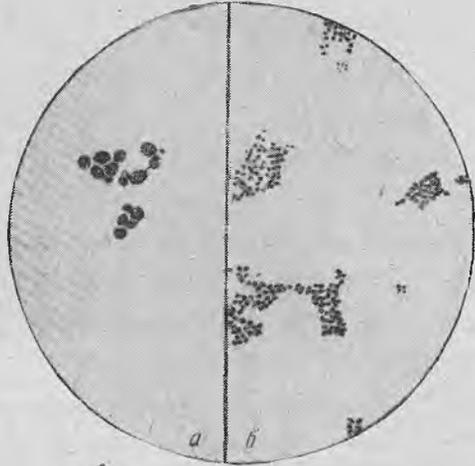


Рис. 51. Дифтерийные коринебактерии. а — дрожжеподобная форма; б — кокковидная форма.

Изменения культуральных свойств. Наряду с морфологическими отклонениями у микробов также часто наблюдаются изменения и культуральных свойств.

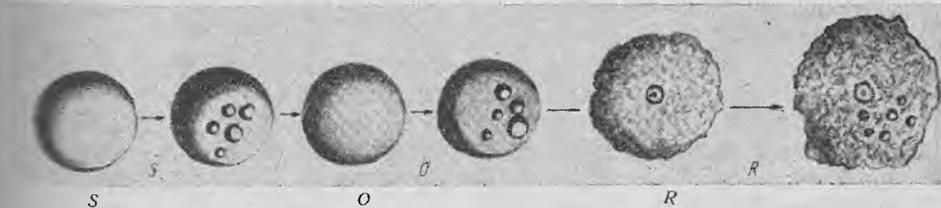


Рис. 52. Измененные формы колоний в процессе диссоциации бактерий. S — гладкая; O — мутная; R — шероховатая.

В 1920—1924 гг. П. де Крюи, 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 (англ. smooth — гладкий); 2) шероховатые, R-формы (англ. rough — шероховатый).

Между этими двумя типами колоний существуют переходные, нестойкие, чаще O-формы (рис. 52). Различия между S- и R-формами не ограничиваются только формами колоний, они охватывают и другие признаки. Такого рода изменчивость получила название диссоциации (табл. 8). В некоторых случаях наблюдается образование дочерних колоний (рис. 53). Различают и другие формы колоний: карликовые (D—dwarf), G-коло-

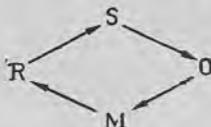
нии (gonidial), которые возникают на поверхности или краю нормальных колоний, L-колоний (см. стр. 32).

Некоторые микробиологи все многообразие изменчивости сводили к диссоциации, которую считали единственной формой изменчивости микро-



Рис 53. Образование дочерних колоний в процессе изменчивости золотистого стафилококка.

бов и рассматривали этот процесс движения по замкнутому кругу индивидуального цикла развития бактерий:



По Ф. Гедли, существуют три основные формы, которые с определенной закономерностью сменяют друг друга: М (слизистая), S (гладкая) и R (шероховатая). Диссоциация рассматривается не как явление изменчивости, а как нормальный цикл развития бактерий. Внешней среде отводится роль фактора, ускоряющего или замедляющего процесс диссоциации, т. е. ц и к л о г е н и и. Единственной формой изменчивости, передающейся по наследству, циклогенисты считают мутации, связанные с рекомбинацией генов у бактерий.

Изменчивость ферментативных функций. Изменчивость микробов не ограничивается морфологией, размерами и культуральными признаками, она включает и функциональные свойства. Особый теоретический и практический интерес представляет изменчивость ферментативных способностей бактерий и их адаптация к изменившимся внутренним и внешним условиям среды.

Ж. Вортман (1882) и Э. Дюкло (1883, 1899) установили изменения в образовании ферментов у микробов под влиянием среды их обитания.

В 1906 г. М. Нейссер и в 1907 г. Р. Массини выявили у *E. coli* вариант, не сбраживающий лактозы, которому они дали название *E. coli mutabile*. При этом наблюдалось интересное явление. При расसेве культуры этого варианта на среду Эндо, содержащую лактозу, бактерии вырастали в виде бесцветных колоний, не способных ферментировать молочный сахар; однако через несколько дней на поверхности таких колоний появились мелкие дочерние красные колонии, которые состояли из особей *E. coli*, способных ферментировать лактозу.

Свойства клеток из S- и R-колоний

S-тип	R-тип
Равномерное помутнение при росте в бульоне	Рост в бульоне в виде осадка
Взвесь в 0,85% растворе NaCl гомогенна и стойка	Взвесь в 0,85% растворе NaCl оседает
Равномерный сочный рост на косом агаре	Рост на агаре плотный, сухой, шероховатый
Колонии гладкие, правильные, выпуклые	Колонии шероховатые, неровные, уплотненные
Колонии образуют дочерние узелки	Редко образуют дочерние узелки
У подвижных видов имеются жгутики	У подвижных видов жгутики могут отсутствовать
У капсульных видов хорошо развиты капсулы	Капсулы отсутствуют
Биохимически более активен	Биохимически менее активен
Сенсибилен в антигенном отношении	Чаще имеет неспецифический антиген
Содержит специфический полисахарид	Полисахарид неспецифичен
Мелкозернистый рыхлый осадок в иммунной сыворотке	Мелкозернистый осадок в иммунной сыворотке
У большинства патогенных видов вирулентная стадия	Слабо или совсем не вирулентная стадия
Обычно выделяется в остром периоде заболевания	Связан преимущественно с хроническими формами заболевания и носительством
Чувствителен к фагу	Менее чувствителен к фагу
Клетки нормальной морфологии	Склонен к образованию коротких и кокковидных форм
В S-иммунной сыворотке может превращаться в O- и R-форму	В S-иммунной сыворотке не изменяется
Не диссоциирует в R-иммунной сыворотке	Диссоциирует в R-иммунной сыворотке
Фагоцитируется слабо	Легко фагоцитируется

Если сделать из культуры дочерних колоний рассев на среду Эндо, то появляются только колонии *E. coli*, окрашенные в красный цвет вследствие ферментации ими лактозы, в то время как рассев на чашки со средой Эндо материнской колонии снова дает бесцветные колонии *E. coli*, не сбраживающие лактозу, и дочерние колонии бактерий, сбраживающие лактозу. Эта закономерность повторяется в бесчисленном количестве пересевов с одним и тем же результатом.

В 1910 г. Р. Бурри установил, что кишечная палочка может приобретать способность ферментировать сахарозу. Методом «приучения» были получены штаммы салмонелл брюшного тифа, адаптированных к дульциту, сахарозе, рамнозе, рафинозе.

Подобные адаптированные формы получены у молочнокислых стрептококков, бактерий и бацилл к источникам как углеродистого, так и азотного и солевого питания. Н. А. Красильников получал различные формы адаптации у актиномицетов. Несклько труднее получают адаптированные формы с амилаолитическими и протеолитическими ферментами.

С течением времени накопились данные, подтверждающие возможность искусственного получения вариантов, утративших или приобретших способность ферментировать те или иные вещества. Так, например, были получены дрожжи, которые при культивировании в присутствии цианистой соли потеряли способность к образованию цитохромоксидазы, но приобрели другой окислительный механизм, у них увеличилось количество флавина.

Если в среду с культурой кишечной палочки, утратившей способность усваивать галактозу, добавить этот углевод, то происходит остановка роста вследствие образования в бактериальных клетках галактозо-1-фосфата.

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, и ферментативная активность изменчива, она может быть утрачена или приобретена, потеря активности фермента бывает постоянной или временной.

Возникает вопрос, каким образом микробная клетка приобретает ферментативные свойства, адаптируясь к новым условиям среды. Некоторые исследователи, стоящие на позициях формальной генетики, объясняют все случаи появления новых (адаптивных) ферментов тем, что они всегда якобы находились в клетке, не проявляя своей активности. Такая точка зрения лишает всякого смысла сущность изменчивости, и все дело сводится к простой адаптации с заранее предсуществующих у бактерий тех или других признаков. Как было доказано, приобретение нового признака у микроба является следствием активной перестройки процессов обмена веществ. В биохимическом отношении бактерии также являются весьма изменчивыми, благодаря чему они сравнительно легко приспосабливаются к изменяющимся условиям среды и они довольно быстро изменяют ферментативную систему. Следовательно, а д а п т и в н ы е ф е р м е н т ы могут возникать не только за счет проферментов, имеющих в клетке и не проявивших свое действие, но и в результате образования новых ферментов, ранее отсутствовавших в клетке.

В синтезе адаптивных ферментов решающая роль принадлежит свободным аминокислотам, однако они могут образовываться за счет некоторых готовых белков, имеющих в клетке и получивших название «предшественников» адаптивных ферментов.

Представляет большой интерес вопрос о возможности образования адаптивных ферментов не только в цельных клетках, но и в их протопластах.

Образование и исчезновение адаптивных ферментов, как показали многочисленные исследования, — явление широко распространенное среди микроорганизмов.

Изменчивость биологических свойств. Весьма важным обстоятельством является то, что у болезнетворных микробов под влиянием различных факторов изменяется 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 в 1881 г. На этом принципе с различными модификациями были получены измененные формы патогенных микробов, названные вначале «аттенуированными» (ослабленными), а затем живыми вакцинами. Этот первый этап направленной изменчивости микробов оказал огромное влияние на дальнейший ход развития микробиологии и учения об изменчивости микробов.

Работая с микробами куриной холеры, Л. Пастер оставил культуры без пересевов в течение длительного срока. Когда он приступил к очередным опытам по испытанию культур, то был удивлен их необычными свойствами. Микробы куриной холеры потеряли патогенность, но обладали способностью вызывать у кур невосприимчивость к заражению их патогенными культурами. Л. Пастер из этих наблюдений сделал вывод, что под влиянием различных факторов внешней среды бактерии могут утрачивать свои патогенные свойства и вместе с тем сохранять способность выработки в животном организме специфического иммунитета.

В 1881 г. Л. Пастер разработал метод изготовления живой вакцины против сибирской язвы. Он получил ее путем воздействия повышенной

температуры на культуру сибиреязвенной бациллы. В течение 12—24 дней культивирования при 42—43° сибиреязвенные микробы потеряли способность вызывать заболевание у животных при подкожном введении, но сохранили свои иммуногенные свойства.

В 1883 г. Л. С. Ценковский в России, используя общий пастеровский принцип, создал живую противосибиреязвенную вакцину, состоящую из взвеси спор ослабленных сибиреязвенных бацилл.

В 1885 г. Л. Пастер путем 133 последовательных заражений кроликов в мозг ослабил возбудителя бешенства. Л. Пастер назвал полученный им измененный вирус фиксированным (*virus fixe*); он оказался безвредным при подкожном введении и вместе с тем способным предупреждать развитие бешенства у животных и людей, укушенных бешеными животными.

А. Кальметт и Ш. Герен во Франции в 1919 г. воспроизвели разновидность бычьего типа туберкулезных микобактерий путем длительных пассажей на картофельной среде с желчью и глицерином при температуре 38°. Пересевы производились каждые 14 дней; в течение 13 лет было сделано 230 пересевов. Ослабленный штамм туберкулезных микобактерий бычьего типа был назван вакциной БЦЖ (BCG — франц. *Bacille Calmette-Guerin*); ее с успехом применяют в практике вакцинации людей против туберкулеза.

Исходя из общих принципов изменчивости микробов, в 1925 г. В. Коттон, Ж. Бек и Х. Смит в США в результате 6-летнего культивирования на картофельной среде бруцелл бычьего типа получили измененный штамм, названный ими № 19. Эту культуру, утратившую в значительной степени свои патогенные свойства, используют в качестве вакцины для прививок животных и людей против бруцеллеза.

В 1931 г. Г. Жирар и Ж. Робик добились глубоких и стойких изменений у чумной бактерии в результате 5-летнего культивирования на мясо-пептонном агаре при температуре 16—20°. Этот штамм (EV) был использован для изготовления живой вакцины против чумы (название было дано по инициалам умершей от чумы девочки, от которой была выделена культура).

В 1936 г. М. Тейлер изменил по методу Пастера вирус желтой лихорадки путем последовательных пассажей на белых мышах (заражением в мозг). Через 20—30 пассажей сила патогенного действия исходного вируса повысилась при внутримозговом заражении. При подкожном или интраназальном заражении такой измененный вирус оказался совершенно безвредным. Для более стойкого закрепления полученных свойств он был многократно проведен через куриные эмбрионы. Этот новый вариант оказался очень эффективным препаратом (живой вакциной) в деле специфической профилактики желтой лихорадки.

В 1942 г. Н. А. Гайский методом селекции (отбора) получил живую вакцину против туляремии из измененных в результате старения туляреминых бактерий. Вакцина оказалась эффективной и с успехом применяется для прививок людей против туляремии.

Методом отбора колоний микробов, лишенных капсулы, и культивирования на особых питательных средах Н. Стамагин, М. Стерн, Н. Н. Гинзбург и А. Л. Тамарин в 1936—1940 гг. воспроизвели бескапсульный вариант сибиреязвенной палочки, который успешно используется в настоящее время для специфической профилактики. Вакцина Гинзбурга и Тамарины, получившая название СТИ (Санитарно-технический институт), оказалась более эффективной, чем вакцины Пастера и Ценковского; она используется для вакцинации людей и сельскохозяйственных животных.

Установлено, что у вирусов наблюдается изменение биологических свойств. В частности, у вируса гриппа под влиянием приобретенного иммунитета довольно быстро меняется структура фермента гемагглютинина. По-

явление у вируса гриппа нового признака характеризуется повышением его вирулентности и развитием эпидемических вспышек гриппа, как было в период пандемии этой инфекции в 1957 г., вызванной новой разновидностью—вирусом гриппа А₂.

Вирусы, как и бактерии, обладают способностью под влиянием различных факторов утрачивать полностью или частично свою патогенность и сохранять иммуногенные свойства. На этом принципе построены современные методы получения вакцинных штаммов против ряда вирусных заболеваний.

В настоящее время применяются вакцинные штаммы, полученные из живых, но ослабленных вирусов полиомиелита, паротита, кори, гриппа, риккетсий сыпного тифа, и др. В ветеринарной практике с высокой эффективностью используются живые вакцины против таких инфекционных заболеваний животных, как рожа свиней, чума крупного рогатого скота, чума свиней, катаральная лихорадка овец.

Под влиянием действия азотистой кислоты, гидросиламина, бромзамещенных оснований, путем повышения температуры, понижения рН среды, воздействия ультразвуковых волн, ультрафиолетовых лучей, минимальных концентраций рибонуклеазы достигается ослабление патогенных свойств вирусов.

Предполагают, что ослабление патогенности некоторых вирусов происходит в результате изменения нативных свойств РНК или ДНК. Дезаминирование определенных нуклеотидов, депуринизация, замена азотнокислых оснований, отщепление нуклеотидов и другие воздействия могут обусловить потерю патогенных свойств вирусов при сохранении их способности к размножению.

Многочисленными исследователями с бесспорной достоверностью доказано, что микроорганизмы приобретают лекарственную устойчивость, становятся резистентными к химическим веществам, фагу и антибиотикам, причем приобретенные ими свойства длительно сохраняются в последующих поколениях.

Механизм приобретения лекарственной устойчивости объясняется по-разному. Некоторые микробиологи, стоящие на позициях формальной генетики, считают, что приобретение лекарственной устойчивости происходит в результате действия закона отбора. По их мнению, заложенные в генах бактерий свойства устойчивости определяют конечный исход. Устойчивые выживают, чувствительные погибают. Внешней среде, условиям обитания микробов и действующим на них факторам отводится пассивная роль. Исследования микробиологов, придерживающихся мичуринской концепции, показали, что приобретение лекарственной устойчивости происходит в результате изменения обмена веществ у микробов под влиянием изменившихся условий среды их обитания. Проявление изменчивости заключается не только в отборе, происходящем благодаря предсуществующим в генах признакам, но и в активной реакции самого микроорганизма на изменившуюся внешнюю среду. Такого рода изменения являются стойкими и передаются в последующих поколениях.

Бактерии обладают свойствами приобретать устойчивость к ионизирующим излучениям, механизм которой сходен с лекарственной резистентностью. Путем применения радиоактивных веществ 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: 1) эволюционные, 2) физиологические.

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.

Таким образом, изменчивость микробов находится в тесной зависимости от влияния среды, в которой обитают микробы (температура, ионизирующая радиация, химические вещества, фаги, антибиотики, защитные силы организма и т. д.).

ФОРМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ МИКРОБОВ

1. *Внутривидовая ненаследственная изменчивость.* Такого рода изменчивость встречается весьма часто. Она возникает под влиянием различных сравнительно нерезких воздействий среды обитания на микробов, вследствие чего наступившие изменения не закрепляются наследственно. Например, штаммы кишечной палочки, растущие на агаре с ридиноолеатом натрия, образуют длинные нити, а при добавлении хлористого кальция клетки становятся очень короткими. Недостаток кальция в среде вызывает повышение спорообразования и слизистый рост у бацилл сибирской язвы. Неорганическое железо оказывает сильнейшее влияние на образование токсинов. Уменьшение кислорода снижает степень пигментации и увеличивает число мелких колоний у туберкулезных микобактерий. Добавление лития к питательной среде вызывает рост микробов в виде причудливых ветвящихся гигантских форм, шаров и тончайших нитей. Глицерин и аланин обуславливают полиморфизм у холерных вибрионов. Микробы могут временно изменять свою ферментативную (биохимическую) способность.

Предполагают, что примером ненаследственной внутривидовой изменчивости являются авизуальные формы. А. Фонтес, П. Одюра, В. В. Сукнев, В. Д. Тимаков, Г. П. Калина, Р. Тюлян и др. доказали возможность перехода многих бактерий в фильтрующиеся формы, которые характеризуются устойчивостью к действию физических и химических факторов и не растут в обычных условиях культивирования.

В. В. Сукнев и Г. А. Вольферц разработали метод «кормилок», с помощью которого им удавалось переводить фильтрующиеся формы в бактериальные. На чашки с питательной средой наносят исследуемый материал, содержащий фильтрующиеся формы, затем на отдельные участки чашки засевают сарцины или стафилококки, вокруг макроколоний которых через несколько дней обнаруживается рост мелких колоний бактерий, возникших из фильтрующихся форм.

Образование фильтрующихся форм у бактерий не вызывает никаких изменений, оно доказано огромным числом исследований советских и зарубежных авторов. Этот процесс происходит главным образом под влиянием неблагоприятных условий существования: действия антибиотиков, иммунных сывороток, фагов, низкой температуры, химических веществ и т. д. В результате у бактерий возникают изменения и нарушения клеточной структуры. Фильтрующиеся формы могут образовываться и в результате физиологического старения микробных клеток. Одни фильтрующиеся формы при попадании в благоприятные условия снова переходят в исходные, другие же приобретают наследственно измененные свойства.

Из фильтрующихся форм путем регенерации образуются так называемые G-формы. Регенерированные фильтрующиеся формы и G-формы обладают однотипными морфологическими, культуральными, биохимическими и антигенными свойствами.

Под влиянием неблагоприятных условий существования некоторые виды бактерий претерпевают глубокие изменения с формированием своеобразных мелких колоний с темным плотным центром и более рыхлой периферией. Такие колонии получили название L-колоний. Они возникают, например, при воздействии на культуру пенициллина, иммунной сыворотки, фага, химических веществ, облучения и других неблагоприятных факторов (см. стр. 32). 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.

2. *Внутривидовая наследственная изменчивость.* Наследственные изменения были описаны под различными названиями: мутации, конъюгации, длительные модификации, приспособительные адаптации, диссоциации, трансформации, трансдукции и др.

Под мутациями подразумевают процесс внезапного приобретения нового свойства, связанный с изменением генетического аппарата.

Мутации, как правило, возникают под влиянием сильнодействующих веществ: ядов, рентгеновых лучей и других факторов. Мутации относят к случайным изменениям наследственных свойств микробов.

Как уже выше указывалось, многие формы наследственной изменчивости трактовались неправильно и связывались только с генами и случайными изменениями в них.

В процессе эволюции под влиянием различных факторов и особенно защитных сил организма животного и человека микроорганизмы претерпевают существенные изменения, которые заключаются в изменении способности вступать во взаимодействие с антителами сывороток больных, переболевших животных и людей. Такие изменения называются типовыми, ибо они не выходят за пределы вида. Типовыми признаками обладают очень многие патогенные виды. Так, например, менингококк имеет типы А, В, С, D, у пневмококков известно 80 типов, у дизентерийных бактерий — более 30.

До 1945 г. заболевания гриппом вызывались вирусами А и В, с 1945 г. появились первые вспышки гриппа, вызванные вирусом А₁. В 1957 г. возник тип А₂ (Азия 57), который и явился возбудителем пандемии гриппа, охватившей весь мир.

К внутривидовой наследственной изменчивости относится появление лекарственных устойчивых форм микробов.

3. *Видообразующая изменчивость.* Под влиянием среды и различных ее факторов в бактериальных клетках могут происходить глубокие изменения в процессах обмена веществ, что влечет за собой приобретение новых свойств, стойко закрепленных в последующих поколениях.

Видообразующая изменчивость представляет собой сложный процесс, при котором изменение какого-либо признака под влиянием внешней среды влечет за собой коррелятивное изменение целого комплекса обменных реакций всего организма. Можно думать, что паразиты произошли из сапрофитов в результате приспособления последних к новым условиям существования в животном организме. Так, по всей вероятности, происходило формирование туберкулезных микобактерий, риккетсий, салмонелл и других возбудителей инфекционных болезней, постепенно приспособившихся к животным и человеку.

У огромнейшего большинства патогенных для человека видов имеются предшественники. Подтверждением этого является существование микробов-двойников (дифтерийные коринебактерии и дифтероиды, патогенные микобактерии и сапрофиты, холерные и холероподобные вибрионы, Entamoeba

lytica и *Entamoeba coli*, сибиреязвенные бациллы и антракоиды, патогенные и непатогенные *E. coli* и т. д.).

Видообразование возможно и вследствие мутаций, происходящих под влиянием изменения генетического материала (ДНК и РНК, пуриновых и пиримидиновых оснований).

Мутации могут быть вызваны замещением в нуклеиновой кислоте одних нуклеотидов другими, а также изменением последовательности нуклеотидов.

МЕХАНИЗМЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ ВНУТРИВИДОВУЮ И ВИДОБРАЗУЮЩУЮ ИЗМЕНЧИВОСТЬ

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 настоящее время выяснен механизм такого рода изменчивости, получивший название трансформации. В 1944 г. О. Эвери, К. Мак Леод, М. Мак Эрти воздействовали на предварительно прогретую при 65° в течение 30 минут культуру пневмококка III типа дезоксирибонуклеатом натрия. Экстракт осаждали спиртом, а затем обрабатывали хлороформом. В результате было получено вещество с высокой вязкостью, которое в очень незначительном количестве обусловливало переход культуры пневмококка любого типа в пневмококк III типа. Это вещество оказалось дезоксирибонуклеиновой кислотой.

В дальнейших исследованиях было установлено, что ДНК оказывает трансформирующее действие не только на типоспецифичность, но и на другие признаки (фаголизабильность, резистентность к антибиотикам и т. д.).

ДНК была использована в качестве трансформирующего агента и при изменении других видов микроорганизмов (микобактерии птичьего туберкулеза, гемоглобинофильные бактерии инфлюэнцы, менингококка и шигеллы Флекснера). 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.

Механизм действия ДНК заключается в том, что макромолекула нитевидной дезоксирибонуклеиновой кислоты (рис. 54) служит шаблоном (матрицей), на котором происходит формирование полипептидной цепи белка. Различное чередование нуклеотидов в молекуле нуклеиновой кислоты создает по ее длине качественную дифференцировку. Допускают, что при синтезе белка расположенные в определенной последовательности нуклеотиды притягивают к себе определенные аминокислотные остатки. Отсюда можно сделать заключение, что чередование аминокислот в белке обусловлено специфической структурой дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Анализ структуры ДНК показал, что существует определенная взаимосвязь двух определенных оснований — аденина и тимина; количественное

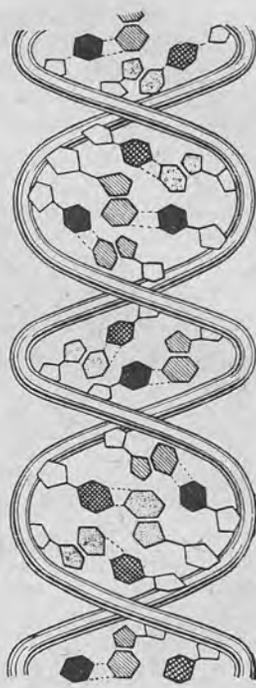


Рис. 54. Схема строения ДНК.

содержание их в любой молекуле ДНК одинаковое ($A=T$), а содержание гуанина равно содержанию цитозина ($G=C$). Было также выяснено, что у ДНК каждого вида существует определенное соотношение $\frac{A+T}{G+C}$: у актиномицетов оно равно 2,73; у микобактерий туберкулеза — 2,08 и т. д. Как оказалось впоследствии, эта парность оснований связана с тем, что ДНК имеет двунитевое строение, и обе нити (полинуклеотиды) связаны между собой основаниями, которые в свою очередь соединены водородными связями. Последовательность нуклеотидов в полинуклеотидной нити ДНК может варьировать, но азотистые основания на одной и другой цепи всегда взаимодополнительны, т. е. находятся в парной зависимости. Аденину одной цепи всегда противостоит тимин во второй, а гуанину — цитозин. Эти исследования оказали большое влияние на выяснение весьма важных вопросов генетической информации.

В настоящее время установлено, что синтез белка происходит при участии не только ДНК, играющей роль генетической информации, но и РНК в частности растворимой РНК (р-РНК), переносимой активированные аминокислоты, и РНК-посредника.

Для синтеза белка бактериальная клетка должна получить необходимое количество аминокислот, которые могут быть управляемы трехбуквенным кодом, с помощью которого зашифрованы все аминокислоты, входящие в состав белка. Количество возможных сочетаний азотистых оснований достигает более двух миллионов, оно отражает число видов организма, населяющих нашу планету.

Код, которым в молекуле РНК зашифровано 20 аминокислот, участвующих в построении белка

Аминокислота	Кодирующая тройка оснований РНК	Аминокислота	Кодирующая тройка оснований РНК
Фенилаланин	УУУ	Изолейцин	УУА
Аланин	УЦГ	Лейцин	УУЦ, УУГ, УУА
Аргинин	УЦГ	Лизин	УАА
Аспарагиновая кислота	УАГ	Метионин	УАГ
Аспарагин	УАА	Пролин	УЦЦ
Цистеин	УУГ	Серин	УУЦ
Глютаминовая кислота	УАГ	Треонин	УАЦ, УЦЦ
Глютамин	УЦГ	Триптофон	УГГ
Глицин	УГГ	Тирозин	УУА
Гистидин	УАЦ	Валин	УУГ

Условные обозначения: У — урацил, Ц — цитозин, Г — гуанин, А — аденин.

На рис. 55 наглядно показан механизм трансформации бактерий под влиянием чуждой для клетки ДНК, содержащей новый признак, в данном примере — δ . В результате трансформации исходная и новая хромосомы оказываются неодинаковыми. В новой хромосоме признак D заменяется признаком δ , внесенным в клетку в виде свободной ДНК. В стадии ауторепродукции клетка содержит две хромосомные нити и является диплоидной. Однако диплоидность у бактерий сохраняется весьма кратковременно, затем происходит процесс расхождения старой и новой хромосом, клетки переходят в гаплоидную фазу, причем одна содержит старые признаки ($ABVGDEJZK$), другая — новые ($ABVG\delta EJZK$).

Явление трансформации наступает не всегда, а при определенных условиях и особых физиологических состояниях клетки, получивших в литературе название «состояния готовности», которые пока остаются неизученными.

Трансформация некоторыми исследователями рассматривается как процесс отбора, при котором только небольшая часть клеток подвергается изменению.

Кроме трансформирующего действия, ДНК обладает способностью обрывать изменения, получившие название трансдукции (Н. Циндер и Э. Х. Ледерберг, 1952), при которой фаг переносит наследственный материал от бактерии-донора к бактерии-реципиенту. Так, например, с помощью фага можно воспроизвести трансдукцию жгутиков, ферментативные свойства,

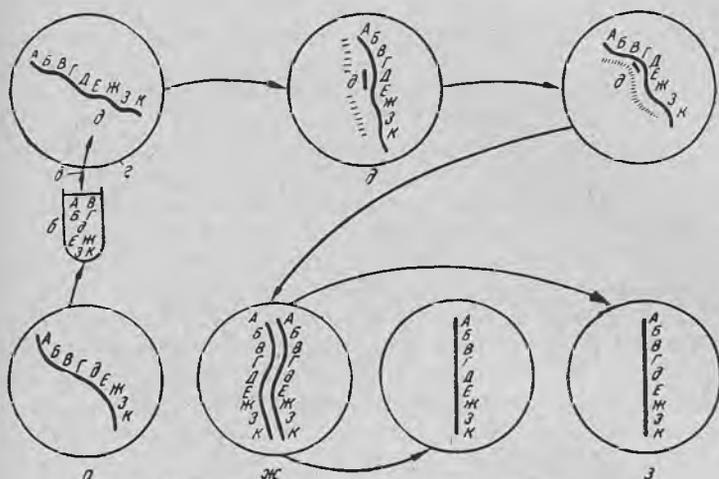


Рис. 55. Механизм трансформации.

a — клетка с генотипом ABVGDEJK; *b* — проникновение ДНК клетки *a* в клетку с генотипом ABVGDEJKI; *d, e* — возникновение клеток с неодинаковыми хромосомами; *ж* — диплоидная клетка, имеющая две разные хромосомы; *з* — образование новой клетки, с генотипом, присущим клетке *a*.

устойчивость к антибиотикам, вирулентность и другие признаки. В фено- 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.

Умеренные фаги, как было сказано в разделе «Бактериофаги», обладают способностью обуславливать состояние лизогенизации (лизогенной конверсии), в результате которой бактерии приобретали новые наследственные признаки. В 1951 г. В. Фримен установил, что нелизогенные нетоксигенные штаммы дифтерийных коринебактерий в результате лизогенизации некоторыми умеренными фагами превращаются в токсигенные. Предполагают, что в механизме лизогенизации принимают участие не только профаг лизогенных бактерий, но и определенные системы бактериальной клетки, в результате чего происходят глубокие изменения биосинтетических процессов.

Спорным остается вопрос, является ли причиной трансдукции ДНК или ДНК совместно с белком. Одни исследования подтверждают детерминирующую роль ДНК, другие дают основание считать, что с ДНК находятся и другие вещества (аспарагиновая, глютаминовая кислоты, глицин, серин).

Слияние хроматинного вещества близких между собой видов или типов бактерий и вирусов получило название конъюгации, которая напоминает редуцированный половой процесс (см. рис. 31). Установлено, что передача хроматинных частиц от клетки-донора клетке-реципиенту происходит в определенном направлении и совершается с известной частотой.

При культивировании вирусов в смешанных культурах наблюдается явление конъюгации (гибридизации) близких между собой видов или штаммов.

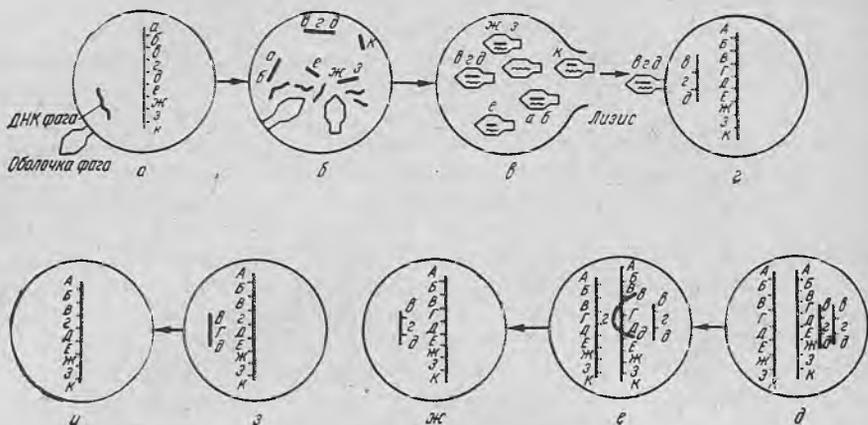


Рис. 56. Механизм трансдукции.

а — клетка с генотипом *а,б,в,г,д,е,ж,з,к*, в которую проникла ДНК фага; *б* — распад хромосомы бактерий и образование частиц фага; *в* — захват частицами фага кусочков хромосомы бактерии, лизис бактериальной клетки; *г* — проникновение комплекса фага — частица хромосомы *в, г, д*; *д* — ауторепродукция собственной хромосомы в клетке бактерии и фрагмента хромосомы из чужой клетки, внесенного фагом; *е* — двойной перекрест между хромосомой и гомологичным фрагментом чужой хромосомы; *ж* — клетка с нерекрессирующими хромосомой и фрагментом чужой хромосомы; *з* — клетка с кроссоверными хромосомой и фрагментом чужой хромосомы; *и* — клетка, хромосомы которой приобрели ген *г* под влиянием генетического материала из фрагмента чужой хромосомы, внесенной фагом (трансдукция).

Сущность конъюгации трактуется по-разному: одни исследователи рассматривают ее как результат обмена генами, другие относят ее к вегетативной гибридизации.

Процесс конъюгации можно регулировать и добиваться передачи определенных признаков от одной бактериальной клетки другой.

Генетические элементы, напоминающие по своему действию умеренные фаги, были названы эписомами, которые отличаются как от нормальных хромосомных структур, так и от цитоплазматических элементов.

Типичной моделью эписомных элементов являются умеренные фаги, являющиеся генетическими элементами, экзогенными по отношению к бактериальной клетке, которая может существовать и без них. Проникнув в цитоплазму бактерий, умеренные фаги могут размножаться вегетативным путем (автономно) или перейти в интегрированное состояние — профаг. Эти две формы взаимно исключают друг друга. Автономная форма существования фага приводит к лизису бактерий. При интеграции генетический материал фага локализуется на хромосоме бактерий. Между профагом и участками хромосомы бактерий могут происходить генетические рекомбинации.

К эписомам относят половой фактор бактерий, который также не является обязательным для бактериальной клетки. Он присутствует у бактерий мужского типа (F^+), и отсутствует у клеток женского типа (F^-). Половой фактор может находиться в автономном состоянии, в котором он размножается независимо от хромосомы бактерий, и в интегрированном состоя-

локализованном на бактериальной хромосоме, и воспроизводится вместе с ней. Переход из автономного состояния в интегрированное определяет мутацию $F^+ \rightarrow Hfr$, переход интегрированного в автономное обуславливает мутацию $Hfr \rightarrow F^+$ (Hfr —High frequency recombination).

К эписомам принадлежат факторы колициногенности, которые контролируют синтез определенных антибиотиков типа бактериоцинов, представляющих собой вещества белковой природы, образующиеся определенными штаммами, они оказывают действие и на другие штаммы того же вида. Наиболее хорошо изученными являются колицины, которые обладают антибиотическими свойствами в отношении некоторых штаммов кишечной палочки.

Эписомы принимают участие в возникновении лизогенной конверсии, контролируют образование токсинов у дифтерийных коринебактерий, капсул у пневмококков и сибиреязвенных бацилл, пигментов у некоторых видов псевдомонас, спор у бацилл и жгутиков у салмонелл.

В настоящее время никто не сомневается в том, что существует строгая корреляция между структурой нуклеиновых кислот и структурой белка. Нуклеиновые кислоты играют огромную роль в явлениях наследственности и изменчивости микроорганизмов. Было доказано, что под влиянием ионизирующей радиации и химических веществ получены варианты микроорганизмов, обладающие новыми свойствами по сравнению с исходными штаммами. Современный период развития генетики микробов позволяет считать, что наряду с мичуринскими методами управления наследственностью могут быть использованы и методы получения мутантов при помощи трансформации, трансдукции, лизогенной конверсии и конъюгации.

В работах некоторых авторов имеет место чрезмерное преувеличение роли нуклеиновых кислот в наследственности. Пока еще нет достоверных данных о получении чистых препаратов ДНК и РНК, с которыми производятся исследования по воспроизведению новых вариантов бактерий и вирусов. Известно, что белки сами обладают способностью к изменчивости: ассоциация и диссоциация, агрегация и дезагрегация, соединение их с небелковыми веществами, приводящими к количественным и качественным изменениям (превращение проферментов в протеазы, фибриногена в фибрин и т. д.). Не только белки, но и нуклеиновые кислоты так же подвержены изменениям под влиянием факторов внешней среды. Так, например, содержание гуаниновой и цитидиловой кислот в РНК вируса гриппа в значительной степени изменяется в зависимости от сезона года (зима и лето).

Между нуклеиновыми кислотами и белком существуют прямые и обратные связи. Генетическая информация, как это установлено Э. Чаргаффа в 1958—1959 гг., может идти не только от ДНК к РНК и от последней к белку, но и в обратном направлении — от белка через обмен веществ к нуклеиновым кислотам.

В настоящее время установлено, что генетическими свойствами обладают не только вещества ядерного аппарата микробных клеток, но и плазмиды, способные к автономному воспроизведению. Промежуточное состояние занимают эписомы, которые могут осуществлять генетическую функцию как внутри ядра, так и вне его, причем эписомы одноступенчатой мутации могут переходить в состояние плазмидов, а при рекомбинации хромосомные детерминанты наделяются свойствами эписомы.

Направленная изменчивость микроорганизмов. Некоторые микробиологи в настоящее время исходят из концепции формальной генетики, согласно которой генетические изменения могут возникать главным образом в результате влияния сильнодействующих факторов на наследственную основу живых существ. В частности, в течение многих лет продолжают исследования по получению полезных бактерий только путем действия рент-

геновых и ультрафиолетовых лучей, малых доз сильных ядов (например аналогов иприта и др.). Однако этот путь направленной изменчивости является единственным. Пастеровские принципы направленной изменчивости, как известно, обогатили медицину препаратами, которые широко используются в целях специфической профилактики инфекционных болезней. К методам направленной изменчивости можно отнести трансформацию, трансдукцию, лизогенную конверсию, конъюгацию, с помощью которых получают новые полезные для человека варианты бактерий и вирусов.

Микроорганизмы, как известно, наряду с изменчивостью обладают способностью передавать из поколения в поколение определенные признаки, характеризующие геном. В хромосомах бактерий линейно расположены макромолекулы ДНК; комплексы макромолекул называются генами (цистромами, локусами).

Как установлено, ген состоит из определенного участка молекулы ДНК, включающего от 500 до нескольких тысяч нуклеотидов. Ген не является конечной единицей, несущей наследственную информацию. Он в свою очередь состоит из компонентов, которые содержат более мелкие единицы — реконы, мутоны и кодоны. На один мутон приходится только 7 нуклеотидов или $3\frac{1}{2}$ нуклеотидные пары. Во время деления клеток происходит расщепление хромосом с образованием двух копий каждого гена. Априорно доказывается, что каждый признак микроба контролируется определенным геном. Гены могут «мутировать», причем изменения происходят спонтанно и с постоянной частотой, которая может быть повышена путем воздействия мутагенных факторов (Х-лучи, аналоги иприта и др.). Изменения микробов, возникших под влиянием этих факторов, называются «индуцированными мутациями». Под влиянием мутагенных факторов макромолекулы могут перемещаться в другой участок той же хромосомы и в другую хромосому, расположенную рядом, вызывая при этом изменения активности генов. Это явление получило название эффекта полужения.

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 отмечаются соответствующими символами со знаком плюс (+), а отсутствие этой способности — символами со знаком минус (-). Индексом *s* обозначают чувствительность, а индексом *r* — устойчивость к антибиотикам и фагам.

Это можно показать на примере скрещивания двух штаммов *E. coli* K12, условно обозначенных А и В. Штамм А лишен способности синтезировать биотин (В) и метионин (М), штамм В не обладает способностью синтезировать треонин (Т), лейцин (L) и витамин В₁. Их можно выразить как $T^+L^+B_1^-M^-V^-(A)$ и $T^-L^-B_1^-M^+V^+(B)$. Если оба штамма чувствительны (*s*) к фагу Т1 или оба устойчивы (*r*) к нему, то все рекомбинаты, как и родительские штаммы, будут в первом случае $T1^s$ (чувствительные), а во втором — $T1^r$ (резистентные).

При скрещивании $T^+L^+B_1^-M^-V^-T1^r \times T^-L^-B_1^-M^+V^+T1^s(1)$ и $T^+L^+B_1^-M^-V^-T1^s \times T^-L^-B_1^-M^+V^+T1^r(2)$ в первом случае образуется 75% рекомбинантов, имеющих признак $T1^r$ исходного типа А, и 25% с признаком $T1^s$ исходного штамма В; во втором случае 64% рекомбинантов несут признак $T1^s$ типа А и 36% — признак $T1^r$ типа В.

Для проведения генетического анализа используется значительно большее количество наследственных признаков (способность к синтезу важных метаболитов, ферментации ряда углеводов, обозначаемых Lac, Mal, Man, Gal и т. д., чувствительность к фагу, антибиотикам или токсическим веществам).

При совместном культивировании бактерий двух разных мутантов в жидкой среде выделялись клетки, обладающие признаками обоих родительских типов в различных комбинациях. В генетическом анализе используется а у к с о т р о ф н о с т ь — нуждаемость в каком-либо метаболите, без которого микроб не может развиваться. Имеющиеся в литературе данные позволяют утверждать наличие у микробов мужских (F^+) и женских (F^-) клеток, между которыми может происходить скрещивание (контакт клеток) или спаривание (контакт хромосом).

Тип скрещивания	Скрещиваемые штаммы	Результат скрещивания
$F^- \times F^-$	$V^-M^-F^- \times T^-L^-B_1^-F^-$	Полная стерильность
$F^+ \times F^-$	$V^-M^-F^- \times T^-L^-B_1^-F^+$	Плодовитость очень высокая
$F^+ \times F^+$	$V^-M^-F^+ \times T^-L^-B_1^-F^-$	Плодовитость высокая
	$V^-M^-F^+ \times T^-L^-B_1^-F^+$	

Практическое значение учения об изменчивости микробов. В настоящий период развития советской микробиологии теоретические положения, построенные на научном понимании вопросов естествознания, широко используются в практике лабораторной диагностики инфекционных болезней, в изготовлении вакцин, сывороток, фагов, антибиотиков, а также в борьбе с лекарственноустойчивыми формами многих возбудителей заразных болезней.

Методом направленной изменчивости (генетики и селекции) получены специальные культуры дрожжей и других микробов, используемые в технологии пищевых продуктов, производстве анатоксинов, вакцин, антибиотиков в промышленной микробиологии. Так, например, в настоящее время в производстве пенициллина штаммы плесневого гриба пенициллиума, созданные генетиками, дают в 150—1000 раз больший выход пенициллина на единицу объема культуральной жидкости, чем те штаммы, из которых был впервые выделен пенициллин.

Под влиянием защитных сил человеческого организма, высокоэффективных химических и биологических препаратов, а также в условиях микробных ассоциаций патогенные микроорганизмы за сравнительно короткий срок претерпевают значительные изменения морфологических, культуральных, биохимических и биологических свойств; происходят отклонения всех признаков возбудителя от типичных, исходных форм, что затрудняет определение вида выделенных культур.

Атипичные формы возбудителей подвергают всестороннему исследованию с применением специальных методов, позволяющих в ряде случаев выявить маскирующие (ненаследственные) признаки и восстанавливать утраченные микробами свойства. Одним из методов демаскирования микробов является выращивание их на средах, содержащих желчь.

Изготовление полноценных вакцин требует в первую очередь подбора таких универсальных штаммов, которые соответствовали бы наиболее часто распространенным возбудителям и могли бы побуждать организм вырабатывать видовой и типовой иммунитет. Такое же требование предъявляется в отношении изготовления лечебных сывороток, фагов, диагностических препаратов.

У многих микробов возникает привыкание к различным лекарствам. В практике терапии инфекционных болезней систематически производят проверку чувствительности патогенных микроорганизмов к применяемым лечебным препаратам.

Как установлено, лизогенные бактерии по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам не отличаются от обыкновенных. Разница заключается в том, что лизогенные бактерии весьма чувствительны к ультрафиолетовым и рентгеновым лучам, под влиянием которых лишаются лизогенности и становятся чувствительными к фагу, могут быть использованы для изучения многих вопросов, связанных с освоением космического пространства.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ

УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ
И ИММУНИТЕТЕ

ИНФЕКЦИЯ И ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Под термином «и н ф е к ц и я» (лат. infectio — заражение) подразумевают совокупность биологических процессов, происходящих в макроорганизме при внедрении 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 и н ф е к ц и о н н ы м п р о ц е с с о м.

С биологической точки зрения инфекционный процесс является особой разновидностью паразитизма, в которой вступают в борьбу два живых организма, приспособленных к различным воздействиям среды их обитания. При инфекционном процессе происходит нарушение относительного постоянства внутренней среды организма.

Под и н ф е к ц и о н н о й б о л е з н ь ю 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.

Инфекционные болезни отличаются от других заболеваний 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, яшур, клещевой энцефалит, некоторые опухоли и др.) инфекционными свойствами обладают высокомолекулярные структуры — ДНК и РНК, которые не являются организмами, но обладают способностью осуществлять генетическую информацию, присущую соответствующим вирусам. Следовательно, наряду с заболеваниями, при которых инфекционный процесс вызывается живыми существами, доказано существование молекулярных инфекций (см. стр. 141).

Предполагают, что 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 микроорганизмами. Они обнаружены в известняках протерозойской эры, в каменном угле палеозойской эры.

В процессе длительной 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 явились следствием заболеваний, вызванных болезнетворными видами кокков.

Более вероятно, что из водных сапрофитных и свободноживущих вибрионов образовались патогенные вибрионы. Между водными и холерными вибрионами существуют промежуточные (парахолерные) формы (вибрионы Эль-Тор, Кучера, Финклера — Приора, Мечникова и др.).

Происхождение туберкулезных микобактерий также относится к отдаленным временам. В течение длительного периода как туберкулез, так и его возбудители претерпели значительную эволюцию. О древности микобактерий говорит тот факт, что известные в настоящее время виды и разновидности являются паразитами различных животных, далеко отстоящих друг от друга: теплокровные (птицы, грызуны, крупный рогатый скот, человек) и холоднокровные (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 макроорганизма с микроорганизмом представляет собой симбиоз в широком смысле. Симбиоз имеет различные формы: комменсализм, мутуализм, паразитизм.

Комменсализм — это такая форма симбиоза (сожительства) организмов, когда один из них живет за счет другого, не причиняя ему какого-либо вреда. К микробам-комменсалам относится подавляющее большинство представителей нормальной микрофлоры человеческого организма (см. стр. 84).

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.

Некоторые виды бактерий из группы кишечной микрофлоры находятся в симбиозе с организмами животных, в которых они обитают. Эти микробы-

фитопатологи питаются пищевыми остатками, поступающими в нижний отдел кишечника, а продуцируемые ими витамины используются животными в биокаталитических реакциях.

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 отвечает на внедрение патогенного микроба неспецифическими и специфическими биологическими реакциями, которые выражаются в атипичных или типичных проявлениях болезни, а также в самых разнообразных защитных приспособлениях.

В свое время Я. Генле, а затем Р. Кох (1878, 1882) сформулировали три условия, при выполнении которых данный микроб может быть признан возбудителем болезни. Триада Генле—Кох 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 внешней среды, в которой происходит взаимодействие между микроорганизмом и макроорганизмом.

Взаимоотношения патогенного микроорганизма с восприимчивым макроорганизмом происходят в сложных условиях паразитоценоза, т. е. в различных соотношениях с другими микробами и простейшими.

Последствия внедрения в человеческий организм патогенных микробов зависят не только от реактивности макроорганизма, 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. 151).

ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ 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 диагностики, 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 другой.

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 и лизогенной конверсии (см. «Генетика микроорганизмов»).

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.

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 — DCI (*Dosis certa letalis*), от которой должно погибнуть 100% взятых в опыт животных. В настоящее время считается наиболее пригодной 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.

Вирулентность патогенных микроорганизмов связана с токсинообразованием, инвазионностью, капсулообразованием, агрессивностью и другими факторами.

Микробные токсины. По характеру образования микробные токсины подразделяют на экзотоксины и эндотоксины. К экзотоксинам относят токсины, продуцируемые возбудителями ботулизма, столбняка, газовой анаэробной инфекции, дифтерии, дизентерийными бактериями Григорьева — Шига, некоторыми видами стафилококков и гемолитических стрептококков.

Эзотоксины легко диффундируют из клетки в окружающую их питательную среду. Они характеризуются резко выраженной токсичностью, действуют на восприимчивый организм в очень малых дозах. От момента введения экзотоксинов в организм животного до начала заболевания проходит определенный скрытый период, который исчисляется часами и сутками. Экзотоксины обладают избирательным фармакологическим действием с поражением отдельных органов и тканей организма.

Дифтерийный токсин вызывает некроз тканей в месте введения, поражение надпочечники и мышцу сердца, столбнячный токсин — поражает 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° в течение 10—60 минут, при кипячении — мгновенно), в высушенном состоянии более устойчивы к высокой температуре, свету и кислороду; добавление к токсину сахарозы также повышает их устойчивость к нагреванию.

Одни экзотоксины (дифтерийный, столбнячный и газовой анаэробной инфекции) разрушаются под воздействием пищеварительных ферментов вследствие чего они являются безвредными при введении их через рот. Другие (ботулинический, токсины *Clostridium perfringens* и патогенные стафилококков) не разрушаются в желудке и кишечнике и вызывают поражение организма при пероральном введении.

Силу действия токсинов определяют на чувствительных лабораторных животных по D_{1m} и D₁₅₀. Например, 1 D_{1m} дифтерийного токсина представляет собой минимальное его количество, которое при подкожном введении морским свинкам весом 250 г убивает их 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 0,00001 мл.

За последние годы столбнячный ботулинический и дифтерийный токсины были получены в очищенном виде. Очищают их различными методами: коагуляцией в изoeлектрической точке, многократным переосаждением трихлоруксусной кислотой при низкой температуре и pH = 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 D_{1m} для морской свинки, в 1 мг ботулинического токсина — 1 000 000 000 D_{1m} для белой мыши. Кристаллические токсины обладают еще большей токсичностью.

Возбудители брюшного тифа, паратифов, дизентерии, гонореи, менингита и многие другие патогенные грамотрицательные бактерии не продуцируют экзотоксинов, они содержат эндотоксины. Эндотоксины более прочно связаны с телом бактериальной клетки, менее токсичны, действуют на организм в больших дозах, скрытый период у них исчисляется обычно часами, избирательное действие выражено слабо. По химической структуре эндотоксины относятся к глюкоидо-липидным и полисахаридным соединениям или фосфолипидно-протеиновым комплексам. Они термоустойчивы: некоторые эндотоксины выдерживают кипячение и автоклавирование при 120° в течение 30 минут; под действием формалина и температуры обезвреживаются частично (табл. 9).

Сравнительная характеристика токсинов

Экзотоксины	Эндотоксины
Состоят из белковых веществ, обладают свойствами ферментов, некоторые получены в кристаллическом состоянии	Состоят из глицидо-липидно-протеиновых комплексов, глицидо-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 высокоактивных антител (см. стр. 172) — антитоксинов	При парентеральном введении вырабатываются преципитины, лизины, опсонины, агглютинины, комплементсвязывающие антитела
Под действием 0,3—0,4% формалина и температуры 38—40° переходят в анатоксин	Под действием формалина и температуры обезвреживаются частично

По химическому составу токсины делят на белковые, глицидо-липидные и полисахаридные.

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:

1) 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;

2) токсины, более тесно связанные с телами бактерий; их получают экстракцией слабыми кислотами или слабыми щелочами;

3) 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 жизненно важные соединения, действует в ничтожно малых дозах, обладает скрытым периодом, подавляет защитные функции тканей. Некоторые бактериальные токсины имеют свойства лецитиназы. Так, например, *Clostridium perfringens* продуцирует экзотоксин (лецитиназу С), который способен расщеплять лецитин на фосфорилхолин и диглицерид. Некроз мышечной ткани вызывается в результате комбинированного 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 ткани в очаге локализации возбудителя. Некротизирующее действие токсинов для возбудителя имеет большое приспособительное значение: во-первых, токсины превращают живую и реактивную ткань в безвредный субстрат для патогенного микроба;

Этих, некротизированная ткань защищает паразита от воздействий этих 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 взаимодействие 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 функции сформировались в более поздний период, им предшествовали простейший паразитизм и заболевания септического порядка.

По мнению А. Палпенгеймера, дифтерийный токсин представляет собой незавершенный продукт синтеза цитохрома В. Дифтерийный токсин и белковый компонент цитохрома В дифтерийных коринебактерий родственны по происхождению и структуре. При содержании железа в питательной среде в количестве 0,5 мг/л клетки дифтерийных коринебактерий не выделяют порфирина, ни токсина. Если концентрация железа в питательной среде не превышает 0,1 мг/л, дифтерийные коринебактерии начинают продуцировать порфирин и белковый компонент (токсин) цитохрома В, но выделяют их в окружающую среду, так как без железа не образуется сложный белок. Возможно, что токсинообразование связано с жизнеспособностью культуры. Такая связь особенно ярко выражена у дифтерийных коринебактерий типа *gravis*.

Экзотоксины обладают способностью вызывать явление потенциации, когда под влиянием смеси токсинов происходит более резко выраженное их действие на организм. Особенно отчетливо проявляется потенцирующее действие токсинов клостридий газовой анаэробной инфекции столбняка и стафилококков, коринебактерий дифтерии и стафилококков.

Глюцидо-липидные токсины. Эти токсины содержатся в грамотрицательных бактериях (брюшнотифозных, паратифозных, дизентерийных, вибрионах, бруцеллах, менингококках и др.), но не обнаруживаются в грамположительных.

По своему химическому составу глюцидо-липидные токсины являются соединениями полисахаридов (50—65%) с жирными кислотами (20—25%) при наличии в них уксусной и фосфорной кислот.

При дальнейшем изучении оказалось, что подобного рода токсины не являются чистыми глюцидо-липидными соединениями, а содержат в своем составе азотистые соединения и белковые вещества, поэтому их относят к глюцидо-липидно-протеиновым комплексам.

Полисахаридные токсины. Многими исследователями были извлечены из бактерий токсические вещества, не содержащие белков и по своему составу являющиеся специфическими полисахаридами. Они отличаются от обычных полисахаридов тем, что имеют в своем составе глюкозу, галактозу, маннозу, арабинозу, рамнозу, аминсахариды, липиды и другие вещества.

В дальнейшем было выяснено, что совершенно свободных от белковых веществ полисахаридных токсинов, по-видимому, нет, однако есть все основания утверждать, что некоторые токсины (стрептококковый, менингококковый, дизентерийный) содержат большое количество углеводов. С полисахаридами связана типовая специфичность, проявляемая в токсических и иммунных реакциях.

Полисахаридные токсины, несмотря на большие вариации в химическом составе, характеризуются гемолитическими, лейкоцитарными, нейротропными свойствами.

Некоторые белковые токсины вызывают гемолиз эритроцитов (пневмококки, стафилококки, стрептококки и др.). 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, папаином, 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 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 микробов в результате гематометаморфоза железа эритроцитов. Бета-гемолизины растворяют эритроциты и при выращивании бактерий, продуцирующих бета-гемолизины, вокруг колоний образуются прозрачные зоны гемолиза.

Кроме того, ряд патогенных микробов продуцирует гамма-гемолизин, вызывающий гемолиз эритроцитов кролика, человека, морской свинки и характеризующийся малой устойчивостью к нагреванию. Обнаружен также дельта-гемолизин, который разрушает эритроциты человека и некоторых животных. Он выделяется, например, 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 плазму крови морской свинки, крысы, курицы.

Токсическими свойствами обладают и некоторые ферменты бактерий. Так, например, более 200 видов микробов продуцируют уреазу, которая является ядовитым ферментом (бактерии пневмонии, озены, риносклеромы, протей, континентальные штаммы возбудителя чумы и др.).

Токсичными свойствами наделены многие аминокислотные декорбозиллазы, образуемые возбудителями газовой анаэробной инфекции и другими микробами.

Типичными ферментами-токсинами являются лецитиназы, которые подразделяются 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.

Clostridium perfringens продуцирует типичный альфа-токсин, который относят к специфическим бактериальным ферментам.

Некоторые микробы обладают способностью образовывать 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 риккетсий и вирусов. Токсины риккетсий представляют собой весьма лабильные вещества, тесно связанные с телами самих риккетсий.

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. Токсины вирусов термолабильны, чувствительны к действию формалина и других веществ. Токсические вещества вируса гриппа выявляются при введении вируса в переднюю камеру глаза кролика или морских свинок, в которых через сутки возникает набухание и гиперемия радужки и инъекция сосудов, а через 2 суток развивается помутнение роговицы. Токсины риккетсий и вирусов легко нейтрализуются специфическими сыворотками.

Как местные, так и общие проявления интоксикации сопровождаются морфологическими изменениями форменных элементов крови, состава белков, ферментов, серологическими (образованием антител), общеклиническими (температурными, нервно-психическими) нарушениями со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и др. Анатомические изменения характеризуются воспалительными процессами в лимфатических узлах или поражениями определенных органов и тканей.

Токсины обуславливают нарушение обмена веществ, они изменяют содержание адреналина и аскорбиновой кислоты. Под влиянием токсинов происходит глубокое нарушение такого важного звена обмена веществ, каким является окислительный цикл трикарбоновых кислот Кребса.

Инвазионные свойства патогенных бактерий. Вирулентные микробы характеризуются способностью к проникновению в ткани инфицированного организма.

Химическим анализом установлено, что значительная часть основного вещества соединительной ткани содержит полисахарид — гиалуроновую кислоту, обладающую способностью сопротивления проникновению 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-Рейналс установил, что при заражении кролика вирусом оспы (коровей оспы) инфекционный процесс значительно усиливается, если вместе с вирусом в кожу вводится водный экстракт яичка кролика, морской свинки или крысы. Далее было доказано, что факторы, обладающие способностью к увеличению проницаемости ткани, находятся в некоторых бактериях, змеиных ядах, ядовитых животных. Вещества, вызывающие это изменение проницаемости ткани, 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 60° в течение 30 минут, обладают ферментативными свойствами.

Факторы распространения не исчерпываются гиалуронидазой, они представляют собой вещества различной природы. К ним можно отнести гиалуронидазу, продуцируемую гемолитическими стрептококками группы А, 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 пато-

генных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки, возбудители газовой анаэробной инфекции, столбняка, дифтерии и др.).

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. Имеются микроорганизмы, которые продуцируют капсулы как в организме, так и на питательных средах (возбудители риносклеромы, озены, пневмонии Фридлендера).

Капсулообразование обеспечивает микробам устойчивость против фагоцитоза и антител, увеличивает их инвазионные свойства. Так, например, капсульные сибиреязвенные бациллы не подвергаются фагоцитозу, в то время как бескапсульные варианты легко фагоцитируются.

Более высокая вирулентность капсульных 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. Капсульные полисахариды состоят из азотсодержащих или безазотистых соединений. Они наделяют микроорганизмы типовой специфичностью. У пневмококков II и III типа капсула представляет собой глюкозид целлобиуроновой кислоты в высокополимеризованном состоянии, у I и IV типа капсула содержит высокополимеризованные соединения аминасахаров и органических кислот, у некоторых бацилл — полипептид d-глутаминовой кислоты, у бактерий пневмонии Фридлендера — полимерный углевод, у сибиреязвенной бациллы — глюкопротеин.

Агрессины бактерий. Кроме токсигенности, инвазионности и капсулообразования, патогенные микробы обладают способностью выделять вещества, подавляющие защитные силы организма и усиливающие патогенное действие многих возбудителей инфекционных болезней. О. Байль назвал их агрессинами. Они были обнаружены в перитонеальном и плевритическом экссудатах лабораторных животных, зараженных сибиреязвенными бациллами, пневмококками и другими микробами. Сами по себе агрессины, освобожденные фильтрованием от бактерий и клеток экссудата при введении животному являются безвредными, но при добавлении их к несмертельной дозе микроба развивается тяжелый инфекционный процесс, нередко заканчивающийся смертью животного.

Агрессины были обнаружены у возбудителей брюшного тифа, паратифов, холеры, сибирской язвы, дифтерии, чумы, туберкулеза, гноеродных заболеваний.

Природа агрессинов еще полностью не выяснена. Э. Заурбек считает агрессины Байля токсическими веществами микробных тел. П. С. Розенау называет их в и р у л и н а м и. Н. Я. Чистович и В. А. Юревич получили из различных культур вещества, способные подавлять фагоцитоз, и назвали их а н т и ф а г и н а м и.

Антифагины характеризуются термостабильностью, они разрушаются при кипячении в течение 20 минут. Их получают из взвеси агаровых культур в изотоническом растворе. Н. Ф. Гамалея обнаружил в плевритическом выпоте вещества, усиливающие вирулентность патогенных микробов, и назвал их предиспинами.

В. Браун с сотрудниками установил, что вирулентные бактерии вырабатывают в организме особое вещество, стимулирующее их рост и уничтожающее неvirulentные типы этих бактерий. Оно образуется бактериями из продуктов распада дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Механизм вирусных инфекций. Как известно, вирусы являются внутриклеточными облигатными паразитами. Механизм взаимодействия вируса с восприимчивой клеткой представляет собой весьма сложный цикл. Он складывается из четырех фаз: 1) адсорбции вируса на поверхности чувствительных клеток; 2) проникновения в клетку вируса или его нуклеиновой кислоты несущей функцию генетической информации; 3) синтеза вирусных компонентов; 4) выделения вирусов из клетки (рис. 57).

Адсорбция вируса, как предполагают, происходит в результате связывания его с рецепторами клетки, состоящими из мукополисахаридов или липопротеидов. Этот процесс продолжается в течение 10—60 минут.

Восприимчивых клеток вирусы не освобождают, в то время как нечувствительные клетки удерживают вирус непрочно. Некоторые авторы объясняют нечувствительность к вирусу отсутствием 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 клетки проникает целый вирус, состоящий из нуклеиновой кислоты и белка; в дальнейшем развитии инфекционного процесса белок участия не принимает.

Согласно другой точке зрения, в клетки проникает только нуклеиновая кислота, которая перед внедрением освобождается от белка. В. М. Жданов полагает, что в чувствительных клетках существуют протеолитические энзимы, с помощью которых происходит разрушение белковых компонентов вируса. Рядом исследователей установлено, что рибонуклеиновая кислота (РНК) вирулентных и слабовирулентных штаммов вируса, полученная путем депротеинизации, в одинаковой степени обладает генетической информацией; она свободно проникает в клетку, минуя фазу адсорбции, и осуществляет синтез вирусной нуклеиновой кислоты и белка.

В третьей (эклиптической) фазе развития инфекционного процесса происходит перестройка обмена веществ в клетке и синтез компонентов вируса, завершающийся в течение нескольких часов. Он характеризуется продукцией нуклеиновой кислоты в ядрышках зараженной клетки, поступлением ее в цитоплазму, связыванием ее рибосомами, в которых формируется протеопротеид, 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, являющуюся продуктом клеточной оболочки, с которой, по мнению многих авторов, связана избирательность к определенным вирусам.

Выделение вируса из клетки происходит по-разному. При многих вирусных заболеваниях выход вируса сопровождается разрушением

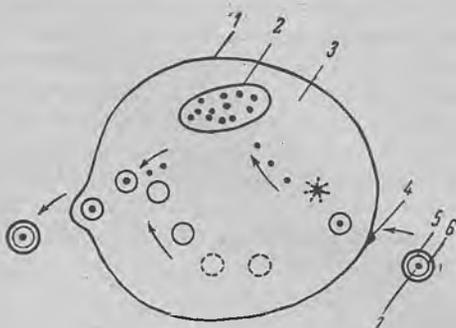


Рис. 57. Механизм взаимодействия вируса с восприимчивой клеткой.

1 — клетка; 2 — ядро клетки; 3 — цитоплазма; 4 — рецептор клетки; 5 — липидно-гликоцидная оболочка вируса; 6 — белковая оболочка вируса; 7 — нуклеиновая кислота вируса.

клеток, при других — ни ядро, ни цитоплазма не дезинтегрируются. Цитопатогенный эффект характеризуется многообразием морфологических проявлений: повреждение ядра при аденовирусах, цитоплазмы — при гриппе. ядра и цитоплазмы — при полиомиелите и энцефалите.

При опухолях, вызываемых вирусами (саркома Рауса, папиллома Шоупа и др.), характерным изменением является гиперплазия или чрезмерный рост ткани. Размножение вирусов при данных заболеваниях сопровождается стимуляцией роста клеток, что приводит к образованию опухолей и некрозу клеток пораженной ткани.

При целом ряде вирусных заболеваний установлена способность вирусов вызывать внутриклеточные изменения с образованием особого рода включений, локализованных только в цитоплазме (тельца-включения Гварниери при осповакцине, 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, качества и количества возбудителя, влияний внешней среды и социальных условий.

Проникновение в организм возбудителя не всегда влечет за собой заболевание; во многих случаях оно ограничивается кратковременным инфицированием без проявления болезни или относительно длительным носительством (пневмококк, вирус герпеса, малярийные плазмодии, *Entamoeba histolytica*).

Реактивность организма человека, его иммунобиологическая готовность обезвредить патогенный микроорганизм находятся в тесной связи с внешней средой, с 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 оказывает возраст и пол в связи с некоторыми физиологическими особенностями. Например, во время менструации, беременности и родов женский организм становится более чувствительным, в частности к стрептококковым заболеваниям.

К одним инфекционным болезням дети более восприимчивы, к другим, наоборот, менее восприимчивы, чем взрослые. Устойчивость ко многим инфекциям 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 инфекциям (дизентерия, стафилококковые, стрептококковые заболевания, 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, санитарно-гигиенические условия труда и быта, а также различные соматические заболевания, хронические отравления и нарушения нормальной деятельности центральной нервной системы. На восприимчивость определенное влияние оказывает возраст и пол.

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 появление катаров слизистых оболочек глаз и приводит к ксерофтальмии, способствует развитию кожных поражений, бронхопневмоний, гриппа, острых катаров верхних дыхательных путей; дефицит витамина В₁₂ вызывает повышенную восприимчивость к лепре, ряду патогенных и условно патогенных микробов; гиповитаминоз С обуславливает понижение сопротивляемости к туберкулезу, туляремии, стрептококковым, 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, цинка, йода, марганца, бора, кобальта, молибдена приводит к нарушению обмена веществ, понижению сопротивляемости организма и повышению восприимчивости к инфекционным заболеваниям.

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. Пастером доказано, что охлаждение вызывает у кур нарушение видового иммунитета к сибирской язве.

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, Коксаки, ЕСНО—в летний.

Действие ультрафиолетовых и солнечных лучей на организм зависит от длины волны, интенсивности и длительности аппликации.

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 орга-

низма к ряду патогенных микробов. Например, весенние рецидивы малярии отмечаются у людей, инфицированных плазмодиями и подвергшихся интенсивной солнечной радиации.

Большое теоретическое и практическое значение имеет действие ионизирующей радиации. Как было установлено, небольшие дозы рентгеновых лучей повышают резистентность животных к различным заболеваниям, а повышенные дозы снижают ее, способствуют активации нормальной микрофлоры, развитию бактериемии и септицемии. При этом нарушается проницаемость слизистых оболочек, уменьшается их барьерная способность, резко снижаются функция ретикуло-эндотелиальной системы и защитные свойства крови.

Особую опасность для человека представляют возрастающие дозы ионизирующих излучений в результате испытания ядерного оружия. В атмосфере происходит накопление радиоактивного стронция. Он вызывает глубокие изменения кровотворной функции костного мозга, образование опухолей, нарушает воспроизводительную способность.

Плохие санитарно-гигиенические условия труда и быта оказывают неблагоприятное влияние на организм человека. 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 увеличивается возможность инфицирования различными микроорганизмами, приводит к заболеваниям туберкулезом, актиномикозом, аспергиллезом и др. Ограничение инсоляции также вызывает различные нарушения деятельности организма и способствует развитию заболеваний.

Наряду с вредными внешними факторами огромное влияние оказывают на восприимчивость к инфекционным болезням различные соматические заболевания (диабет и другие расстройства органов внутренней секреции, болезни сердечно-сосудистой системы, печени, почек, хронические отравления алкоголем, никотином и другими ядами).

В сохранении постоянства внутренней среды организма большое значение имеет гипоталамо-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 СТГ (соматотропный гормон), АКТГ (адренокортикотропный гормон), могут возникнуть различные нарушения функций организма (см. стр. 170). Так, например, кортизон угнетает воспалительную реакцию и, следовательно, способствует развитию инфекционного процесса, соматотропный гормон, наоборот, активизирует воспалительный процесс, оказывает противoinфекционное действие.

Особого внимания заслуживает нарушение нормальной деятельности центральной нервной системы. Как известно, возбудители инфекционных болезней представляют собой чрезвычайные 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 регулирующую функцию центральной нервной системы. Больные в психиатрических больницах чаще заболевают инфекционными болезнями.

Под влиянием различных народных бедствий (голод, войны, землетрясения, наводнения) инфекционные заболевания принимают мас-

более распространение, сопровождаются высокой смертностью и инвалидностью.

Таким образом, инфекционный процесс проявляется в единстве биологических и социальных факторов. Уровень заболеваемости, тяжесть клинического течения болезни и смертность находятся в тесной зависимости от действия основных экономических законов общественных формаций.

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ И КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

В процессе эволюции патогенные микробы выработали способность различными путями проникать в организм человека и избирательно локализоваться в тканях и органах, в которых они развиваются, размножаются, действуют через наиболее чувствительные участки тканей и органов, вызывая специфическую ответную реакцию макроорганизма.

В медицинской микробиологии в основу классификации инфекционных болезней положен этиологический принцип, основанный на специфичности действия патогенных микроорганизмов. Так как количество патогенных видов микробов сравнительно велико, то возникла необходимость сгруппировать все инфекционные болезни по определенному принципу, т. е. по механизму передачи от источника инфекции восприимчивому человеческому организму. В Советском Союзе принята классификация (см. табл. 10), предложенная Л. В. Громашевским. И. И. Елкин и В. М. Жданов с сотрудниками дополнили ее тем, что каждую группу нозологических единиц подразделили на два ряда: *антропонозы* — заболевания, свойственные человеку, и *зоонозы* — заболевания, присущие животным, но к которым восприимчив и человек.

Таким образом, для каждого возбудителя имеются определенные механизмы передачи, обуславливающие его локализацию. Специфическими являются не только пути проникновения патогенных микроорганизмов, но и механизмы выделения их из организма. Эти особенности возбудителей инфекционных болезней учитывают в проведении противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Течение инфекционного заболевания. Динамика развития инфекционного процесса складывается из инкубационного, 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 болезни. Длительность инкубационного периода неодинакова при различных заболеваниях. Она колеблется от нескольких часов (при холере, токсикоинфекциях, чуме) до нескольких месяцев и лет (при лейшманиозе, лепре).

Продолжительность инкубационного периода зависит от степени общности и специфического иммунитета человеческого организма, его реактивности, сансбилизации (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 разовьется, если организм окажется способным активно мобилизовать свои защитные силы и обезвредить внедрившийся в него возбудитель.

Сроки инкубационного периода основных групп инфекционных заболеваний

Название болезни	Длительность инкубационного периода в сутках			Примечание
	средняя	наименьшая	наибольшая	
Кишечные инфекции				
А. Антропонозы				
Брюшной тиф	14	7	21—28	
Паратиф А	8	2	14	
Паратиф В	6	3	15	
Дизентерия	3	2	7	
Амебиаз	20—30	2	45	
Холера	2—3	Несколько часов	6	
Б. Зоонозы				
Токсикоинфекция пищевая (сал- монеллезная)	6—24 часа	2—3 часа	1—2	
Ботулизм	1—2 суток	То же	10	
Бруцеллез	14	7	14—30	
Лептоспироз желтушный	7	3—4	20	
Инфекции дыхательных путей				
Грипп	2	Несколько часов	3	
Скарлатина	5—7	1	12	
Дифтерия	5	2	10	
Корь	10—11	6	18	У привитых проти- вокоревым гамма- глобулином 28 дней
Коклюш	9	2	15	
Ветряная оспа	14	10	21	
Натуральная оспа	13—14	5	17	
Эпидемический энцефалит	21	14	28	
Эпидемический паротит	18	3	30	
Эпидемический менингит	2—3	Несколько часов	7	
Лепра	3—5 лет	1 год	8 лет	До 25—35 лет
Кровяные инфекции				
А. Антропонозы				
Сыпной тиф эпидемический	10—14	5	21	
Возвратный тиф	5—7	2	14	
Малярия	12	6	31	При трехдневной малярии иногда до 11 месяцев
Денге	5—9	4	15	
Желтая лихорадка	4	1	12	
Москитная лихорадка	5	2	8	
Б. Зоонозы				
Ку-лихорадка	19—20	14	26	
Возвратный тиф (клещевой)	7	5	10	
Клещевой энцефалит (весенне- летний)	14	8	23	
Японский энцефалит (осенний)	14	4—7	21	
Трипаносомоз	12	8	21	

Название болезни	Длительность инкубационного периода в сутках			Примечание
	средняя	наименьшая	наибольшая	
Инфекции кожных покровов				
А. Антропонозы				
Скарлатина	3	1	14—21	
Энтеровирусная инфекция	21	10	50	
Б. Зоонозы				
Сибирская язва	7—10	1	40	Иногда до 1 года и более (при операциях удаления осколков)
Анаэробная инфекция	3	1	—	
Тиф	7	3	14	До 1 года и более
Тифоз	2—3	2	14	
Сыпной тиф	4	2	6	
Шистозомоз	40	12	80	
Сибирская язва	8	5	14	
Инфекции с различными механизмами передачи				
А. Антропонозы				
Скарлатина	7	3	10	
Энтеровирусная инфекция	21—26	2—14	50 (150)	
Сыпной тиф	2—5			
Энтеровирусная инфекция	3—6	1	22	
Б. Зоонозы				
Сибирская язва	3—4	Несколько часов	9—10	У вакцинированных и при введении сыворотки или стрептомицина до 12 суток
Сибирская язва	1—3	Несколько часов	8	
Скарлатина	3—8	1	21	
Энтеровирусная инфекция	21	10	9 месяцев	
Сыпной тиф	10	7	15—25	

К инфекциям с различными механизмами передачи относятся туберкулез, дифтерия, скарлатина, бартонеллез, токсоплазмоз и др.

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 многих болезней признаки (лихорадка, потеря аппетита, слабость, иногда субфебрильная температура), за исключением кори (красные пятна на слизистой оболочке рта, сыпь 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 болезнь 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 л и з и с о м — постепенным понижением температуры и ослаблением явлений болезни.

Наиболее типичными признаками инфекционной болезни являются лихорадка, воспаление, поражения центральной и вегетативной нервной системы. Кроме того, наблюдают функциональные и органические нарушения со стороны органов дыхания, пищеварения, мочевыделения, а при некоторых инфекциях кожные изменения в виде различных сыпей.

По В. Менкину, при воспалении поврежденные клетки выделяют: 1) лейкотаксин, повышающий проницаемость капилляров и тем самым способствующий последующей миграции лейкоцитов в область воспаления; 2) фактор, вызывающий лейкоцитоз при воспалении — термолабильный альфа-глобулин, действующий непосредственно на костный мозг, и приводящий к поступлению в кровь незрелых гранулоцитов; 3) некрозин — фактор, обуславливающий некроз тканей; 4) пирексин — полипептид, вызывающий лихорадочную реакцию при воспалении; 5) лейкопенин — фактор, уменьшающий число лейкоцитов при воспалении; 6) экссудин — полипептид, стимулирующий эксудацию в поздних стадиях воспаления.

Указанные реакции не исчерпывают механизмов воспаления, при котором большую роль играют фагоцитоз, реакция регионарных лимфатических узлов, антитела и другие факторы.

Воспалительная реакция регулируется гормональной системой (гипофизарно-адреналовой системой). При освобождении адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикоидов (гормонов надпочечников) наступает торможение воспалительных процессов. Выработка гипофизом Х-фактора и выделение провоспалительных кортикоидов типа дезоксикортикостерона вызывают увеличение воспалительного потенциала во всем организме.

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ МИКРОБОВ В ОРГАНИЗМЕ

В ходе развития инфекционного процесса микробы из первичного очага могут поступать в кровь и разноситься по всему организму. Такое состояние называют б а к т е р и е м и е й, а при вирусных заболеваниях — в и р у с е м и е й. Бактериemia бывает при брюшном тифе, паратифах, бруцеллезе и других заболеваниях.

При целом ряде инфекционных заболеваний может возникнуть состояние сепсиса или септицемии (греч. septicos — 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, 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, сопровождающийся образованием гнойных очагов в различных органах и тканях, носит название септикопиемии.

Некоторые патогенные (токсигенные) микробы, внедрившись в кожные покровы, слизистые оболочки, ткани и органы, действуют на организм преимущественно своими экзотоксинами (возбудители столбняка, ботулизма, дифтерии). Такое состояние называют т о к с и н е м и е й (т о к с е м и е й).

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.

Многочисленными исследованиями доказано, что многократное последовательное введение малых (подпороговых) доз вирулентной культуры или вируса вызывает у животных типичное заболевание, в ряде случаев со смертельным исходом. Если, например, морской свинке ежедневно в течение 5—6 дней вводить по 0,01 D_{1m} дифтерийного токсина, то она погибает, в то время как однократное введение суммарной дозы токсина (0,5—0,6 D_{1m}) вызывает смерти. Выяснено, что действие таких малых доз токсина обуславливает суммацию токсического раздражения, которая зависит от дозы токсина (силы раздражения) и интервала между раздражениями (частоты раздражения). Такая же картина наблюдается при аналогичном заражении белых мышей, которые заболевают и погибают при введении им в течение 5—6 дней по $\frac{1}{100}$ или $\frac{1}{1000}$ D_{1m} вируса гриппа.

В период зимней спячки грызунов (сурков, тарбаганов, сусликов, полёвков, летучих мышей) замедляются все жизненные процессы, наступает физиологическая депрессия (подавленность) и ареактивность (пониженная чувствительность) всех тканей и органов; это обуславливает устойчивость животных к заражению патогенными для них возбудителями и выносливость к действию на них различных токсинов.

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 возвратный тиф). К болезням с хроническим или затяжным течением относят малярию, туберкулез, сифилис, лепру, бруцеллез, туберкулез, токсоплазмоз, иногда дизентерию и др.

Некоторые инфекционные болезни могут протекать атипично, скрыто, без типичных клинических проявлений. Такие формы инфекции называют латентными, или немymi; при них 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 действии факторов внешней или социальной среды скрытая форма переходит в явную, типичную. В некоторых случаях скрыто могут протекать холера, 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.

Одну из форм взаимоотношения между патогенным микроорганизмом и организмом человека или животного без проявления явной болезни представляет носительство. 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 по времени постинфекционный иммунитет, который исключает носительство (корь, натуральная ос-

па, ветряная оспа и многие другие). При других болезнях в период реконвалесценции может иметь место носительство, различное по частоте и длительности (холера, брюшной тиф, паратифы, дизентерия, амебиаз, скарлатина, дифтерия, менингит, малярия, энцефалит, полиомиелит и др.).

Носительство возможно и у здоровых лиц, контактировавших с больными дифтерией, менингитом, брюшным тифом, холерой, амебиазом, энцефалитом и полиомиелитом. Носительство длительностью до 3 месяцев принято считать острым, а дольше этого срока — хроническим. Длительное носительство (годами и десятилетиями) описано при брюшном тифе.

Когда происходит заражение не одним видом возбудителя, а двумя и больше, говорят о смешанной инфекции (корь и скарлатина, корь и туберкулез). Если инфекционный процесс вызывают микроорганизмы измененные под влиянием одного или нескольких сочленов паразитоценоза, такое состояние называют парainфекцией.

В ряде случаев инфекция вызывает ослабление организма, который становится подверженным заболеванию другими болезнями. Так, например, после гриппа или кори развивается воспаление легких. В таких случаях речь идет о вторичной инфекции.

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.

Реинфекция — это повторное заражение тем же видом микроба, который вызвал заболевание, завершившееся выздоровлением (гонорея, сифилис и др.).

Суперинфекция — повторное заражение организма, у которого не закончилось основное заболевание. Суперинфекция встречается при многих инфекционных заболеваниях, протекающих в острой и хронической форме.

Рецидив — возврат симптомов того же заболевания (возвратный брюшной тиф, паратифы и др.). В возникновении рецидивов определенное значение имеет низкий уровень иммунологической активности организма в период болезни и выздоровления.

О наследственности инфекционных болезней. Большинство исследователей отрицает возможность у человека наследственной передачи инфекционных болезней, обусловленной инфицированными половыми клетками. Вместе с тем точно установлена возможность передачи заразных болезней от больной матери плоду через плаценту (стафилококковые заболевания, сифилис, брюшной и возвратный тиф, токсоплазмоз, эпидемический гепатит и др.) и во время родов (бленнорея новорожденных). От родителей потомству могут передаваться вирусные инфекции, вызываемые нуклеиновыми кислотами (см. стр. 131).

* * *

По характеру инфекционные болезни подразделяются на экзогенные и эндогенные. При экзогенных заражениях возбудитель проникает в макроорганизм извне (больные, носители), а также через зараженные ими пищевые продукты, воду, предметы, воздух, почву и т. д.). Эндогенные заболевания (аутоинфекции) возникают в результате активизирования собственных микробов (микрофлоры кожи, слизистых оболочек, дыхательного и пищеварительного тракта, мочеполовых путей, конъюнктивы глаз), которое происходит вследствие нарушения относительного постоянства внутренней среды макроорганизма, воздействия внешних факторов и социальных условий.

Состояние аутоинфекции — явление, довольно широко распространенное. При охлаждении активизируется микрофлора верхних дыхательных путей, которая вызывает различного рода воспалительные процессы. Довольно часто наблюдают развитие герпеса, вирус которого в организме при нормальных условиях инактивен, но при охлаждении, менструации, нарушении пищевого режима активизируется и вызывает инфекционный процесс. Определенную роль играет в активизировании нормальной микрофлоры лучевая болезнь, сопровождающаяся явлениями бактериемии.

Облучение снижает бактерицидные свойства крови, уменьшает выработку антител, подавляет фагоцитарную активность и воспалительную реакцию, способствует сенсбилизации организма продуктами распада тканей, снижает сопротивляемость. К аутоинфекциям относят назофарингит, ангины, аппендицит, конъюнктивит, гнойничковые поражения кожи, циститы, холециститы, остеомиелит и др.

Под влиянием воспалительно-некротических процессов в сыворотке крови больных в остром периоде появляется С-реактивный белок, 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 скрытая, латентная форма болезни переходит в типичную, вызывая рецидивы.

Интенсивность распространения инфекционных заболеваний. По степени распространения инфекционные болезни могут быть спорадическими и отдельными заболеваниями, 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 пандемией. В VI и XIV веках наблюдались пандемии чумы. С 1817 по 1925 г. было 6 пандемий холеры. В 1918—1919 гг. по всем странам мира пронеслась грозная пандемия гриппа (испанка). В 1957 г. была пандемия гриппа.

Кроме того, существует особая форма распространения инфекционных заболеваний — эндемия, когда заразные болезни длительно сохраняются в какой-либо местности (желтая лихорадка, клещевые и комариные энцефалиты, клещевые риккетсиозы, геморрагические лихорадки, лейшманиозы, москитная лихорадка, туляремия, амебиаз и др.). В противоположность эндемическим заболеваниям существуют экзотические инфекционные болезни, которые завозятся из других стран (натуральная оспа, холера и др.).

Показатель заболеваемости инфекционной болезнью исчисляют 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 числом умерших на 100 заболевших. В дореволюционной России ежегодно заболевало инфекционными болезнями 11,6 млн. человек. В настоящее время ряд нозологических единиц ликвидирован, многие инфекционные заболевания регистрируются в единичных случаях. Общая смертность уменьшилась более чем в 4 раза, детская смертность — в 9 раз. Средняя продолжительность жизни советских людей возросла в 2 с лишним раза (с 32 лет в дореволюционный период до 70 лет в 1963 г.).

УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ

Под термином «иммунитет» (от лат. *immunitas* — освобождение от дани, избавление от чего-нибудь) обычно подразумевают 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 интоксикации и обладают способностью восстанавливать нарушенные функции организма.

И. П. Павлов показал, что среди механизмов, уравнивающих живую систему с меняющейся внешней средой, важное значение имеют факторы, обуславливающие сохранение организмом относительного постоянства внутренней среды. К ним принадлежат и проявления иммунитета.

Невосприимчивость к инфекционным болезням зависит от многих причин, объединенных под названием «резистентность» и «иммунитет». Под резистентностью понимают устойчивость организма к действию патогенных факторов. Резистентность охватывает более широкий круг явлений сопротивляемости, чем иммунитет. Резистентность неспецифическая представляет собой устойчивость организма к повреждению вообще под влиянием 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).

Может быть резистентность всего организма и отдельных его систем, хотя между ними существует взаимная зависимость. Резистентность связана с анатомо-физиологическими особенностями организма, развитием центральной нервной системы, эндокринных желез, она зависит от филогенетического развития 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, отравление алкоголем, опиумом, кокаином и другими наркотиками отрицательно влияет на устойчивость людей.

Резистентность можно отнести к явлениям неспецифического иммунитета. Она значительно уступает резистентности в результате воспроизведения специфического иммунитета против инфекционных заболеваний путем введения биологических препаратов (вакцин и сывороток).

Многочисленными наблюдениями было установлено, что люди, пере-
несенные заразную болезнь, не заражались при уходе за больными данной
болезнью.

В традициях и быте древних народов значительное место отводилось профилактиче-
ским 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
воска. Паста, введенная в кожные насечки вакцинируемому, вызывала длительное воспа-
ление и, постепенно всасываясь, способствовала выработке иммунитета против смертельных
укусов ядовитых змей.

Народы Мавритании (Северо-Западная Африка) предохраняли свои стада против эпизоо-
тической перипневмонии рогатого скота путем прививок (кожных насечек) с помощью кин-
жала, предварительно погруженного в легкое быка, павшего от перипневмонии. Этот метод
известен в Европе с 1773 г. и широко применялся скотоводами Англии и Голландии.

В юго-восточной Азии за 2000—3000 лет до нашей эры прививали детей против оспы,
для чего вводили в кожные насечки высушенные и растертые в порошок оспенные корочки,
а в Китае и Грузии делали внутрикожные уколы иголками, смоченными в оспенном зара-
женном материале.

Среди некоторых народов в глубокой древности для борьбы с оспой существовал обычай
откалывать детей, у которых имелись кожные ссадины на руках, доить коров, пораженных
вирусом оспы. Этот способ был также давно известен в Англии, Франции, Германии.

Э. Дженнер узнал о народных способах прививки против оспы от крестьян. В тече-
ние 25 лет он проверял это наблюдение и в 1798 г. опубликовал свое открытие. Од-
нако только через 100 лет после работ Э. Дженнера иммунология обогатилась соб-
ственной методикой, построенной на научных трудах Л. Пастера.

Л. Пастером и его учениками был найден метод ослабления возбудителей куриной холе-
стеринной лихорадки и бешенства и доказана возможность применения их для специфической
вакцинации. Ослабленные микробы получили название вакцин, а сам метод стал называться
вакцинацией (иммунизацией).

На протяжении последних 80 лет вопросы иммунитета приобрели не
только медицинское, но и общебиологическое значение. Иммунологические
методы используются в распознавании инфекционных заболеваний, в судебно-
медицине и санитарно-гигиенической практике, в производстве высокоак-
тивных препаратов, применяемых для терапии и профилактики зара-
зных болезней, в установлении эволюции и генетических связей среди расти-
тельных и животных видов.

В результате многочисленных исследований в области иммунитета
были сформулированы основные положения приобретенной невосприимчи-
вости, 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 физио-
логических реакций макроорганизма, непосредственно связанных с внедре-
нием микробов и продуктов их жизнедеятельности.

На основе эволюционной теории И. П. Павлов построил учение о
функциональных отправлениях животного организма, установил единство
внешнего и внутреннего во всей жизнедеятельности организма, доказал,
что взаимодействия в нем всех функций и приспособление к меняющимся
условиям внешней среды происходят под влиянием рефлекторной деятель-
ности центральной нервной системы.

Основоположник иммунологии И. И. Мечников высоко оценил работы
И. П. Павлова и их влияние на формирование основных представлений
о механизмах иммунитета. По И. И. Мечникову, явление невосприимчи-
вости следует рассматривать как частный случай общефизиологических
процессов. Н. Ф. Гамалея писал: «Точно так же, как инфекция не может

быть сведена на поражение одной какой-либо ткани без вовлечения в это страдание всего организма, точно так же весь организм принимает участие в борьбе с инфекцией».

ВИДЫ ИММУНИТЕТА

Современная классификация подразделяет иммунитет по его происхождению на два вида: 1) видовой (наследственный) и 2) приобретенный.

Видовой иммунитет представляет собой невосприимчивость некоторых видов животных к болезням, поражающим другие виды. Видовой иммунитет передается наследственным путем от одного поколения другому. Примером видового иммунитета 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 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 инфицирований без клинически выраженного заболевания; 2) пассивный иммунитет новорожденных (материнский, плацентарный), т. е. иммунитет, которым обладают новорожденные дети, приобретая его от матери в период внутриутробного развития через плаценту в процессе онтогенеза. Продолжительность иммунитета новорожденных невелика. 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).

ФОРМЫ ИММУНИТЕТА

Различают тканевую, гуморальную и функциональную иммунитет.

ТКАНЕВОЙ ИММУНИТЕТ

Это такая форма невосприимчивости, 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 амебоидные 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, утверждающие защитную роль фагоцитоза при заражении позвоночных

различных 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 весьма 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 пульпы селезенки, мозгового вещества лимфатической ткани, эндотелий кровеносных сосудов и пр.).

В настоящее время доказано, что фагоцитарной активностью обладают многие клетки организма, объединенные В. Тальяферро в единую лимфоидно-макрофагальную систему.

Клетки соединительной ткани, принимающие участие в иммунологических реакциях

I. Фиксированные клетки

1. Фибробласты и эндотелиальные клетки
2. Макрофаги
 1. Ретикулярные клетки ретикулярных органов
 2. Пристеночные клетки синусов ретикулярных органов и синусоидов печени, почек и гипофиза
 3. Адвентициальные клетки
 4. Гистиоциты обычной соединительной ткани, интерстициальной соединительной ткани различных органов — макрофаги кожи, клетки стромы кишечника и легких, фагоциты глии мозга

} Макрофагальная система

II. Свободные клетки

1. Макрофаги воспаленных тканей
2. Промежуточные полибласты (переходные формы между негранулярными лейкоцитами и макрофагами воспаленных тканей)
3. Негранулярные лейкоциты
 1. Моноциты
 2. Лимфоциты
 3. Плазматические клетки
4. Гранулярные лейкоциты
 1. Гетерофильные клетки (нейтрофилы, псевдоэозинофилы)
 2. Эозинофилы
 3. Базофилы

} Микрофаги

Фагоцитарный процесс складывается из четырех фаз.

Первой фазой является приближение фагоцита к микробу, обусловленное положительным химиотаксисом. Под влиянием продуктов жизнедеятельности микробов происходит возбуждение фагоцитов, которое приводит к изменению поверхностного натяжения цитоплазмы и к перемещению фагоцитов в виде амебовидного 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.

В четвертой фазе происходит внутриклеточное переваривание фагоцитами заглоченных микробов.

В процессе фагоцитоза наблюдаются различные изменения микробов: образование зернистости у холерных вибрионов, разбухание брюшнотифоз-

ных 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). Фагоцитоз в иммунном организме протекает более энергично, чем в неиммунном.

Токсины бактерий, лейкоцидин, капсульные вещества бактерий, холестерин, хинин, алкалоиды, а также блокада ретикуло-эндотелиальной системы угнетают фагоцитоз.

Наряду с завершенным фагоцитозом (рис. 58—59) при некоторых заболеваниях (гоноррея, лейшманиоз, туберкулез, лепра) наблюдается незавершенный фагоцитоз (рис. 60), 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.

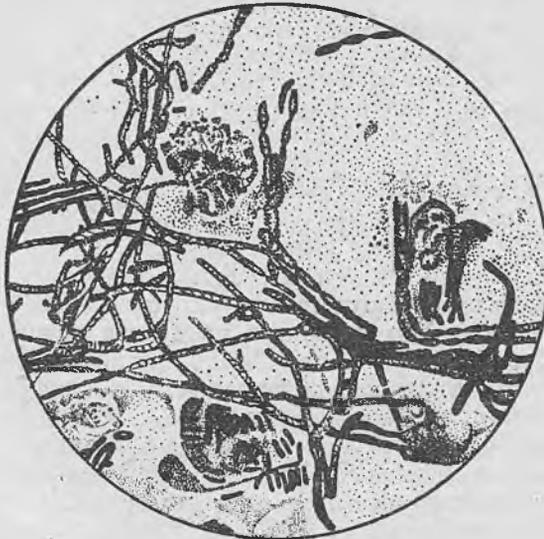


Рис. 59. Фагоцитоз сибиреязвенных бацилл.

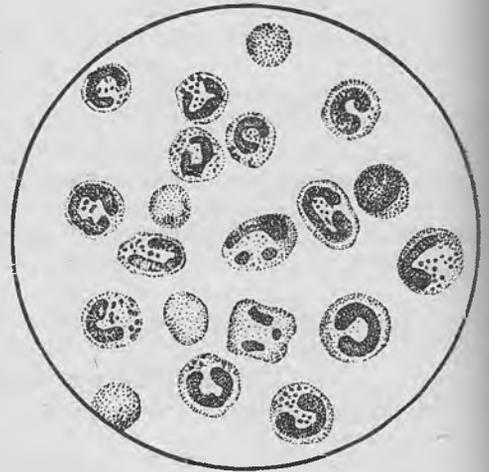


Рис. 58. Фагоцитоз стафилококков.

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, салмонеллы брюшного тифа и паратифов, кишечная палочка и др.). 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 кожным барьерам, слизистые оболочки в результате непроницаемости их для различных микробов и бактерицидного действия секретов осуществляют противомикробные функ-

В слезной жидкости, мокроте, слюне, крови, молоке, тканях и органах содержится антибиотик л и з о ц и м, который представляет собой фермент, сходный с 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, непрерывно уничтожаются действием лизоцима. Носовая слизь является бактерицидной для многих микробов, вирусов гриппа, герпеса, менингита и др.

Бактерицидные свойства не ограничиваются действием лизоцима. Существуют и другие антибиотики, которые вырабатываются органами и тканями и обладают способностью подавлять микробов. В слюне было обнаружено особое вещество и н г и б е н, в эритроцитах найден антибиотик э р и т р и н. Оба препарата оказывают бактериостатическое действие на дифтерийные коринебактерии.

Клетками некоторых тканей вырабатывается вещество белковой природы — и н т е р ф е р о н, губительный действующий на вирусы (см. стр. 173).

Определенное значение в физиологическом иммунитете имеет г и а л у р о н о в а я к и с л о т а, которая задерживает проникновение микробов в ткани и органы (см. стр. 139). 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 естественном иммунитете играют л и м ф а т и ч е с к и е у з л ы, 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, и др.). 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.

В. Менкин считает, что из пораженных клеток выделяется белковоподобное вещество, которое обуславливает мобилизацию незрелых лейкоцитов из костного мозга и гиперплазию его элементов. Воспаление как защитная реакция сопровождается уничтожением возбудителя, и процесс заканчивается восстановлением пораженного лимфатического узла.

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 раздражителя).

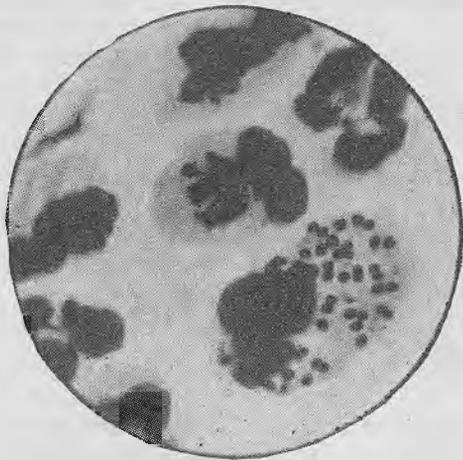


Рис. 60. Фагоцитированные гонококки.

лей). Этот иммунитет строго специфичен и принимает активное участие в общем комплексе защитных реакций организма. Наряду с пониженной реактивностью гладкие мышцы могут осуществлять защитную функцию и в результате повышенной чувствительности.

Как было установлено Г. Селье, 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 лейкоцитов и антител.

В настоящее время имеются данные, утверждающие способность всех клеток тканей к защите от действия патогенных микроорганизмов и их ядов.

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 веществами плазмы, не обладающими специфичностью действия. Ж. Фодор, Г. Неталл и др. установили бактерицидное действие крови, экссудатов и других жидкостей животных и людей. Г. Бухнер показал, что сыворотка обладает губительным действием на микробов, но прогревание ее значительно снижает защитную силу. Бактерицидное вещество свежей нормальной сыворотки вначале называли алексином (греч. alexo — защищаю), а затем компонентом (лат. complementum — средство пополнения). В связи с тем что комплемент обладает способностью растворять некоторые виды бактерий и клеток, его иногда называют лизином (альфа-лизином).

Бактерицидными свойствами в отношении ряда микроорганизмов (возбудители сибирской язвы, столбняка, ботулизма, газовой анаэробной инфекции, дифтерии, стафилококки, пневмококки, бруцеллы крупного рогатого скота и др.) обладает бетализин, представляющий собой вещество сложной природы, термоустойчивую фракцию нормальной сыворотки, разрушающуюся от действия температуры 63—70° и ультрафиолетовых лучей.

Из сывороток людей была выделена фракция, характеризующаяся бактерицидным действием в отношении дифтерийных бактерий, которая не идентична бета-лизины.

Из крови людей с повышенной температурой выделен компонент X-лизин, обладающий способностью растворять главным образом грамотрицательные микроорганизмы (менингококки, паратифозные бактерии) и в меньшей степени — грамположительные. X-лизин действует без участия комплемента и является термостабильным (выдерживает температуру 68—100°).

К бактерицидным веществам относятся лейкоины — термостабильные вещества, освобождающиеся из лейкоцитов. Они разрушаются при

температуре 75—80°. Лейкины обезвреживают как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии.

Бактерицидными свойствами характеризуются составные части мочи, простатической жидкости, экстракты из печени, мозга, селезенки и других тканей и органов.

Под влиянием вируса клетки пораженных тканей вырабатывают и н-интерферон, который не обладает специфичностью действия, но обезвреживает вирусы. Интерферон в небольшом количестве содержится в нормальной сыворотке людей. В крови человека был обнаружен туберкулоустойчивый фактор, который характеризуется способностью убивать туберкулезных микобактерий.

В 1954 г. Л. Пиллемер установил, что при обработке сыворотки зимоза (полученным из дрожжей) она теряет свою бактерицидную активность. В сыворотке образуется осадок; после обработки его было выделено вещество, добавление которого к сыворотке, потерявшей бактерицидную активность, восстанавливало ее. Это вещество назвали пропердином (лат. pro — губить, уничтожать). Пропердин — сывороточный белок, эйглобулин, играющий важную роль в иммунитете. Наибольшее количество его содержится в крови крысы, затем в убывающем порядке в крови мышей, цыплят, свиней, людей, кроликов, овец, морских свинок.

Основное свойство пропердина заключается в том, что он обладает способностью восстанавливать бактерицидную активность сыворотки, утраченную под влиянием различных воздействий. Если из сыворотки удален пропердин, ее бактерицидная активность снижается в 10—1000 раз.

Система пропердина включает собственно пропердин, комплемент и пойкилотические ионы электролита (магния). Максимальная бактерицидная активность сыворотки наблюдается при добавлении к ней 1—10 ед/мл пропердина, что соответствует содержанию его в нормальной сыворотке человека. Система пропердина обладает бактерицидными свойствами в отношении бактерий, риккетсий и вирусов. Количество пропердина снижается при ожогах, облучении, кровопотерях, в острой стадии туберкулеза.

Большую роль в гуморальном иммунитете играют антитела, образование и накопление которых происходит под влиянием антигенов.

АНТИГЕНЫ

Антигенами (греч. anti — против, genes — род) называют органические вещества коллоидной структуры (белки и различные комплексы соединенных белков с липидами или полисахаридами), которые при введении в организм (подкожно, внутрикожно, наочно, в слизистые оболочки, внутримышечно, внутрибрюшинно, внутривенно, через рот) способны вызывать в нем образование антител и реагировать с ними специфическими реакциями. Антигены, следовательно, характеризуются двумя основными свойствами: 1) вызывать образование антител (антигенностью) и 2) вступать во взаимодействие с соответствующими антителами (антигенной специфичностью).

Таким образом, антигены, с одной стороны, вызывают ответную реакцию организма, сопровождающуюся развитием определенных физиологических и патофизиологических процессов, а с другой — побуждают организм к функциональной и физиологической перестройке, которая характеризуется защитными реакциями, обеспечивающими восстановление нарушенного постоянства организма и среды.

Антигенные вещества представляют собой высокомолекулярные соединения. Они обладают определенными свойствами: специфичностью действия, стабильностью для организма, коллоидной структурой, растворимостью в жидкостях организма. Расщепление белка до пептонов, аминокислот, а

также глубокая денатурация его физическими и химическими воздействиями приводит к утрате антигенной способности, а введение различных радикалов в белковую молекулу — к потере видовой специфичности.

Антигенными свойствами обладают: яды растительного происхождения (рицин, робин, абрин, кортин и др.); яды животного происхождения (яды змей, пауков, скорпионов, фаланг, каракуртов, пчел); ферменты; нативные чужеродные белки; различные клеточные элементы тканей и органов; бактерии и их токсины, риккетсии и вирусы.

Не все вещества (белки и белковые комплексы в соединении с липидами и полисахаридами) характеризуются одинаковыми свойствами антигенов. Различают полноценные и неполноценные антигены.

П о л н о ц е н н ы е 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).

Н е п о л н о ц е н н ы м и антигенами называют г а п т е н ы, 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 белок несет функцию проводника (нем. *Schlepper*).

П о л у г а п т е н ы (йод, бром, хинин, антипирин, коллоидное железо, азокраски, азопропейны 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 обработке только одним полугаптенном утрачивают способность реагировать с антигеном, вызвавшим образование иммунных тел. Эта реакция получила название задерживающей реакции Ландштейнера.

Как известно, всем естественным белкам присущи свойства химической, 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 салмонеллы обладают способностью образования организмом иммунитета только в отношении этого вида микроба, но не в состоянии вызвать иммунитет против паратифозных бактерий. Кроме того, внутри каждого вида микроба имеется различное количество 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.

Д. Форсманом в 1911 г. было установлено, что существуют гетерогенные или гетерологические антигены (гаптены), обнаруженные у разных видов животных (морские свинки, собаки, кошки, лошади, куры, рыбы, черепахи). Если проиммунизировать кролика эмульсией из органов морской свинки, то в сыворотке такого кролика появляются антитела, реагирующие не только с эмульсией из этих органов, но и с эритроцитами барана. Следовательно, в органах морской свинки и эритроцитах барана имеется г е т е р о г е н н ы й а н т и г е н.

Неспецифические свойства гетерогенного антигена Форсмана, как было доказано, связаны с наличием близких по своему составу липидных или полисахаридных фракций, обладающих общими свойствами у разных видов животных, растений и микробов.

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 имеется два антигена (А и В), а в сыворотках — α - и β -антитела. В крови людей могут находиться только различные антигены и антитела (агглютинины). Эти соотношения можно представить следующим образом.

Антигены эритроцитов (группы крови)	Антитела сыворотки
0	$\alpha\beta$
A	β
B	α
AB	0

На основании антигенной структуры эритроцитов всех людей подразделяют на 4 группы. Впоследствии были выделены варианты антигенов эритроцитов во второй (А) и четвертой (AB) группе. Группа А состоит из двух подгрупп — A_1 и A_2 . Группа АВ содержит антигены A_1B и A_2B , выявлены антигены М и N, M_2 и N_2 . Кроме того, в эритроцитах имеется резус-фактор (см. стр. 185). Эти данные учитывают при переливании крови.

Аутоантигены — вещества, обладающие способностью иммунизировать организм, из которого они получены. Следовательно, они в антигенном отношении отличаются гетерогенностью. К таким веществам относятся кристаллик глаза, сперматозоиды, гомогенаты семенной железы, кожи, эмульсия из почек, печени, легких и других тканей. Так как они в обычных условиях не приходят в соприкосновение с иммунизаторными 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. Предполагают, что такого рода антитела приводят к развитию глаукомы, мерулонофрита, ревматизма, интерстициального гепатита, ревмокардита, к заболеванию глаз и другим патологическим процессам.

Образование аутоантигенов является следствием нарушения видовой специфичности, которое обуславливает антигенность ряда веществ, находящихся в данном организме. В отношении причин появления аутоантигенов имеются следующие гипотезы: 1) эндогенные вещества становятся антигенами лишь после предварительных изменений; 2) эндогенные вещества действительно могут быть антигенами; 3) только некоторые эндогенные вещества, происходящие из некоторых тканей, могут быть антигенами.

Во всякой нормальной сыворотке имеются в небольшом количестве криоагглютинины (холодовые гемагглютинины), реагирующие с эритроцитами того же человека. При появлении криоагглютининов в большом количестве возникает пароксизмальная гемоглобинурия.

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.

Наибольшее практическое значение имеют антигенные свойства бактерий, токсинов, риккетсий, вирусов, используемых в практике воспроизведения искусственного иммунитета против инфекционных болезней.

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.

В 1903 г. С. Смит и А. Риф, изучая антигенные способности подвижных и неподвижных штаммов *Salmonella choleraesuis*, нашли, что эти штаммы содержат жгутиковый и соматический антигены. В 1917 г. Э. Вейль и А. Феликс исследовали антигенные свойства протей. Оказалось, что подвижные штаммы этого микроба на мясо-пептонном агаре дают сплошной рост, напоминающий налет, появляющийся на стекле, если на него подышать. Эта форма была названа ими Н-формой (нем. *Nauch* — дыхание). Неподвижный штамм при культивировании на мясо-пептонном агаре не давал ползучего роста и был назван О-формой (нем. *ohne Nauch* — без дыхания). Отсюда возникли термины «Н-а н т и г е н» (жгутиковый) и «О-а н т и г е н» (соматический).

Н-антигены термолабильны, разрушаются при 56—80°. О-антигены термостабильны, выдерживают нагревание до 80—100°.

В 1934 г. А. Феликсом и Р. Питтом был выделен относительно термолабильный антиген из вирулентных штаммов брюшнотифозных салмонелл, который был назван Vi-а н т и г е н о м.

Предполагают, что О- и Vi-антигены располагаются на поверхности или по полюсам клетки. Vi-антиген находится в более поверхностном слое. О-антиген несколько глубже; вследствие этого микробы, содержащие Vi-антиген, не агглютинируются О-сывороткой. В дальнейших исследованиях было установлено, что О- и Vi-антигены содержат полисахариды, липиды и азотистые вещества, поэтому их и относят в настоящее время к глицидо-липидно-протеиновым комплексам.

С течением времени усовершенствовались методы получения антигенов, свободных от балластных токсических веществ. Исследованиями А. Буавена, Л. Месробеану и И. Месробеану получен путем обработки тифозно-паратифозных салмонелл трихлоруксусной кислотой с последующим осаждением спиртом полный антиген — глицидо-липидно-протеиновый комплекс соматического О-антигена, содержащий специфический полисахарид, жирные кислоты. Этим методом в СССР изготовляли поливакцину НИИСИ, содержащую полные антигены брюшнотифозных, паратифозных, дизентерийных бактерий и холерных вибрионов.

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.

В последнее время выявлены протективные антигены, отсутствующие в микробной клетке, но возникающие при размножении бактерий в тканях организма. Протективные антигены найдены в экссудатах животных, больных сибирской язвой. Их можно получить при культивировании сибиреязвенных бацилл на живых тканях и 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.

Установлено наличие у непатогенных бактерий антигенов, присущих патогенным и обладающих способностью вызывать образование антител против патогенных бактерий.

Микробным токсинам также свойственны антигенные функции. Обезвреженные формалином и действием температуры экзотоксины утрачивают свои ядовитые свойства и почти полностью сохраняют антигенные функции. Они получили название а н а т о к с и н о в, широко используемых в практике иммунизации людей против дифтерии и столбняка, для гипериммуни-

лосадей, 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, кишечника 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 липонуклеопротеидам 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. Все известные до настоящего времени вирусы характеризуются антигенностью и специфичностью действия. Антигенная структура их различна: у одних групп сложная, у других — простая. Они обладают видовой и типовой специфичностью. С помощью иммунных реакций у некоторых вирусов выявлены типы. Например, вирус гриппа состоит из типов А, А1, А2, В, С, вирус полиомиелита — из трех типов — I, II, III.

На этом принципе построены современные методы специфической серотерапии и серопротекции вирусных заболеваний (корь, грипп и др.), а также серодиагностики (реакция связывания комплемента, реакция нейтрализации вирусов, реакция торможения гемагглютинации).

При разрушении некоторых вирусов освобождаются растворимые антигены, обладающие свойствами токсинов (вирус гриппа). Более мелкие вирусы являются нуклеопротеидами и при разрушении их тел не освобождаются растворимые антигены (вирусы желтой лихорадки, полиомиелита, ящура). Некоторые вирусы (фаги, вирус осповакцины) имеют два и более антигенов.

АНТИТЕЛА

Антигенные вещества, проникая в организм, нарушают постоянство состава крови, под их влиянием образуются антитела.

Антителами называются специфические вещества, 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 сыворотках животных и людей появляются антитела.

Возникновение антител происходит не только в результате перенесения инфекции, но и вследствие иммунизации живыми (ослабленными), убитыми бактериями, токсинами, анатоксинами, риккетсиями, вирусами 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.

Как нормальные, так и иммунные антитела обладают способностью различным способом обезвреживать возбудителей инфекционных болезней.

Природа антител. В настоящее время установлено, что антитела представляют собой измененные под влиянием антигенов глобулины.

Антитела к одному и тому же антигену, образующиеся 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. Мето-

дом фракционирования было установлено, что антитела содержатся в глобулиновых фракциях.

Превращение нормальных глобулинов в иммунные сопровождается изменением пространственных конфигураций активных атомных групп белковых молекул. В основе этого процесса лежит изменение белкового обмена веществ.

Антитела не являются однородными. Существуют различные варианты антител, обладающих различными физико-химическими свойствами. В отношении механизма образования антител пока нет единого мнения. На этот счет имеются несколько теорий.

В проблеме образования антител большое значение придается вопросу, каким образом под влиянием введенного в организм антигена возникает новое белковое вещество, имеющее участок, подобный детерминирующей группе антигена. Много внимания уделялось выяснению механизма информации, которая происходит от детерминирующей группы антигена и обуславливает синтез антител. Имеющиеся в литературе концепции (табл. 11) не позволяют дать конкретный ответ на поставленный вопрос.

Наиболее достоверными являются следующие теории: 1) антитела образуются в результате изменения нормальных глобулинов (рис. 61); 2) иммунные глобулины синтезируются под влиянием ассимилированного антигена; 3) антитела непосредственно формируются из аминокислот в результате возникновения новых протеинов, имеющих характер гамма-глобулинов.

В работах последнего времени впервые более детально описана гистология плазмоцеллюлярных реакций, под влиянием которых образуются антитела. Было доказано образование антител в культурах тканей селезенки, костного мозга и лимфатических узлов.

Таблица 11

Теории образования антител

Способы передачи информации	Теории
I. Трансформация	1. Антиген превращается в антитело (Н. Бюхнер, 1893; Г. А. Смирнов, 1896). 2. Детерминирующая группа антигена превращается в активную группу антитела (Г. Рамон, 1930). 3. Детерминирующая группа антигена, соединяясь с белками, образует аутокаталитически размножающиеся молекулы антитела (П. Йордан, 1940).
II. Отбор на молекулярном и клеточном уровне	4. Отбор на молекулярном уровне: а) отбор боковых цепей (П. Эрлих, 1906); б) отбор молекул глобулина (Г. Йерне, 1955). 5. Отбор на клеточном уровне (теория селекции клонов) (Д. Телмедж, 1957; Ф. Бернет, 1957—1959).
III. Изменение синтеза белка	6. Прямое влияние антигена: а) влияние на синтез пептидной цепи (Ф. Брейнль и Ф. Гауровитц, 1930); б) влияние на скручивание пептидной цепи (Л. Полинг и Ф. Гауровитц, 1940); в) закрепление третичной структуры (Ф. Каруш, 1958)
IV. Смешанные теории	7. Косвенное влияние антигенов: а) адаптация в дальнейшем частично самовоспроизводящихся энзиматических единиц; б) изменение ДНК, образование измененных РНК, матриц, синтез измененного белка (Дж. Монод, 1959; С. Бойден, 1960).

По своему химическому составу и физическим свойствам антитела не отличаются существенным образом от нормальных глобулинов; они имеют сходные изоэлектрические точки, вязкость, молекулярный вес (от 100 000 до 1 000 000), одинаковую чувствительность к действию температуры и других различных денатурирующих факторов.

Антитела являются термолабильными веществами. Они денатурируются при нагревании до 70° в течение часа. На активность антител оказывает влияние рН среды, а также и другие факторы, под влиянием которых наступают глубокие нарушения белковых веществ. Установлено, что антитела не денатурируются от осаждения

этиловым спиртом при низкой температуре (от 0° до $+4^{\circ}$), денатурируются спиртом при высокой температуре. Нейтральные соли (сернокислый магний, сернокислый аммоний, сернокислый 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 — Γ или β_2 , располагающаяся между β - и γ -фракциями.

В настоящее время электрофорез производят различными методами: пятнистый и зональный электрофорез в геле и на бумаге. На рис. 62 приводятся электрофореграммы нормальной, антибактериальной и антитоксической сывороток.

Гамма-глобулинами называют белковые фракции, характеризующиеся 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.

Место образования антител. И. И. Мечников предполагал, что элементы фагоцитарных органов (селезенка, костный мозг, лимфатические узлы) 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: в костном мозгу, лимфатических узлах, селезенке, печени, эндотелии сосудов. Предполагается, что антитела могут образовываться клетками и других тканей и органов. Из группы свободных клеток соединительной ткани в образовании антител наибольшее значение имеют плазматические клетки.

Выработка антител протекает в две фазы: специфическую и неспецифическую. Специфическая фаза образования антител является следствием непосредственного действия антигена на клетки лимфоидной ткани и сопровождается внутриклеточным синтезом глобулина. Неспецифическая фаза

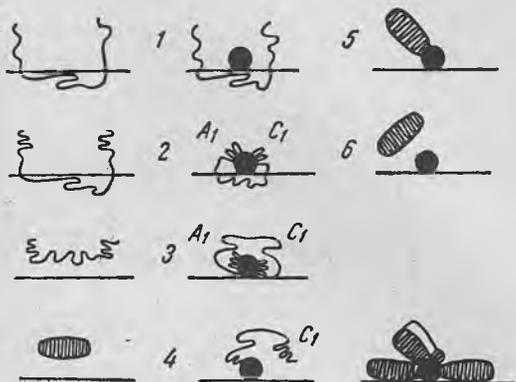


Рис. 61. Синтез антител.

1—6 — этапы синтеза.

характеризуется выделением антител, которое может осуществляться и ректорным путем под влиянием неспецифических раздражителей.

После введения антигена антитела появляются не сразу, а спустя определенный промежуток времени. Эту фазу иммуногенеза, в период которой не удастся обнаружить антитела в организме, называют индуктивной; затем наступает фаза продукции и выделения антител. Концентрация их в крови увеличивается, достигает максимального уровня и медленно уменьшается.

В иммунизированном организме, а также в организме, перенесшем инфекционное заболевание, но затем утратившем способность сохранять антитела, под влиянием специфических и неспецифических раздражителей в сы-

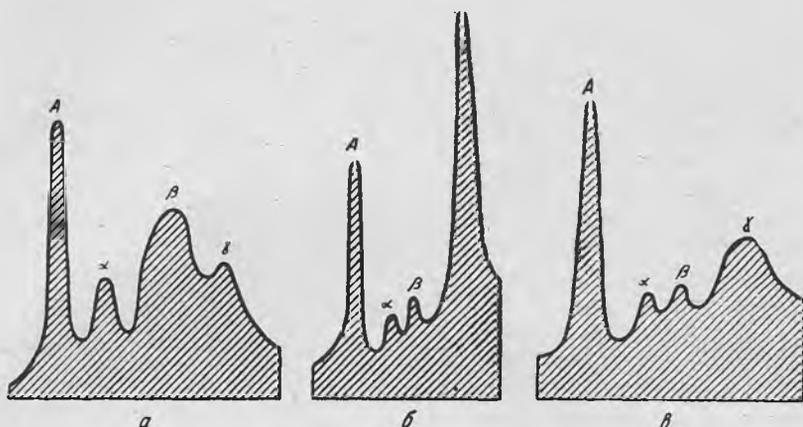


Рис. 62. Электрофореграммы нормальной (а), антибактериальной (б) и антиоксической (в) сыворотки.

А — альбумины; α , β , γ — глобулины.

воротке крови повышается титр антител. Такое явление получило название следовой, или аналитической, реакции. Это свойство организма усиливать свои иммунологические способности является результатом длительного исторического процесса формирования сложных защитных приспособлений, проявляющихся под влиянием активной деятельности центральной нервной системы. Этими особенностями потенциального иммунитета в известной степени объясняются сравнительно редкие при многих инфекциях повторные заболевания.

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 (а г а м м а г л о б у л и н е м и я), причем степень восприимчивости к инфекции прямо пропорциональна снижению уровня гамма-глобулина и уменьшению образования в крови необходимого 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. **Изолированная форма**, когда синдром недостаточности антител является основным поражением. Он наблюдается у новорожденных и маленьких детей в виде спорадических случаев или семейных поражений (врожденная и приобретенная форма) у юношей и взрослых.

2. **Сопутствующая форма**, когда синдром недостаточности антител сопровождает различные заболевания у детей; он часто встречается при поражении лимфоретикулярной ткани и реже — при поражении других тканей, а также при эндокринных заболеваниях, болезнях обмена веществ, лейкозах и др.

3. **Транзиторная форма** проявляется только в раннем детском возрасте; при ней, по-видимому, имеется более выраженная недостаточность синтеза антител и гамма-глобулина.

Организм ребенка не вырабатывает гамма-глобулина в первые недели, а материнские гамма-глобулины исчезают к 9-му месяцу жизни.

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, интоксикации). При голодании или неполноценном белковом питании продукция антител снижается. Состояние гиповитаминоза также задерживает образование 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. 170) обуславливает резкое снижение общей резистентности организма, включая и гуморальный иммунитет. Выработка антител снижается под влиянием антибиотиков, вводимых с целью лечения больных в ранних стадиях заболевания. Таким образом, для максимального развития иммунитета определенное значение имеют химический состав, физико-химические свойства, условия введения, интервалы и доза антигена, состояние организма и влияние внешней среды.

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 изменений чувствительности организма.

Считают, что образование антител не является защитным приспособлением, а представляет собой способность организма производить синтез глобулинов.

Известно, например, что при ревматизме взаимодействие антитела с антигеном приводит к повреждению межучного вещества соединительной ткани, 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 образование антител. Реакция этих антител с аутоантигенами обуславливает глубокое повреждение нервной ткани.

Не вызывает сомнения тот факт, что анафилактический шок, сывороточная болезнь и другие аллергические заболевания являются следствием повреждения клеток, вызванного комплексом антиген—антитело.

Выработка иммунитета зависит от степени антигенных раздражений, участвующих в продукции антител и других защитных реакций. При частом введении антигена или при введении его в больших дозах может наступить и м м у н и з а т о р н о е т о р м о ж е н и е, при котором организм не будет отвечать на действие антигена дальнейшей выработкой иммунитета. При одновременном введении в организм сильного и слабого антигенов может возникнуть угнетение слабого иммунологического процесса более сильным.

Антигенное действие на организм в эмбриональном периоде меняет иммунологический статус. Организм становится неспособным образовывать антитела к антигену, контакт к которым имел место в эмбриональном периоде. Такое состояние получило название т о л е р а н т н о с т и (лат. *tolerantia* — терпение); иммунобиологическая толерантность объясняет неспособность организма вырабатывать антитела к собственным антигенам. Возможно, явление агаммаглобулинемии также в известной мере зависит от толерантности.

Иммунные тела, как было сказано, не являются главной причиной приобретенной невосприимчивости, однако лечебное и профилактическое значение иммунных сывороток бесспорно апробировано в течение более 65 лет. Поэтому гуморальные реакции иммунитета имеют большое практическое значение.

Способность вырабатывать гуморальный иммунитет как форма защиты более позднего происхождения наиболее совершенна, чем фагоцитоз и другие защитные реакции тканей. Гуморальный иммунитет присущ только позвоночным; растения не образуют антител, поэтому вирусные болезни у них продолжают в течение всей жизни вначале в острой, а затем в хронической форме.

Как видно из краткого обзора, тканевой и гуморальный иммунитет играет большую роль в общем комплексе механизмов невосприимчивости. Многолетнее применение вакцин и сывороток показывает, что в ряде случаев специфическая профилактика является решающим звеном в противоэпидемических мероприятиях (оспа, туляремия, бешенство). Огромное влияние оказали на снижение летальности серопротектикс и серотерапия (корь, столбняк, дифтерия, ботулизм, сибирская язва). Широкое применение с профилактической целью гамма-глобулина против кори, скарлатины, коклюша, бешенства, полиомиелита, эпидемического 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 проявляться без участия фагоцитоза и антител. Наличие антител не всегда является показателем иммунитета. 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.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

Отечественные микробиологи еще на раннем этапе развития учения об иммунитете рассматривали защитные реакции не изолированно, а в комплексе и взаимосвязи всех систем организма.

В настоящее время установлено, что у высших животных и человека защитная система является аппаратом новых механизмов иммунитета, не связанная 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 снижения кровяного давления в ряде случаев может наступить токсикоинфекционный коллапс. Под влиянием возбуждения сосудистой системы антигенами происходит повышение кровяного давления, препятствующее развитию коллапса. Рефлекторное повышение кровяного давления представляет собой проявление функционального иммунитета, направленного не на борьбу или их яды, а на восстановление нарушенного тонуса кровеносных сосудов. Следовательно, организм обладает способностью к саморегуляции процессов, вызванных действием антигенов.

Микробы и их токсины оказывают влияние на теплообмен, обуславливая лихорадку, которую И. П. Павлов рассматривал как рефлекторный процесс. Повышение температуры тела организма губительно действует на патогены, вызывая значительное повышение окислительных процессов и разрушение их.

В защитных реакциях макроорганизма большое значение имеет усиление выделительных функций желудка, кишечника, верхних дыхательных путей, почек и других органов. В усилении выделительной функции антигены проявляют свое влияние на нервнорефлекторную регуляцию.

Антигены как раздражители изменяют характер обмена веществ. В процессе развития инфекции или интоксикации увеличивается продукция ацетилхолина в мозгу, печени, кишечнике, селезенке и других органах и переход 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, освобождающимся из тканей. Установлено, что в процессе формирования иммунитета происходит увеличение содержания аденилполифосфорных соединений и ускорение перехода аденилдифосфорной кислоты в аденозинтрифосфорную, а также наблюдается усиление тканевого дыхания.

Все эти процессы являются специфическими, они возникают и активируются под влиянием антигенов, с помощью которых производится регуляция животного.

К функциональному иммунитету относятся защитно-адаптационные механизмы, изученные Г. Селье и получившие название «стресса», под которым подразумевают возникновение однотипных неспецифических реакций, обуславливаемых под влиянием различных повреждений организма (интоксикация, инфекции, ожоги, травмы, охлаждения и т. д.).

Физические, химические, фармакологические и биологические факторы, вызывающие состояние стресса, Г. Селье назвал «стрессорами», воздействующими на гипофиз как гуморальным, так и нервным путем. 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-адренокортикальной системы, которая функционально связана с гипоталамическим центром. Под влиянием общего или местного стрессора гипофиз начинает усиленно выделять адренотропный гормон (АКТГ), стимулирующий функцию надпочечников, вызывая в них усиленное выделение противовоспалительного гормона типа кортизона, снижающего реактивность соединительной ткани; гипофиз выделяет также соматотропный (СТГ) гормон роста, который, наоборот, вызывает повышение реактивности соединительной ткани (рис. 63).

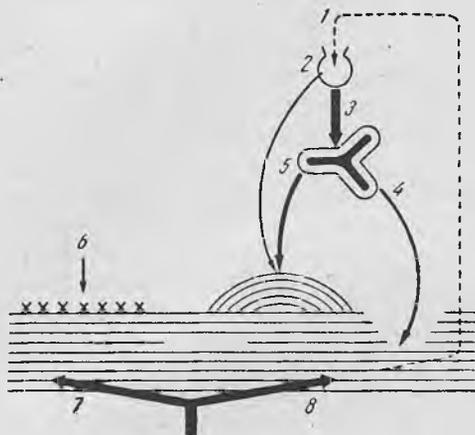


Рис. 63. Схема механизма действия «стресса».

1 — регулирующее действие гипоталамуса; 2 — гипофиз, выделяющий СТГ (соматотропный гормон); 3 — секреция гипофизом АКТГ (адренотропный гормон); 4 — выделение надпочечниками противовоспалительных гормонов; 5 — выделение надпочечниками гормонов, усиливающих воспалительную реакцию; 6 — специфическая реакция организма; 7 — специфическое действие «стресса»; 8 — неспецифическое действие «стресса».

Адаптационный синдром протекает в три фазы: 1) фаза тревоги, которая представляет сумму явлений, последовательно развивающихся в неадаптированном организме под влиянием стрессора и приводящих его к смертельному исходу или состоянию устойчивости; 2) фаза устойчивости, характеризующаяся повышением резистентности к действию стрессора с исчезновением большинства морфологических и биохимических изменений; 3) фаза истощения, развивающаяся как последствие длительно продолжающегося чрезмерного воздействия стрессора с утратой приобретенной адаптации в фазе устойчивости.

Учитывая определенную роль гормональной системы в защитных реакциях, при эпидемическом гепатите, паротите, менинго-энцефалите, милиарном туберкулезе и экссудативных формах его, туберкулезном менингите, следует рекомендовать применение кортикостероидов.

В настоящее время не вызывает никаких сомнений существование а реактивного иммунитета, под влиянием которого происходят сложные и разнообразные изменения, направленные к поддержанию нормального уровня кровообращения, дыхания, теплообмена и других функций иммунного организма. Ареактивный иммунитет проявляется и в виде охранительного торможения в коре головного мозга, предупреждающего разрушение и истощение его тканей от раздражения необычайной силы.

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 (быстрой защиты), или проиммунитета. Тахифилаксия возникает в течение нескольких часов и сохраняется 3—10 дней. В большинстве случаев она воспроизводится по отношению токсических веществ и слабовирулентных бактерий. Одни исследователи рассматривают эти формы невосприимчивости как результат повышенного защитного состояния неспецифической устойчивости, образуемой вследствие снижения реактивности клеток тканей в ответ на раздражитель. Быстрое возникновение у животных устойчивости к бактериальным токсинам под влиянием специфического антигена развивается без образования антител (антитоксинов). Продолжительность такого рода устойчивости небольшая (несколько дней). Другие предполагают, что быстро воспроизводи-

устойчивость к токсинам в результате введения больших доз анатоксина наступает вначале вследствие ареактивности тканей, а затем в результате продукции антител. Возможно, что в данном механизме восприимчивости определенное значение имеет блокада чувствительных клеток тканей благодаря введению больших доз анатоксина.

Этими примерами не исчерпывается многообразие функционального иммунитета.

В защитных реакциях макроорганизма определенную роль играет явление интерференции бактерий. Установлено, что при заражении бруцеллами у животных развивается невосприимчивость к бациллам сибирской язвы, причем без образования антител против сибиреязвенных бацилл. Интерференция доказана между бруцеллами и туляремийными бактериями, микобактериями туберкулеза и 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. 84).

* * *

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 антибактериальный, при других — антитоксический иммунитет. 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 типичная клиническая картина болезни не наступает, 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 такое состояние невосприимчивости, когда организм полностью освобожден от возбудителя. К такого рода невосприимчивости относят иммунитет после перенесения кори, коклюша, холеры, натуральной оспы и др.

При бруцеллезе, туберкулезе, лепре, сифилисе и других длительно протекающих заболеваниях относительная невосприимчивость совпадает на определенный промежуток времени с наличием в организме возбудителей инфекционных болезней. Такой иммунитет называют нестерильным (инфекционным, депрессионным). 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 развиваются специфические защитные реакции. Таким образом, через стадию нестерильного иммунитета различной длительности проходит развитие всех без исключения защитных реакций, завершающихся образованием стерильного иммунитета. Следовательно, вначале развивается инфекционный, а затем постинфекционный иммунитет, фаза нестерильного иммунитета сменяется фазой стерильного 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 вырабатал 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 анатоксинов, 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 небольшой части вирусных инфекций (вирусный насморк, денге, москитная лихорадка) не остается невосприимчивости.

Многими авторами было установлено, что лейкоциты и клетки ретикуло-эндотелиальной системы не играют существенной роли в обезвреживании вирусов, являющихся облигатными внутриклеточными паразитами.

Наиболее важным защитным механизмом следует считать врожденное действие факторов, способных вызывать лихорадку. При отсутствии чувствительных к вирусу клеток наступает гибель внедрившихся в организм возбудителей.

Большое значение имеет иммунитет, связанный с выделительными и ф у н к ц и я м и организма. При целом ряде вирусных заболеваний установлено, что вирусы могут выделяться 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. Антитела, как правило, не обладают способностью нейтрализовать инфекционность вирусных нуклеиновых кислот.

Одни вирусы при заражении культуры тканей обезвреживаются антителами, другие не обезвреживаются и могут обусловить распространение инфекции. При остро протекающей вирусной инфекции, сопровождающейся цитопатогенным эффектом, антитела оказывают защитное действие; при латентной форме инфекции они не влияют на развитие инфекции, вызванной тем же вирусом. Нейтральный комплекс (вирус—антитело) может быть реактивирован путем разведения, изменений рН и другими факторами. Вирус может быть реактивирован и из сверхнейтрлизованного комплекса воздействием фреона.

К гуморальному иммунитету следует отнести способность некоторых клеток макроорганизма вырабатывать адаптивные ферменты (дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза), способные разрушать соответствующие нуклеиновые кислоты вирусов.

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.

Возможно, 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 растения, животных и человека. Эта несовместимость была выявлена между вирусами бешенства и ящура, между вирусами бешенства, осповакцины и вирусом герпеса, между вирусом полиомиелита и вирусом лимфоцитарного хориоменингита.

Проявление антагонизма между вирусами имеет большое практическое значение, так как оно 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, обладающее способностью нейтрализовать вирус. Такого рода иммунитет не обладает строго выраженной специфичностью. Как установлено, он обуславливается наличием в крови и н т е р ф е р о н а, который представляет собой протеин с молекулярным весом 63 000; он устойчив к низким температурам и ультрафиолетовым лучам, не теряет своей активности при рН от 2 до 10, не обладает антигенным свойством, лишен токсичности. Интерферон, образовавшийся под действием одного вируса, активен против ряда других вирусов. При обычном течении вирусного заболевания клетки могут в течение одного или двух дней вырабатывать такое количество интерферона, которое способно приостановить инфекционный процесс. Интерферон обладает свойствами антибиотика с широким спектром действия. Защитная роль интерферона особенно хорошо выражена при вирусных инфекциях, передаваемых воздушно-капельным путем, в то время как при инфекциях, которые передаются кровососущими насекомыми, он уступает антителам. Механизм его действия, как полагают, заключается в том, что он приводит к уменьшению выхода АТФ, которой достаточно для потребностей клетки, но недостаточно для синтеза вируса.

Иммунитет к опухолям вирусного происхождения (саркома, лейкозы и лимфоматоз кур, кожная и ротовая папиллома кроликов, папилломы рогатого скота и других животных, лейкемия и рак молочной железы мышей, рак почек лягушек, бородавки и кондиломы человека) сходен с иммунитетом к вирусным инфекциям. Разница заключается в том, что в опухолях вирусного происхождения имеются два антигена: один представляет вещество вируса, другой — вещество тканевого происхождения, возникающее в результате превращения нормальной клетки в опухолевую. Эти антигены вызывают выработку соответствующих антител. Однако иммунологические процессы при опухолях иные, чем при вирусных заболеваниях. Это объясняется тем, что опухолевые вирусы вызывают не разрушение клетки поражаемых ими тканей, а превращение их в опухолевые. Поэтому и иммунитет к опухолям является более сложным. При опухолях возникают аутоантигены и соответствующие им антитела. Практическое использование иммунитета при опухолях находится в стадии экспериментальных исследований.

Таким образом, противовирусный иммунитет как саморегулирующая система клеток и гуморальных защитных механизмов подчинен во всех своих основных свойствах общим закономерностям и вместе с тем характеризуется специфическими особенностями.

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 их. Фагоциты под влиянием опсоинов поглощают и переваривают мелких паразитов, крупных паразитов они иммобилизуют в тканях совместным действием многих клеток.

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 (болезни Боровского) 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 носительства 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 не только значительное снижение заболеваемости, но и полную ликвидацию этой болезни, широко распространенной до проведения обязательной иммунизации. Благодаря систематической вакцинации всего населения нашей страны против оспы в течение многих лет подряд поддерживается прочный искусственный иммунитет, препятствующий как появлению заболеваний, так и существованию вируса оспы.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИММУНИТЕТА

На протяжении последних 80 лет учение о невосприимчивости значительно продвинулось вперед. Однако накопленный огромный материал, имеющий большое практическое значение, до настоящего времени не обобщен в единую строго научную теорию.

Многочисленные гипотезы и теории иммунитета в большинстве своем утратили значение и представляют чисто исторический интерес.

Л. Пастер объяснял причину невосприимчивости организма, перенесшего инфекционное заболевание, истощением среды для микробов.

В конце XIX века в связи с развитием химии циклических соединений появилась гуморальная теория иммунитета Эрлиха — теория боковых цепей. Согласно этой теории клетки обладают центральным ядром, выполняющим функциональную специфичность,

и «боковыми цепями», или рецепторами» (от лат. *recipere*—получать), обеспечивающими процесс питания. При воздействии на клетку ядовитыми веществами — микробами, токсинами — рецепторы отторгаются от клетки, а на их месте по закону гиперкомпенсации образуются огромное количество рецепторов (антител), которые не умещаются на этой территории, отторгаются от клетки и поступают в свободном состоянии в кровь в качестве антител, и специфически реагируют с соответствующим антигеном. Все образуемые антитела были подразделены на три категории: 1) рецепторы первого порядка, 2) рецепторы второго порядка и 3) рецепторы третьего порядка.

Рецепторы первого порядка обладают только одной гаптоформной (связывающей) группой и обуславливают нейтрализацию токсинов; к таким антителам отнесены антитоксины.

Рецепторы второго порядка имеют гаптоформную и зимоформную (действующую) группы и представляют собой агглютинины и преципитины.

Рецепторы третьего порядка характеризуются наличием двух гаптоформных групп; одна из них (цитофильная) имеет родство к антигену, а другая (комплементафильная) — к комплементу. Такие антитела, обладающие способностью соединяться с двумя субстанциями (антигеном и комплементом), П. Эрлих назвал амбоцепторами (*ambo* — оба, два, *cep* — берущий). К ним относятся бактериолизин, гемолизин и др.

П. Эрлих, создавая свою теорию боковых цепей, предполагал, что антитела различных типов преобладают в организме, и под влиянием антигенов происходит усиленная регенерация соответствующих антител. К. Ланштейнер установил, что некоторые искусственно полученные белковые комплексы с химическими веществами (например, йодированный белок) обладают способностью вызывать выработку антител. Эти наблюдения показали, что вряд ли точка зрения Эрлиха является приемлемой, поскольку она допускает возможность существования антител против химических синтетических соединений, отсутствующих в природе.

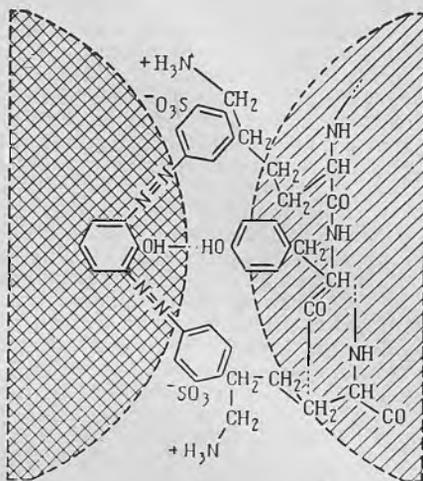


Рис. 64. Схема соединения антитела и антигена.

Согласно теории Брейля — Гауровитца, антитела представляют собой измененные глобулины, образовавшиеся при прямом влиянии введенного в организм антигена. Молекулы антитела имеют иную пространственную конфигурацию, чем у нормального глобулина. Взаимоотношения антигена и антитела происходят между полярными группами молекул (рис. 64). Обоснование физико-химического механизма такого рода иммунных реакций дано Л. Полингом.

Н. Ф. Гамалея и В. М. Куликов считали, что антиген оставляет в клетке след, подобный тому, который выбивает печать в сургуче или воске. При раздражении клеток соответствующим антигеном они начинают выбрасывать эти отпечатки. Последние будут иметь специфическое сродство к вызывающему их антигену и соединяться с ним.

Поскольку физические, химические, физико-химические и коллоидные теории не объясняли сущность иммунитета, были созданы ферментные теории, согласно которым антитела возникают из антигенов (В. М. Здравосмыслов, Г. Бухнер, Г. Рамон и др.).

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что антитела следует рассматривать как измененные глобулины, конфигурация которых соответствует конфигурации детерминантной группе антигена. Спорным остается вопрос о роли антигена в образовании антител. Согласно теории Гауровитца — Полинга, молекула антигена играет роль матрицы жесткой структуры, которая служит для образования многочисленных «негативных отпечатков» на образующихся молекулах глобулина антител. При этом подразумевается, что молекулы антигена или его фрагменты, содержащие детерминантные группы, сохраняются в организме на протяжении всего времени, пока образуются антитела (иногда в течение нескольких недель, месяцев и даже лет). Следовательно, эта точка зрения исключает возможность продукции антител без длительного сохранения в организме антигенов. По теории Бернета, образование

антител происходит только в клонах клеток макроорганизма, возникающих путем естественного отбора; оно может продолжаться и после выведения из организма антигенов.

В 1926 г. В. А. Барыкин предложил теорию иммунитета как функцию состояния, обусловленную клеточными и гуморальными системами организма. Клеточная и гуморальная реакция независимо от внешнего проявления по своему существу является единой. От деятельности организма как целого зависит возникновение, направление и исход любой как общепатологической, так и иммунологической реакции. Эта теория является значительным шагом вперед в области изучения проблемы иммунитета.

А. М. Безредка создал учение о местном иммунитете. Им было установлено, что при кожной или внутрикожной иммунизации животных против сибирской язвы они приобретают прочную невосприимчивость к вирулентной культуре бацилл сибирской язвы, не вырабатывая специфических антител. А. М. Безредка считал сибирскую язву местной инфекцией. Исходя из этого положения, он полагал, что если чувствительные к возбудителю клетки десенсибилизировать вакциной, то они не в состоянии вступить в взаимоотношения с возбудителем или его токсином. По теории Безредки, местная иммунизация приводит к невосприимчивости всего организма. Он также допускал, что аналогичный механизм невосприимчивости формируется и против кишечных, стафилококковых и стрептококковых инфекций, так как возбудители этих заболеваний характеризуются ярко выраженной органотропностью. А. М. Безредка разработал метод лечения гнойных поражений фильтратами стафилококков или стрептококков (антивирусами), применение которых, по его мнению, блокирует чувствительные клетки кожи и делает их устойчивыми к гнойным микробам и токсинам. Для иммунизации людей против кишечных инфекций он предложил метод пероральной иммунизации. Однако в дальнейших исследованиях было установлено, что местного иммунитета как автономной системы защиты организма не существует. Иммунитет обусловлен комплексом защитных реакций всего организма и его систем.

Большое значение имеют в раскрытии сложных механизмов иммунитета теории об относительно динамическом постоянстве внутренней среды: ведущей роли центральной нервной системы (И. М. Сеченов, И. П. Павлов и др.), доминанты (А. А. Ухтомский), ведущей роли вегетативной нервной системы (Л. А. Орбели, У. Кеннон и др.), гипоталамо-надпочечниковых взаимоотношений (Г. Селье), интегрирующей роли отдельных функциональных систем (П. К. Анохин), интегрирующей роли гипоталамуса (Ф. Гриффитс и др.), барьерных функций (Л. С. Штерн).

РЕАКЦИИ ИММУНИТЕТА И ИХ ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Взаимодействие между антигеном и антителом происходит по типу коллоидных и химических реакций, оно характеризуется специфичностью. Молекулы антигена и антитела соединяются своими концевыми группами, в результате образуются прочные комплексы; иногда эти соединения обратимы.

Взаимоотношение антител и антигенов П. Эрлих сводил к обычным химическим реакциям, как взаимодействие кислоты (НСl) и основания (NaOH). Однако это положение было опровергнуто Ж. Данишем, который доказал, что токсичность смеси меняется в зависимости от того, каким образом добавляется токсин. Если эквивалентное количество токсина добавляется к антитоксину сразу полностью, смесь получается нетоксичная, но если дробно, отдельными порциями, то смесь обычно бывает токсичной, так как все количество антитоксина расходуется на нейтрализацию первых порций токсина, а последующие порции остаются свободными, необезвреженными. Количественные соотношения между антигеном и антителом, по мнению С. Аррениуса и Т. Мадсена, регулируются по закону действия масс, когда произведения концентраций антигена (А) и антитела (В), остающихся в свободном, несвязанном состоянии, находятся в определенном постоянном отношении к концентрации образующегося соединения

$$\frac{A \times B}{AB} = K.$$

Согласно этой теории, антиген и антитело взаимодействуют между собой как слабое основание (аммиак) и слабая кислота (борная кислота). Соединение между ними происходит неполно, вследствие чего аммиак и кислота всегда находятся в свободном состоянии в значительном количестве.

Взаимодействие между антигеном и антителом, по Ж. Борде, протекает по типу коллоидных реакций. Все иммунологические реакции между коллоидными веществами антигенов и антител имеют адсорбционный характер.

Ш. Николь, стремясь примирить коллоидно-физическую и химическую точки зрения на природу иммунной реакции, рассматривал механизм соединения антитела с антигеном в двух возможных вариантах. Если антитело и антиген взяты в оптимальных пропорциях, то реакция между ними происходит в силу их родства, когда же имеется избыток одного из ингредиентов, то на первый план выступает взаимодействие их поверхностей, и тогда реакция приобретает адсорбционный характер.

И. И. Остромысленский полагал, что соединение токсина с антитоксином происходит в две фазы: адсорбционную и химическую. Вторая фаза характеризуется образованием неядовитого солеобразного соединения токсина с антитоксином, затем это соединение под влиянием окислительных процессов в крови расщепляется с образованием антитоксических веществ.

По Л. Полингу, антитела имеют двухвалентное строение, т. е. содержат две специфические полярные группы, обуславливающие соединение с антигеном (рис. 65). При избытке антигена или антитела образуются рыхлые комплексы и реакции не наступает (рис. 66). Наряду с двухвалентными (полными) имеются одновалентные (неполные) антитела (см. стр. 183).

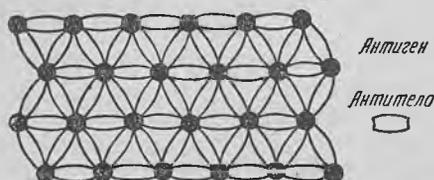


Рис. 65. Оптимальное соотношение антигена и антитела.

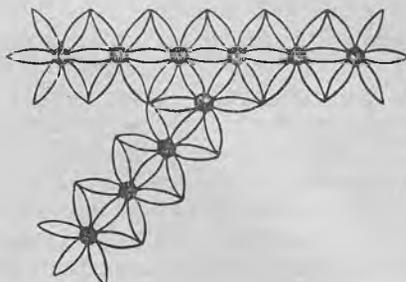


Рис. 66. Строение комплекса антиген — антитело при избытке содержания антитела.

Одна молекула антитела глобулина, по мнению Дж. Меррека, соединится с несколькими молекулами антигена. Образование агрегатов антиген—антитело возникает при соединении специфических активных полярных групп (рис. 67).

Химические теории взаимодействия антигена и антитела, предложенные Дж. Мерреком, Л. Полингом, М. Гельдербергером, С. Гукером и У. Бойдом, получили название теории «решетки», поскольку допускается многовалентность антигена и антитела, которые образуют при взаимодействии своеобразные соединения в виде «решетки», «каркаса», состоящих из чередующихся антигенов и антител.

При глубоком исследовании соединений антиген — антитело оказалось, что в них преобладают антитела. Так, например, с помощью электронной микроскопии выявлены новые данные, свидетельствующие о том, что антитела обволакивают определенным слоем антигены (бактерии и вирусы). Далее было выяснено, что специфический комплекс, состоящий из антигена и антитела, обладает способностью усиленно адсорбировать неспецифические белки сыворотки. Одним из таких хорошо установленных видов реакций является адсорбция компонента комплексом антиген — антитело.

Специфичность антитела связана, вероятно, с определенной химической группой, электронное поле которой известным образом соответствует электронной характеристике антигена.

Все серологические реакции, обусловленные взаимодействием антигена и антитела, протекают в две фазы. Первая (химическая) фаза является специфической и характеризуется соединением соответствующих групп антигена и антитела. Вторая фаза неспецифическая и представляет собой коллоидную реакцию. Серологическая реакция только тогда становится защитной, если она сопровождается проявлением специфической и неспецифической фазы.

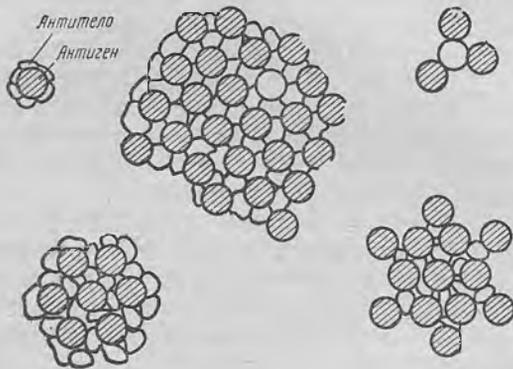


Рис. 67. Различные количественные взаимоотношения между молекулами антигена и антитела.

Антиген, соединенный с антителом и окутанный сывороточным белком, в частности комплементом, 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 много вопросов остаются еще неразрешенными и целый ряд положений носит гипотетический характер.

АНТИТОКСИНЫ И РЕАКЦИЯ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ ТОКСИНА АНТИТОКСИНОМ

Антитоксины — антитела, обладающие способностью взаимодействовать с соответствующими токсинами и нейтрализовать их.

Как уже было указано (см. стр. 134), некоторые микроорганизмы обладают способностью вырабатывать экзотоксины.

Для реакции нейтрализации токсина антитоксином требуются определенные условия — количественные соотношения, необходимое время взаимодействия и оптимальная температура. В основе нейтрализации токсина антитоксином лежит физико-химическая реакция. Внешнее проявление соединения токсина с антитоксином 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 АЕ — антитоксическая единица (нем. *antitoxische Einheit*). АЕ — это такая доза антитоксической сыворотки, которая способна нейтрализовать определенное количество D_{1m} токсина.

Реакция происходит между токсином и антитоксином по типу сложных соотношений, вычисляемых по специальным уравнениям адсорбционных изотерм. Опытами доказано, что в процессе обезвреживания токсина принимают участие свободные аминокислоты токсинов, их связывание сопровождается утратой токсичности.

Лечебное действие антитоксических сывороток зависит не только от их крепости, количества АЕ в 1 мл, но и avidности («жадности») — быстроты, полноты и прочности соединения между токсином и антитоксином.

Одни авторы считают, что avidитет связан с определенным индивидуальным физико-химическим состоянием коллоидов сывороток, не зависящим от титра антител; другие полагают, что avidность находится в зависимости от качества глобулинов сывороток; третьи связывают слабую avidность с низким качеством антигена (токсин, анатоксин), применяемого для гипериммунизации животных. Антигены с деформированными молекулами вызывают выработку антител со слабой avidностью.

Методы получения и титрования сывороток. Антитоксические сыворотки получают путем гипериммунизации животных (лошадей). После окончания полного курса иммунизации в крови животных накапливается большое количество антитоксинов, затем производят частичное или полное кровопускание, кровь собирают в бутылки, в которых она свертывается и над сгустком отделяется прозрачная желтоватая 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 АЕ 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. Титрование, например, антитоксической противодифтерийной сыворотки производят по Эрлиху и Ремеру на животных (in vivo) и методом флокуляции (in vitro) по Рамону.

Для титрования антитоксина методом флокуляции используют Lf токсина (Limes flocculationis — количество токсина, которое с 1 АЕ обуславливает самую быструю флокуляцию). Пробирки помещают в водяную баню при 45° (табл. 12).

Из табл. 12 видно, что флокуляция наступила через 10 минут в пятой пробирке, в которой находилось 0,05 мл сыворотки. Эта доза оказалась способной нейтрализовать 60 Lf антигенных единиц токсина, следовательно в 1 мл сыворотки содержится $\frac{60}{0,05} = 1200$ АЕ.

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 токсигенности дифтерийных (стрептококковых, стафилококковых) культур на плотных питательных средах. Он основан на взаимодействии антитоксической сыворотки и токсина, продуцируемого дифтерийными бактериями в процессе роста. Для этой цели стерильную полоску фильтровальной бумаги, смоченную антитоксической противодифтерийной сывороткой, 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 антитоксином. Образующийся преципитат можно наблюдать в виде нежных стрел-усиков по обе стороны от штриха культуры (см. стр. 327, рис. 114).

Существует несколько модификаций этого метода. Он может быть воспроизведен и в жидкой питательной среде.

Антитоксические сыворотки в определенном количестве АЕ применяют с лечебной и профилактической целями при столбняке, ботулизме, газовой анаэробной инфекции, дифтерии, при укусе змей.

Очищенные сыворотки обладают лучшими лечебными и профилактическими свойствами и почти не вызывают сывороточной болезни.

Для выявления наличия антитоксина в сыворотке крови людей используют специальные методы, с помощью которых устанавливают степень напряженности антитоксического иммунитета. Так, например, для определения состояния восприимчивости к дифтерии ставят реакцию Шика. Сущность этой реакции заключается в том, что при внутрикожном введении определенной дозы токсина у иммунных лиц воспалительная реакция отсутствует, в то время как у восприимчивых людей через 1—2 суток появляется покраснение, припухлость и болезненность на месте введения токсина. Следовательно, в первом случае говорят об отрицательной реакции, свидетельствующей о наличии определенной концентрации антитоксина в крови, во

Таблица 12

Схема титрования антитоксина методом флокуляции

сыворотки	Доза в мл		Время флокуляции в минутах
	токсина, содержащего 30 Lf в 1 мл		
0,01	2,0	60	—
0,02	2,0	60	—
0,03	2,0	60	30
0,04	2,0	60	20
0,05	2,0	60	10+
0,06	2,0	60	15
0,07	2,0	60	19
0,08	2,0	60	25
0,09	2,0	60	40
0,1	2,0	60	45

втором случае реакция является положительной, так как в крови таких людей нет достаточного количества антитоксина, чтобы нейтрализовать введенный внутрикожно дифтерийный токсин (методика постановки реакций Шика изложена на стр. 326).

ПРЕЦИПИТИНЫ И РЕАКЦИЯ ПРЕЦИПИТАЦИИ

Преципитинами называются антитела, вызывающие при взаимодействии со специфическим антигеном образование мелкого осадка (преципитата).

Реакция преципитации представляет собой специфическое взаимодействие антигена (преципитиногена) и антитела (преципитина) в присутствии электролита (0,85% раствор NaCl) с образованием осадка (рис. 68) или преципитата.

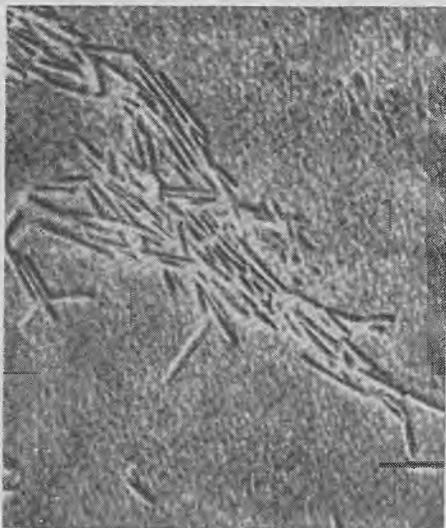


Рис. 68. Молекулы мозаичной болезни табака, осажденные антителами.

В 1897 г. Р. Краус доказал, что прозрачный фильтрат бульонной культуры чумной бактерии мутнел при смешении с противочумной сывороткой с последующим выпадением хлопьев на дно пробирки. Аналогичное явление наблюдалось при взаимодействии фильтратов холерных и тифозных культур с соответствующими сыворотками. Р. Краус назвал эту реакцию преципитиновой, а обуславливающее ее антитело — преципитином.

После инъекции кроликам сывороточного белка угря, как установил Ф. Я. Чистович в 1899 г. в лаборатории И. И. Мечникова, у них в крови возникают антитела (преципитины), которые при взаимодействии с сывороточным белком угря образуют выпадение осадка.

Реакция преципитации наиболее четко получается при наложении прозрачного фильтрата (раствора антигена) на прозрачную преципитирующую сыворотку; на границе соприкосновения реагирующих ингредиентов сравнительно быстро появляется серовато-белого цвета кольцо (рис. 69, а).

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.

Преципитиногены при парентеральном их введении вызывают в организме образование специфических 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 белкового происхождения (мясо, рыба, молоко), фильтраты культур микробов или тканей, пораженных ими.

Преципитиногены возбудителей сибирской язвы, чумы, туляремии термостойчивы. Некоторые преципитиногены выдерживают нагревание до 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: полушубков, меховых воротников, кисточек для бритья и других изделий. Эту реакцию называют *р е а к ц и е й т е р м о п р е ц и п и т а ц и и*, так как экстракт, подлежащий исследованию, предварительно кипятят, затем фильтруют до прозрачного состояния и наслаивают на преципитирующую сибиреязвенную сыворотку.

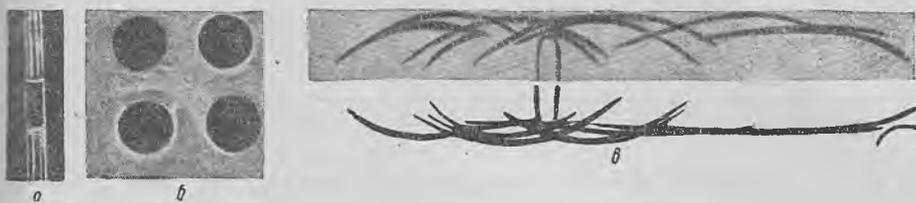


Рис. 69. Реакция преципитации.

а — реакция преципитации в пробирке; *б* — преципитация в агаре; *в* — иммуноэлектрофорез нормальной (внизу) и патологической (вверху) сыворотки.

Реакцию термореципитации (*к о л ь ц е п р е ц и п и т а ц и и*) 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 частиц 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 наслаения растворов антигена в толще такого агара 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. 69, б). В настоящее время существует несколько его модификаций.

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 образует-

ся преципитат, по локализации которого судят о природе антигена, если известно происхождение антитела, и наоборот.

Реакция преципитации вошла в основу метода иммуноэлектрофореза, предложенного П. Грабаром и К. Уильямсом. Вначале разделяют антиген в электрическом поле с последующим проявлением 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. 69, в). Методика постановки реакций преципитации дана 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 в виде хлопьев или зерен (рис. 70). Это явление получило название агглютинации. Реакция агглютинации имеет место и при смешении с соответствующими иммунными сыворотками эритроцитов, дрожжей и других клеток.

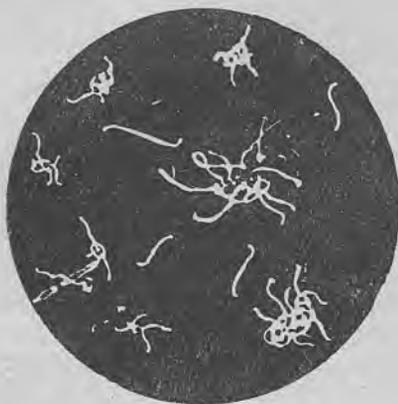


Рис. 70. Реакция агглютинации (образование «паучков»).

Она была описана А. Шарреном, Г. Роже (1889), В. И. Исаевым и В. И. Ивановым (1894), а в 1896 г. подробно исследована М. Грубером и Х. Дерхемом. В том же году Ф. Видадь сообщил, что сыворотки брюшнотифозных больных обладают способностью специфически склеивать (агглютинировать) тифозных бактерий. В дальнейшем было установлено, что при целом ряде инфекционных заболеваний в крови больных образуются антитела (агглютинины), обладающие способностью склеивать соответствующих возбудителей инфекционных болезней.

Реакция агглютинации, так же как и реакция флокуляции и преципитации, подчинена физико-химическим закономерностям взаимоотношений коллоидных систем. В реакции агглютинации участвуют антитело (агглютинин) и антиген (агглютиноген), взаимодействие их происходит в определенных количественных соотношениях и в присутствии электролита (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 — продукты расщепления микробных тел — очень мелкие частицы растворенного антигена, требующие для полного взаимодействия большого количества антител.

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. Бак-

терии, 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:

Виды бактерий	А	В	С
Антигены (агглютиногены)	авс	вcd	cde
Антитела (агглютинины)	$a_1v_1c_1$	$v_1c_1d_1$	$c_1d_1e_1$

Как видно из схемы, сыворотка, полученная против микроба А, хорошо агглютинирует микроб А, так как агглютинины $a_1v_1c_1$ полностью соответствуют агглютиногенам авс; эта же сыворотка агглютинирует микроб В (в несколько меньшей степени) вследствие гомологичности v_1c_1 -агглютининов и вс-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.

Таким образом, при иммунизации животного одним видом микроба могут возникать 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 Каstellани). Она 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.

Например, агглютинирующая сыворотка вызывает склеивание бактерий А и В; нужно установить, являются ли эти агглютинины результатом антигенного действия микробов А и В или один из них групповой. Для этой цели к агглютинирующей сыворотке добавляют микроб А, который будет агглютинироваться с соответствующими антителами, затем эту сыворотку, обработанную микробом А, фильтруют и с фильтратом этой сыворотки ставят реакцию агглютинации с микробом В. Если образование агглютининов было обусловлено действием антигена А, то реакция агглютинации с микробом В не наступит. Если этот опыт проделать сначала с микробом В, то он извлечет агглютинины к самому себе, но после истощения останутся агглютинины к микробу А. Следовательно, в данном случае агглютинины к микробу В являются групповыми. Если же агглютинация произошла и после истощения сыворотки одним из микробов А или В, то нужно считать, что агглютинины были выработаны под влиянием обоих антигенов.

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 моноресепторными. Они позволяют более точно устанавливать видовую или типовую принадлежность возбудителя салмонеллезов 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. 71), соматические агглютинины образуют сравнительно медленно конгломераты бактерий в виде мелких зерен (рис. 72). 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.

Рядом наблюдений и исследований было установлено, что некоторые микробы из группы нормальной микрофлоры кишечника под влиянием возбудителя болезни приобретают свойства агглютинироваться сыворотками больных. Так, например, при дизентерии кишечная палочка иногда агглютинируется дизентерийной сывороткой. Это свойство многих микробов, не являющихся возбудителями, агглютинироваться сывороткой больного, от которого они были выделены, было названо парагглютинацией, а причина ее появления — параммуниетом.

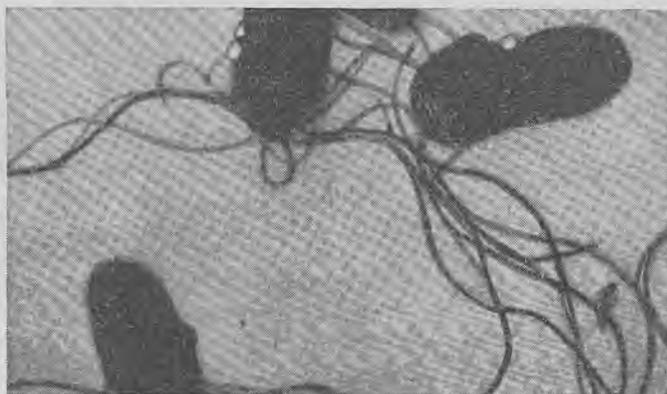


Рис. 71. Жгутиковая агглютинация тифозных бактерий в электронном микроскопе.

Явление парагглютинации происходит вследствие изменчивости микробов и в первую очередь их антигенной структуры. Под влиянием более активных в антигенном отношении микробов сочлены микробных ассоциаций приобретают общие антигенные признаки. Механизм этого процесса, как полагают, заключается в том, что дезоксирибонуклеиновая кислота

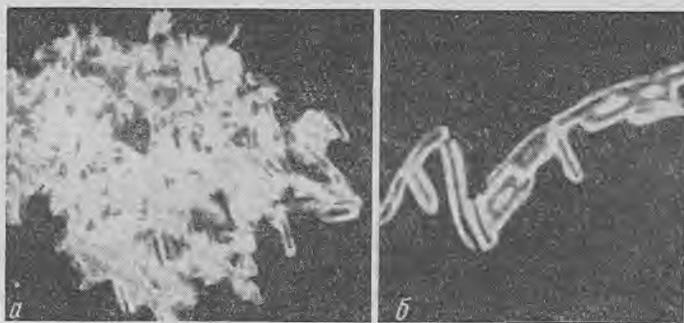


Рис. 72. Соматическая агглютинация в темном поле.
а — полная; б — ранняя.

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 могут быть 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 проявления специфической реакции агглютинации зависит от концентрации соли (электролита), концентрации сыворотки, густоты взвеси бактерий, рН, влияния температуры, встряхивания, перемешивания и т. д.

Особое значение в практических мероприятиях имеют отрицательные зоны агглютинации, зависящие от концентрации агглютининов. 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.

Реакцию агглютинации широко применяют в практике серологической диагностики брюшного тифа, паратифов А и В (реакция Видала), бруцеллеза (реакция Райта), сыпного тифа (реакция сриккетсиями Провачека), туляремии, лептоспирозов и других заболеваний, когда с помощью известных микробов (диагностикумов) определяют в сыворотках больных соответствующие агглютинины.

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 заболеваний 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 сыпного тифа, туберкулеза (реакция Миддлбрука—Дюбо) и др.

Непрямую агглютинацию (реакция Бойдена) используют для выявления антител к антигенам, не имеющим корпускулярной структуры (белковые комплексы). Для этой цели эритроциты предварительно обрабатывают слабым раствором (1:20 000—1:80 000) таниновой кислоты в течение 10 минут при 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 разведениях.

Для получения быстрого ответа в качестве ориентировочных методов в ряде случаев используют ускоренные реакции агглютинации: реакцию Нобля для распознавания сыпного и брюшного тифа, 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.

Выявлены неполные (одновалентные) или блокирующие антитела, которые фиксируются антигенами, но не вызывают их агломерации. В отличие от обычных (полных) антител они оказались более устойчивыми к нагреванию, давлению, химическим веществам, значительно легче проникают через плаценту. К ним относятся резус-агглютинины¹, реагены аллергических больных, непреципитирующие термолабильные антитела, а также у больных системной волчанкой, инфекционными полиартритами и коллагеновыми заболеваниями. Наибольший интерес представляют агглютинины к резус-антигенам эритроцитов детей, страдающих гемолитической болезнью, которая является результатом наличия в эритроцитах резус-фактора, унаследованного от отца. Проникая 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) агглютининов, которые в солевой и коллоидной среде могут вызывать реакцию агглютинации

¹ В эритроцитах обезьян вида *Macacus rhesus* был обнаружен антиген, имеющийся в эритроцитах людей. Отсюда название «резус-фактор».

эритроцитов, содержащих определенный антиген, и 2) неполных (одновалентных глотининов, тормозящих агглютинацию), которые в солевом растворе не вызывают реакции агглютинации. Для выявления неполных антител применяют специальные методы, в частности реакцию Кумбса используют в целях обнаружения неполных агглютининов у резусотрицательных матерей. Для выявления фиксации агглютининов эритроцитами больного добавляют антиглобулиновую сыворотку, обладающую способностью в солевом растворе вызывать выраженную агглютинацию сенсibilизированных неполными агглютинидами эритроцитов. Молекула антиглобулина соединяет две молекулы неполных агглютининов, фиксированных на двух различных эритроцитах, благодаря чему и происходит реакция агглютинации.

Для получения агглютинирующих сывороток животных (кроликов и др.) иммунизируют по определенной схеме с учетом дозы и интервалов взвесью свежеполученных бактерий определенного вида или типа. По окончании иммунизации у животных берут кровь, получают сыворотку, затем ее инактивируют, консервируют и титруют. Титром агглютинирующей сыворотки называют то наименьшее ее количество или наибольшее разведение, которое вызывает хорошо выраженную реакцию агглютинации. На этикетках ампул выпускаемых сывороток титры представляют дробью, указывающей максимальное их разведение (1:3200, 1:6400, 1:12 800, 1:25 600 и т. д.), при котором они обуславливают агглютинацию соответствующего антигена (агглютиногена). Агглютинирующие сыворотки выпускают в виде неадсорбированных и адсорбированных, поливалентных, видоспецифических и типоспецифических.

ЛИЗИНЫ И РЕАКЦИЯ ЛИЗИСА

Лизинами называют специфические антитела, вызывающие растворение бактерий, клеток растений и животных.

Под влиянием антител и вещества нормальной сыворотки — комплемента — происходит растворение микробных тел (б а к т е р и о л и з) или бактерицидное действие, сопровождающееся умерщвлением микробов без заметных морфологических их изменений.

В 1884 г. В. В. Громан установил бактерицидное действие нормальной сыворотки на микробы сибирской язвы. В. И. Исаев и Р. Пфейффер выявили в крови иммунных животных антитела (б а к т е р и о л и з и н ы), растворяющие бактерии.

Феномен Исаева — Пфейффера можно воспроизвести на морских свинках, активно или пассивно иммунизированных против холеры. При введении культуры холерных вибрионов в брюшную полость иммунизированной морской свинки они очень быстро теряют свою подвижность, разбухают, становятся шаровидными, затем зернистыми и, наконец, полностью исчезают, растворяются (рис. 73). То же самое наблюдается при одновременном введении морской свинке живых холерных вибрионов и противохолерной сыворотки.

И. И. Мечников и Ж. Борде установили, что бактериолиз можно наблюдать и вне организма путем добавления к взвеси бактерий свежей иммунной сыворотки. Дальнейшими исследованиями было выявлено, что бактериолиз зависит не только от антитела, появляющегося под влиянием иммунизации, но и от термолabileного вещества (к о м п л е м е н т а), находящегося во всякой свежей сыворотке и разрушающегося нагреванием при 56° в течение получаса.

Таким образом, лизис бактерий происходит при участии двух ингредиентов: специфического антитела, содержащегося в иммунной сыворотке, и неспецифического вещества любой нормальной или иммунной сыворотки — комплемента.

Антитело, которое вместе с комплементом вызывает лизис бактерий, Ж. Борде назвал сенсibilизатором, а П. Эрлих — амбоцептором. Его обычно называют л и з и н о м — бактериолизином, гемолизином и т. д.

Лизины обладают способностью растворять бактерии, трепонемы, лептоспиры, а также глубоко нарушать структуру эритроцитов, лейкоцитов и других клеток. Они характеризуются всеми основными свойствами антител, с той только разницей, что действуют на антиген обязательно в присутствии комплемента.

Комплемент представляет собой белковое вещество, состоящее из смеси глобулинов и мукопротеина; происхождение его такое же, как и других глобулинов организма. Э. Эккер предполагает, что комплемент имеет сходство с некоторыми гидролитическими ферментами и содержит в своем составе сульфгидрильную группу.

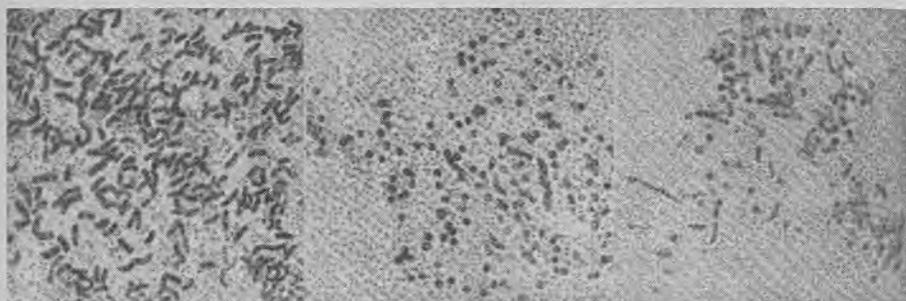


Рис. 73. Последовательные фазы лизиса холерных вибрионов.

В настоящее время установлено, что комплемент состоит из нескольких фракций: С'1, С'2, С'3, С'4, С'5, С'6. Фракция С'1 является эйглобулином, С'2 и С'4 относятся к мукоэйглобулинам, причем фракция С'2 термолабильна, С'4 относительно термоустойчива. Фракция С'3 под влиянием зимозана инактивируется при 37° и лишает сыворотку комплемент-связывающих свойств.

Комплемент очень чувствителен к нагреванию, разрушается при 56° в течение получаса, а также при длительном хранении, продолжительном встряхивании, от действия ультрафиолетовых лучей, химических веществ. Комплемент 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) производят 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 стромой нарушается, гемоглобин легко проникает из эритроцитов в окружающую жидкость и она окрашивается в розовый цвет. Нагревание иммунной сыворотки при 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 комплемент, 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 составной части для постановки реакции связывания комплемента.

РЕАКЦИЯ СВЯЗЫВАНИЯ КОМПЛЕМЕНТА

Специфическое взаимодействие антитела и антигена сопровождается адсорбцией комплемента. Ввиду того что процесс адсорбции комплемента комплексом 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 помощью которой выявляют связывание комплемента.

В реакции связывания комплемента используют две системы: антиген+антитело+комплемент (первая система), взвесь эритроцитов+гемолитическая сыворотка (вторая система). Обе системы порознь помещают в термостат на полчаса. Затем их смешивают, сливают в одну пробирку и смесь ставят снова в термостат на 30—60 минут. Если реакция связывания комплемента оказалась положительной, т. е. комплемент полностью связался с комплексом (антиген+антитело) первой системы, вторая система (эритроциты+гемолитическая сыворотка) не изменится, так как для нее не осталось комплемента (рис. 74, а). Через сутки эритроциты оседают на дно, и жидкость над осадком выглядит прозрачной, бесцветной. При отрицательной реакции комплемент не свяжется с комплексом первой системы (рис. 74, б), а жидкость становится красной (лаковой) без осадка эритроцитов.

Реакция связывания комплемента обладает высокой специфичностью и выраженной чувствительностью.

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 комплемента 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 антитоксином, преципитации, агглютинации, опсонизации).

Реакцию связывания комплемента применяют для диагностики сапа, сифилиса (реакция Вассермана) и др. За последние годы ее с успехом используют для распознавания сыпного тифа, Ку-лихорадки и других риккетсиозов, а также многих вирусных заболеваний. Разработаны модификации реакции связывания комплемента, используемые для определения как антител, так и антигенов в крови больных.

ОПСОНИНЫ И РЕАКЦИЯ ОПСОНИЗАЦИИ

Опсонинами называют антитела нормальных и иммунных сывороток, изменяющие микроорганизмы и подготавливающие их к более интенсивному фагоцитированию. Под влиянием опсонинов происходит изменение свойств поверхности микробных и других антигенов, в частности их электрического потенциала, вследствие чего они легко подвергаются фагоцитозу.

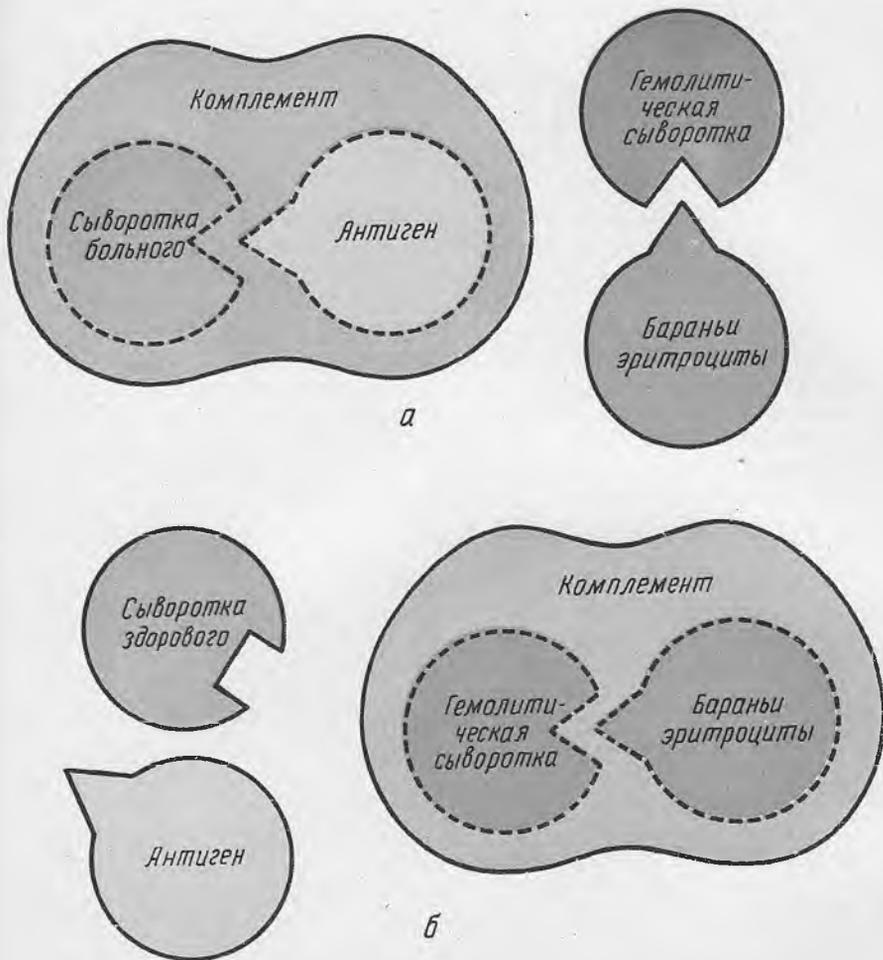


Рис. 74. Схема реакции связывания комплемента.
 а — положительная; б — отрицательная.

И. И. Мечников и Ж. Борде заметили, что фагоцитарная активность лейкоцитов проявляется лучше в присутствии иммунной сыворотки, чем нормальной. Они объясняли это явление специфическими веществами («стимулинами»), находящимися в иммунных сыворотках.

А. Райт, С. Дуглас, И. Г. Савченко и др. доказали наличие в иммунных сыворотках веществ, стимулирующих фагоцитоз. Эти вещества были названы А. Райтом опсоинами (от греч. *opsōn* — пища). Опсоины при нагревании при 56° в течение 30 минут инактивируются, так как в своем составе содержат комплемент.

Ф. Нейфельд и В. Римпау выявили в иммунных сыворотках термостабильные вещества, не содержащие комплемент, и назвали их тропинами (б а к т е р и о т р о п и н а м и).

Опсоины и бактериотропины обуславливают специфическую сенсibilизацию, повышенную чувствительность бактерий к фагоцитозу.

Ф. Нейфельд, И. Г. Савченко и др. установили, что термолабильная фракция ничем не отличается от комплемента; основным опсонизирующим действием обладает термостабильная фракция, несущая функции антитела, усиливающего фагоцитоз. Комплемент усиливает действие бактериотропинов.

Таким образом, механизм фагоцитоза сходен с бактериолизом; общим для обоих процессов является специфическая сенсibilизация бактерий антителами, подготовляющая их к лизису вне клетки (бактериолизу) или внутри клетки (фагоцитозу).

Степень активности опсоинов принято выражать опсоиническим индексом, который представляет собой отношение фагоцитарного показателя иммунной сыворотки к фагоцитарному показателю нормальной сыворотки. Фагоцитарным показателем называется частное от деления числа микробов, поглощенных 100 фагоцитами, на число фагоцитов. Вычисление опсоно-фагоцитарного показателя производится по специальной формуле, дающей более точный результат. Показатель опсоинического индекса должен быть больше 1.

$$\text{Опсоинический индекс} = \frac{\text{фагоцитарный показатель иммунной сыворотки}}{\text{фагоцитарный показатель нормальной сыворотки}} > 1.$$

Опсоно-фагоцитарную реакцию используют в качестве дополнительного метода в практике лабораторной диагностики некоторых инфекционных болезней (гонорея, бруцеллез и др.). В клиниках инфекционных болезней применяют различные модификации опсоно-фагоцитарной реакции.

Таким образом, все серологические реакции подразделяют на две группы — простые и сложные. К простым относят прямые (реакции нейтрализации, преципитации, агглютинации) и непрямые (реакция торможения реактгглютинации). 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 реактгглютинации 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 даны в специальной части микробиологии.

АЛЛЕРГИЯ И АНАФИЛАКСИЯ

Измененную реактивность организма под влиянием действия патогенных микробов, токсинов, лечебных препаратов и других веществ К. Пирке назвал **аллергией** (греч. *allos* — другой, *ergon* — действие).

Аллергия — измененная реактивность организма, которая проявляется в нарушении обычного течения общих или местных реакций, чаще при повторном поступлении в организм веществ, называемых аллергенами. Реакции эти могут быть повышены по сравнению с нормой, т. е. усилены и ускорены, — **гиперергия**, или понижены, т. е. ослаблены и замедлены, — **гиперергия**, или могут совсем отсутствовать — **анергия**, например при абсолютном иммунитете.

АНАФИЛАКСИЯ

Аллергия проявляется в виде различных форм измененной реактивности организма. Одной из них является анафилаксия (греч. *ана* — против, *filaxis* — защита) — состояние повышенной чувствительности организма, вызванное повторным введением чужеродных белков (сывороток, антибиотиков и др.).

В 1839 г. Ф. Мажанди получил повышенную чувствительность у кроликов, которые погибали от третьей инъекции яичного белка, совершенно безвредного при первичном введении. Аналогичные явления были описаны в 1894 г. С. Флекснером: в его опытах животные погибали от вторичного введения собачьей сыворотки. В 1888 г. Ш. Рише и Г. Герикур отметили, что при повторных инъекциях собакам сыворотки угря животные не только не приобретают устойчивости к ней, а, наоборот, становятся весьма чувствительными и гибнут.

В 1902 г. Ш. Рише и П. Портье установили повышенную чувствительность собак к повторным (через 11—12 дней после первой инъекции) введениям экстрактов из щупальцев актиний. Это состояние повышенной чувствительности к повторному введению белка Ш. Рише назвал анафилаксией.

В 1902 г. Т. Смит легко воспроизводил анафилактический шок на морских свинках от введения им лошадиной сыворотки.

Дальнейшие исследования по изучению механизмов измененной реактивности организма были произведены Г. П. Сахаровым, А. М. Безредкой, М. Розенау и др.

Первую дозу антигена (белка), вызывающего повышенную чувствительность, называют **сенситбилизирующей** (франц. *sensibiliser* — делать чувствительным); вторая доза, от введения которой развивается **анафилактический шок**, получила название **разрешающей**. Сенситбилизирующую дозу вводят животным подкожно, внутривенно, внутривенно, внутрисердечно, разрешающую — внутривенно или внутрисердечно и в большей дозе, чем сенситбилизирующую.

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, отмечаются непроизвольное выделение мочи и кала, чихание, резкая одышка, тонические и клонические судороги, дыхание становится замедленным и затрудненным. Через 5—10 минут смерть животного происходит от асфиксии при явлениях падения температуры, уменьшения коагулябельности и понижения свертываемости крови. На вскрытии обнаруживают эмфизему легких вследствие спазма мышц бронхов, несвертываемость крови, гиперемии и кровоизлияния в слизистой оболочке желудка, кишечника и других органах.

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 кровообращения, падением кровяного давления в большом круге кровообращения, замедлением деятельности сердца и резким расширением правого желудочка. Смерть наступает от остановки дыхания и падения кровяного давления.

У человека наблюдаются 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 нервной системы, симпатической, парасимпатической и др. В некоторых случаях анафилактический шок заканчивается смертью.

В механизме анафилаксии определенную роль играет реакция антигена с антителом в тканях. Соединение антигена с антителом, фиксированным в клетках, вызывает раздражение клетки и развитие патологического процесса в тканях, в результате чего появляется сокращение гладкой мускулатуры.

Аллергические процессы вообще и анафилаксия в особенности сопровождаются нарушением тканевого дыхания и представляют собой весьма сложный процесс, развивающийся в сенсибилизированном 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 (бактерий, токсинов, антибиотиков и т. д.).

Анафилаксию можно воспроизвести у сенсибилизированных животных и на отдельных изолированных органах (реакция Шульц—Дэйля), содержащих гладкую мускулатуру (матка, отрезки кишечника и др.).

Пассивная анафилаксия. Повышенную чувствительность можно вызвать у нормальных морских свинок пассивным путем, т. е. инъекцией им иммунной сыворотки сенсibilизированных животных. Состояние сенсibilизации у них появляется не сразу, а через 24 часа после подкожного введения, через 12 часов после внутрибрюшинного и через 4 часа после внутривенного; повышенная чувствительность сохраняется у свинок от 3—4 недель до 2 месяцев.

Десенсibilизация (антианафилаксия). Если разрешающая доза вызывает анафилактогенный шок, то животное утрачивает повышенную чувствительность к этому антигену, десенсibilизируется на 2—3 недели, затем снова становится чувствительным, иногда в еще большей степени. Десенсibilизация наступает и после перенесенного анафилактогенного шока. А. М. Безредка предложил специфический, простой и весьма эффективный метод десенсibilизации путем дробного введения антигена (сыворотки).

Этот метод широко используется в практической медицине. При серотерапии для десенсibilизации организма в обязательном порядке вначале вводят 0,5—1 мл сыворотки, а через 1—2 часа — полную дозу. В целях предупреждения анафилактогенного шока в настоящее время применяют метод дробного введения сыворотки. Вначале вводят подкожно 0,1 мл сыворотки, через 30 минут еще 0,2 мл, а через 1 час впрыскивают внутримышечно остальную дозу, предназначенную больному.

Анафилактогенный шок можно предупредить неспецифическими средствами: введением разрешающей дозы сыворотки под эфирным наркозом, а также действием хлоралгидрата, алкоголя; десенсibilизирующими свойствами обладают димедрол, дипразин (пипольфен), атропин, эфир, хлороформ, уретан, новокаин, желчнокислые соли, сапонин, гирудин, гипосульфит 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. Анафилактогенный же шок может быть вызван неполноценными антигенами (соответствующими гаптенами).

Механизм анафилаксии. Многие рассматривают анафилаксию как следствие взаимодействия антигена с антителом, сопровождающегося образованием ядовитых веществ. По Э. Фридбергеру, предварительная сенсibilизация организма приводит к образованию антитела (анафилактогена), последующее введение разрешающей дозы антигена (анафилактогена) вызывает образование комплекса (анафилактин + анафилактоген); под влиянием комплекса этот комплекс изменяется, образуется ядовитое вещество — анафилактоксин. Однако такое объяснение не может полностью вскрыть сущность сложного механизма анафилаксии.

Ж. Борде считал, что анафилактогенный шок возникает в результате образования «серотоксина». Он установил, что если сыворотку обработать взвесью агара, то она становится слегка опалесцирующей и вызывает картину шока, сходного с анафилактогенным.

Многими исследователями было отмечено, что во время анафилактогенного шока в крови животных происходит изменение коллоидного состояния белков сыворотки, образуются грубозернистые частицы белка, которые вызывают эмболию или обуславливают раздражение нервных окончаний в интимах сосудов.

Дальнейшими исследованиями выяснено, что анафилактогенный шок может быть вызван действием гистамина, который обуславливает у морских свинок спазм бронхов, у собак — падение кровяного давления и т. д. Некоторые полагают, что причиной шока является гистамин, который образует-

при расщеплении белкового антигена. Гистаминный шок отличается от анафилактического клиническими проявлениями.

В развитии анафилактического шока была выявлена роль холина и ацетилхолина. Опытами на кроликах, морских свинках и собаках А. Д. Адо установил, что чувствительность к ацетилхолину как всего организма, так и его органов (сердце, кишечник, сосуды, скелетные мышцы) резко увеличивается при сенсibilизации. Однако нет оснований сводить механизм анафилактического шока к действию только ацетилхолина. Отмечено, что угнетение симпатической нервной системы приводит к ослаблению или полному предупреждению анафилактического шока. При анафилаксии и инфекционной аллергии из каротидного синуса, надпочечников высвобождаются медиаторы, к которым относят гистамин и ацетилхолин.

Таким образом, внешне сходные проявления анафилаксии могут быть результатом действия различных ядовитых веществ (анафилатоксина, трицитата, гистамина, ацетилхолина и др.), образующихся в ходе развития обращенной иммунологической реакции.

В течение длительного времени шел спор о том, где разыгрываются явления анафилаксии. Сторонники гуморальной точки зрения считали, что процессы, обуславливающие шок, происходят в крови. Последователи клеточной теории рассматривали анафилактический шок как результат внутриклеточных процессов.

В развитии анафилаксии большую роль играет реактивность организма. Анафилактический шок не удается воспроизвести в условиях сильной гипергии (у животных во время зимней спячки, у новорожденных животных, родившихся сильно недоразвитыми, эмбрионов). При повышенной реактивности анафилактический шок протекает более интенсивно.

СЫВОРОТОЧНАЯ БОЛЕЗНЬ

Сывороточная болезнь развивается через 8—12 дней после однократного первичного введения обычно больших доз сыворотки (от 10 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 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 антитела. В одних случаях сывороточная болезнь наступает немедленно после введения сыворотки, в других она развивается после определенного инкубационного периода в 8—12 дней. По мнению К. Пирке и Б. Шика, сывороточная болезнь второго типа происходит в результате взаимодействия образовавшихся за время инкубационного периода антител с антигеном, который еще сохранился в организме.

Сывороточная болезнь предупреждается введением выдержанных лечебных сывороток или предварительным прогреванием их при 56° в течение $\frac{1}{2}$ —1 часа, а также применением сывороток, очищенных от балластных белковых фракций. Указанные методы обработки сывороток снижают их ядовитое действие. Лечение сывороточной болезни проводится димедролом, дипразином и другими антигистаминными препаратами.

ИНФЕКЦИОННАЯ АЛЛЕРГИЯ

При многих инфекционных заболеваниях развивается повышенная чувствительность к повторному введению возбудителя или продуктов его жизнедеятельности. Такое состояние повышенной реактивности организма называется инфекционной аллергией, а вызывающие ее вещества — аллергенами.

Инфекционная аллергия развивается при туберкулезе, лепре, сифилисе, 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 подкожно. На месте введения аллергена у людей, больных, например, туляремией, бруцеллезом, образуется через 12—48 часов 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 тому назад.

* * *

Аллергические реакции в ряде случаев возникают в результате действия многих веществ, обладающих свойствами аллергенов. Аллергенами могут быть вещества промышленного значения. Длительный контакт с красителями, мылами, лаками, деревом, клеем, металлами, резиной, взрывчатыми веществами вызывает контактные дерматиты.

При употреблении в пищу земляники и клубники, а также яиц, молока, раков у некоторых лиц развивается пищевая аллергия — идиосинкразия, сопровождающаяся кожными изменениями и явлениями со стороны кишечника.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Побочное действие лекарств называют лекарственной, или медикаментозной, болезнью. Она известна давно и возникает от применения ряда препаратов (йод, мышьяк, сульфаниламиды, антибиотики и др.). Лекарственную болезнь по механизму происхождения патологических процессов подразделяют на токсические процессы, возникающие в результате действия на организм определенных химических групп препарата; аллергические реакции, появляющиеся вследствие повышенной чувствительности организма к определенным веществам; состояние дисбактериоза (см. стр. 88).

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 функций коры мозга, при экземе развивается первичный нейроваскулярный процесс в аллергически реагирующей коже.

По Г. Селье, различного рода заболевания аллергической природы с повышенной воспалительной реактивностью (ревматизм, сенная лихорадка, бронхиальная астма, аллергические кожные заболевания и др.) рассматриваются как «болезни адаптации». Они возникают в результате избыточной или недостаточной выраженности защитной адаптационной реакции и, вероятно, связаны с избыточной продукцией корой надпочечников воспалительных гормонов типа дезоксикортикостерона или альдостерона.

Параллергия или гетероаллергические феномены. Наряду со строго специфическими проявлениями аллергии, которые возникают при повторном

введении одного и того же аллергена, наблюдаются неспецифические реакции развивающиеся в сенсibilизированном организме после воздействия веществ другой природы. Такие реакции относят к состоянию параллергии или гетероаллергическому феномену. Неспецифическая аллергия может возникнуть под влиянием температуры, травмы, лучистой энергии, химических веществ и т. п. Развитие неспецифической аллергии в определенной степени объясняет причины вспышки туберкулеза и других заболеваний, сопровождающихся аллергией, под влиянием ряда факторов, не связанных с аллергенами. Весьма большое значение имеет местная сенсibilизация входных ворот инфекционным агентом при многих заболеваниях.

К гетероаллергическим реакциям принадлежат феномены Санарелли и Шварцмана.

Феномен Санарелли. При введении кролику в вену сублетальной дозы холерных вибрионов и через сутки таким же путем фильтрата культуры кишечной палочки или протеза кролик погибает в течение нескольких часов при явлениях резко выраженного холерного алгида со случиванием эпителия кишечника. Дальнейшими исследованиями было установлено, что сенсibilизированные холерным вибрионом кролики погибали от введения фильтратов бульонных культур паратифозных бактерий, стафилококков, стрептококков и др. Оказалось, что и предварительная сенсibilизация кроликов может быть подготовлена не только холерными вибрионами, но и различными другими антигенами.

Феномен Шварцмана. Если кролику ввести внутрикожно фильтрат брюшнотифозных бактерий, а через несколько часов этот же или фильтрат других бактерий в вену, то на месте внутрикожной инъекции развивается геморрагический инфильтрат. Феномен Шварцмана, как и феномен Санарелли, не обладает строгой специфичностью и может быть воспроизведен различными антигенами.

Об отношении аллергии к иммунитету. На протяжении многих лет в литературе господствовала представленная в работах Р. Коха, К. Пирке и др. классическая точка зрения, согласно которой иммунитет и аллергия при туберкулезе рассматривались в качестве двух обуславливающих друг друга состояний. В дальнейшем выявились три направления: первое направление — классическое, по которому иммунитет и аллергию отождествляли; согласно второму направлению, иммунитет противопоставляли аллергии, но последней приписывали дополнительную защитную роль в инфекционном процессе; третье направление расценивало аллергию в качестве состояния, скорее вредного для организма, нежели полезного.

Экспериментально доказана возможность расчленения аллергии и иммунитета при туберкулезе. При этом 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.

Особого внимания заслуживают работы, в которых показано, что в организме животного, находящегося в состоянии инфекционного иммунитета, распространение туберкулезных микобактерий оказывается заторможенным независимо от того, выявляется ли у подопытных животных состояние аллергии или последняя устраняется путем их десенсибилизации.

Формирование и проявление барьерфиксирующих механизмов антимикробного иммунитета (по В. М. Берману) осуществляются независимо от наличия или отсутствия аллергического состояния. Два явления, ранее считавшихся нерасчленимыми, удалось разделить и показать, что проявление антимикробного иммунитета при туберкулезе не страдает, если устраняются видимые проявления аллергии. Такая же закономерность была установлена и при бруцеллезе.

Повышенная чувствительность, по мнению Л. А. Зильбера, не должна противопоставляться иммунитету, так как она представляет собой частный случай иммунологических процессов, развивающихся в организме при инфекции и иммунизации.

Таким образом, одни авторы рассматривают иммунитет и аллергию как два единых и неразделимых явления, другие — как реакции, различные по своему значению для организма, причем иммунитет — как полезную, а аллергию как вредную.

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА И ИММУНОТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

В общем комплексе противоэпидемических мероприятий большое значение придают специфической профилактике и терапии инфекционных болезней. В а к ц и н а (лат. *vacca* — корова) получила свое название по противооспенному препарату, приготовленному из вируса коровьей оспы. Вакцинами называют препараты, состоящие из ослабленных, убитых возбудителей болезней или продуктов их жизнедеятельности, а метод прививок — вакцинацией, или иммунизацией.

Вакцины вводят в организм *накожно*, *подкожно*, *внутрикожно*, через рот, в слизистую оболочку носа, зева; через определенный промежуток времени (от нескольких дней до нескольких недель) вакцины создают активный иммунитет. К вакцинам предъявляют весьма строгие требования. Вакцины должны быть безвредными и высоко иммуногенными (способными вызывать прочный и длительный иммунитет).

Вакцины изготавливаются специальными производственными институтами вакцин и сывороток или отдельными лабораториями при научно-исследовательских институтах эпидемиологии, микробиологии и гигиены.

Выпускаемые препараты подвергаются местному и государственному контролю, осуществляемому Государственным контрольным институтом медицинских биологических препаратов имени Л. А. Тарасевича в Москве.

Вакцинация производится по специальным инструкциям Министерства здравоохранения СССР с учетом эпидемической обстановки и медицинских противопоказаний. К противопоказаниям относятся острые лихорадочные заболевания, недавно перенесенные инфекционные болезни, хронические инфекции (туберкулез, малярия), пороки 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.

Вакцины хранятся в темном сухом месте при постоянной температуре (от $+2$ до $+10^{\circ}$). 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.

Длительность поствакцинального иммунитета колеблется от нескольких лет (вакцины против оспы, туляремии) до нескольких месяцев (вакцины против брюшного тифа, паратифов, холеры).

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, москитной лихорадки, сыпного тифа, полиомиелита, паротита, 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 вполне достаточное количество антигена благодаря размножению вакцинного штамма.

К вакцинам из микробов, убитых нагреванием путем обработки спиртом, формалином или мертиолятом, принадлежат брюшнотифозная, паратифозная, холерная, дизентерийная, коклюшная, вакцины против сыпного тифа, Ку-лихорадки, 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, полученных путем обработки взвеси культуры специальными методами. Первым таким препаратом была поливакцина НИИСИ (Научно-исследовательский испытательный санитарный институт). Она состоит из полных антигенов брюшнотифозных, паратифозных, дизентерийных и холерных микробов и столбнячного анатоксина. Поливакцина имеет вид желтоватой жидкости с аморфным белым осадком фосфата кальция, несущего функцию адсорбента, образующего депо (запас, резерв) антигенов, вследствие чего они медленно всасываются и длительно вызывают раздражение иммунизаторных систем.

В настоящее время выпускают и применяют поливакцину против кишечных инфекций и столбняка, состоящую из брюшнотифозного, паратифозных, дизентерийных Флекснера и Зонне, холерного антигенов и очищенного концентрированного столбнячного анатоксина. Бактериальные антигены и столбнячный анатоксин адсорбированы на гидроокиси алюминия.

Внедрена в практику химическая ассоциированная адсорбированная вакцина против кишечных заболеваний и столбняка, которая содержит брюшнотифозные О- и Vi-антигены, паратифозный В, дизентерийный Флекснера, дизентерийный Зонне и концентрированный очищенный и адсорбированный столбнячный анатоксин.

Анатоксины изготовляют из экзотоксинов соответствующих возбудителей. Широкое применение имеют дифтерийный и столбнячный анатоксины. В последние годы получен анатоксин против газовой анаэробной инфекции. Анатоксины выпускают в очищенном виде; их освобождают от балласт-

Эти вещества и адсорбируют на гидрате окиси алюминия или фосфате алюминия. Анатоксины вызывают выработку антитоксинов и, следовательно, воспроизводят антитоксический иммунитет.

Не исключается возможность использования в качестве профилактических препаратов и токсинов. В настоящее время испытывают очищенный адсорбированный токсин, предназначенный для иммунизации детей против скарлатины.

Кроме указанных препаратов, в практике специфической профилактики инфекционных болезней используют ассоциированные вакцины: коклюшно-дифтерийно-столбнячную, дифтерийно-столбнячный ассоциированный анатоксин, коклюшно-дифтерийную, дифтерийно-коклюшно-скарлатинозную, тетравакцину, состоящую из брюшнотифозных, паратифозных В, дизентерийных бактерий Флекснера и Зонне; тетравакцины применяют в ряде случаев совместно со столбнячным анатоксином; пентавакцина содержит брюшнотифозные, паратифозные А и В, дизентерийные бактерии Флекснера и Зонне; вводят ее вместе со столбнячным анатоксином.

Разрабатывают методы изготовления других ассоциированных вакцин, обеспечивающих выработку антибактериального, антитоксического и противовирусного иммунитета.

Вакцинация населения в Советском Союзе регламентируется санитарным законодательством и ее проводят в плановом порядке на всей территории страны.

ВАКЦИНОТЕРАПИЯ

Для лечения больных длительно протекающими инфекционными заболеваниями — фурункулезом, хронической гонореей, бруцеллезом, хронической дизентерией и др.—применяют вакцины из убитых микробов, анатоксины и антифагины (экстракты из стафилококков, полученные при нагревании, профильтрованные и консервированные 0,25% раствором фенола. К таким препаратам относят стафилококковый антифагин, нативный стафилококковый анатоксин, вакцины—поливалентную (состоит из нескольких штаммов) стафилококковую и стрептококковую, поливалентную гонококковую, противобруцеллезную и вакцину против рассеянного энцефалита и множественного склероза. В некоторых случаях применяют аутовакцины, приготовленные из микробов, выделенных у больных.

СЕРОТЕРАПИЯ И СЕРОПРОФИЛАКТИКА

Получение сывороток описано в разделе «Реакции иммунитета и их практическое значение» (стр. 176). Для сохранения стерильности к сыворотке добавляют консервант (хинозол, хлороформ), затем разливают ее по ампулам, подвергают местному и государственному контролю; на этикетках указывают дату изготовления, срок годности, количество антитоксических единиц в 1 мл. Сыворотки, как и вакцины, хранят в темном и прохладном месте, предохраняют от замораживания и действия высоких температур. Они должны быть прозрачными, слегка опалесцировать, при взбалтывании не должны давать грубых хлопьев. Срок годности сывороток при правильном хранении 1—2 года. Высушенные сыворотки сохраняются значительно дольше.

Сыворотки вводят в определенных дозах внутримышечно, подкожно, иногда внутривенно с обязательным соблюдением всех правил асептики, необходима предварительная десенсибилизация по Безредке. Сыворотки применяют с лечебной целью и для профилактики столбняка, газовой анаэроб-

ной инфекции, ботулизма. Чем раньше вводят сыворотку, тем больше выражено ее лечебное и профилактическое действие. Продолжительность защитного действия сывороток (пассивного иммунитета) 8—20 дней.

В настоящее время многие институты вакцин и сывороток Советского Союза выпускают лечебные и профилактические сыворотки в очищенном виде. Их обрабатывают осаждением глобулинов сернокислым аммонием, фракционированием, методом ультрацентрифугирования, электрофорезом, ферментативным гидролизом. Такие сыворотки обладают лучшими лечебными и профилактическими свойствами, содержат наименьшее количество балластных белков, оказывают менее выраженное токсическое и аллергическое действие. Они применяются в малых объемах.

В Советском Союзе освоен новый метод очистки сывороток с применением ферментативного гидролиза (диаферм 3), который позволяет удалять до 80% балластных белков.

Выпускаемые сыворотки подразделяются на антитоксические и антимикробные. К антитоксическим сывороткам относятся противодифтерийная, противоботулиническая, противостолбнячная, против газовой анаэробной инфекции, противозмеяная.

Антимикробные сыворотки применяют против сибирской язвы, энцефалита, гриппа, кори. Последнюю изготавливают из человеческой крови доноров. Противокоревая сыворотка единственная, которая не является чужеродным белком; она не вызывает ни анафилактического шока, ни сывороточной болезни, хотя и имеет существенный недостаток — в ней содержится вирус эпидемического гепатита, если донор является носителем возбудителя. В настоящее время вместо противокоревой сыворотки используют гамма-глобулин, изготавливаемый из плацентарной крови.

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 изменениях 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 применяют с профилактической целью против кори, полиомиелита, коклюша, эпидемического гепатита, оспы и вместе с антирабической вакциной против бешенства. Гамма-глобулины — совершенно безопасные препараты, в них исключено наличие вируса эпидемического гепатита и возбудителей других заболеваний.

ХИМИОТЕРАПИЯ И ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ХИМИОПРЕПАРАТЫ

Кроме вакцин и сывороток, в медицинской практике широко применяют для лечения больных инфекционными заболеваниями и в ряде случаев для профилактики различные относительно безвредные для макроорганизма химические вещества, оказывающие губительное действие на патогенные микроорганизмы.

Этот метод давно был известен древним народам и использовался при лечении некоторых болезней. Индейцами Перу было сделано открытие лечебного действия хинной коры. В XVII веке хинная кора была завезена в Европу. Жители Бразилии с успехом применяли корень ипекакуаны для лечения амебиаза. Широкое распространение получила ртуть для терапии сифилиса. В середине XVI века этот способ стал известен народам Европы.

Основы современной химиотерапии были заложены П. Эрлихом и Д. Л. Романовским, которые сформулировали основные научные принципы и содержание химиотерапии. Они указывали, что для лечения каждой инфекции должно быть найдено вещество, которое при введении в заболевший организм причинит ему наименьший вред и вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном агенте (возбудителе).

П. Эрлихом были разработаны принципы синтеза лекарственных веществ путем химических вариаций: метиленовый синий, производные мышьяка — атоксил — сальварсан («606») — неосальварсан («914»). Дальнейшее развитие химии позволило получить новые лечебные препараты.

Обширные экспериментальные и клинические испытания химиопрепаратов были проведены И. И. Мечниковым.

Химиопрепараты должны обладать специфичностью действия, максимальной терапевтической эффективностью и минимальной токсичностью для организма.

Для характеристики качества лечебного препарата П. Эрлих ввел химиотерапевтический индекс, который представляет собой отношение максимальной переносимой дозы к минимальной лечебной дозе: $\frac{\text{максимальная переносимая доза/ДТ} - \text{Dosis tolerata}}{\text{минимальная лечебная доза/ДС} - \text{Dosis curativa}} > 3$. Показатель химиотерапевтического индекса должен быть не менее 3.

Механизм действия химических веществ. Химиотерапевтические вещества не обладают свойствами стерилизации организма (*therapia sterilisans magna* — стерилизация организма одним ударом). В основе бактериостати-

ческого действия химиотерапевтических соединений лежит нарушение процесса биологического синтеза в микробной клетке, в результате чего клетка перестает получать материалы для роста и размножения.

К химиотерапевтическим препаратам принадлежит ряд соединений, применяемых в медицине.

Мышьяковистые препараты (новарсенол, миарсенол, аминарсон, осарсол и др.) вводят при сифилисе, возвратном тифе, трипаномозе, амебиазе, балантидиазе, сибирской язве, содоку и других заболеваниях.

Препараты висмута (основной нитрат висмута, ксероформ, основной салицилат висмута, биохинол, бисмоверол, битиурол, пентабисмол и др.) принимают против энтероколитов, сифилиса.



П. Эрлих (1854—1915).

Соединения сурьмы (винносурьмянокалиевая соль, стибенил, стибозан, сурьмин, солюсурьмин 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 для лечения больных сифилисом и в качестве антисептиков при гноеродных заболеваниях.

Препараты акридина (риванол, трипафлавин, акрифлавин, акрицид, флавицид и др.) рекомендуют при гноеродных заболеваниях и воспалительных процессах зева и носоглотки.

К противомаларийным средствам относят более 50 препаратов: хлористоводородный хинин, сернокислый хинин, акрихин, плазмацид, бигумаль, хлоридин, циклохин, резохин, хиноцид и др.

Алкалоидные препараты (эметин и др.) применяют для лечения больных амебиазом.

Сульфаниламидные препараты — введение в практику соединений группы сульфаниламидов (стрептоцид, этазол, норсульфазол, сульфазин, метилсульфазин, сульфодимезин, уросульфен, фталазол, сульгин, сульфацил, растворимый сульфацил, дисульформин и др.) ознаменовало собой переворот в химиотерапии бактериальных инфекций.

Сульфаниламидные препараты применяют при гноеродных заболеваниях, ангинах, скарлатине, роже, пневмонии, дизентерии, газовой анаэробной инфекции, гонорее, циститах, венерическом лимфогранулематозе, пситтакозе, орнитозе, трахоме, бленнорее новорожденных и многих других.

По вопросу о механизме действия сульфаниламидов на микробы имеется три теории.

1. Теория Д. Вудса рассматривает сульфаниламиды как аналоги пара-аминобензойной кислоты, которые конкурируют с последней за обладание специфическим протеином ферментной природы, необходимым для роста микроорганизмов. Образование новых «неестественных» белковых компонентов приводит к остановке роста.

2. По теории Р. 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 роста.

3. Ферментативная теория М. Севага отводит пара-аминобензойной кислоте более важную роль; по этой теории сульфаниламиды вследствие структурной близости с коэнзимом 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, залюзид, метазад, ларусан, этоксид, сульфонин, юглон, кризанол и др. используют для лечения больных туберкулезом. Из них хорошим терапевтическим действием обладает отечественный препарат фтивазид, который по химическому строению является производным гидразида изоникотиновой кислоты.

За границей родственные фтивазиду препараты выпускают под следующими названиями: изониазид, римифон, нидризад, марсилид, неотобен, никотидин, бациллин, амитазан, фтизен, артубан и др.

Изониазиды легко проникают в макрофаги и оказывают бактериостатическое действие на туберкулезные микобактерии, фагоцитированные этими клетками.

Механизмы действия фтивазида и изониазидов заключаются 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 оксибиотических процессов.

Антибластные препараты. Из большого числа полученных препаратов только немногие из них нашли применение в клинической практике. Сарколизин применяют при семиоме яичка, миеломной болезни, костных опухолях. Тиофосфамид (ТфоТэф) эффективен при опухолях яичника и при раке молочной железы. Для лечения лимфогранулематоза рекомендуют деграноль, нитромин, К-39, винбластин, эндоксан и др. Против острых и хронических лейкозов назначают допан, эндоксан, дипин, миелосан (милеран), 6-меркаптопурин, метатрексат, винкристин. Наилучшим из них является допан, который дает меньше осложнений и вводится перорально. Указанные препараты не обладают хорошим терапевтическим действием, некоторые из них угнетают кроветворную систему.

АНТИБИОТИКИ

Антибиотиками (греч. anti — против, bios — жизнь) называют химические вещества, выделяемые некоторыми микроорганизмами и подавляющие рост и развитие тех или иных микробов (за последние годы ряд антибиотиков получен 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 кислых 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 универсальный 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; он применял молочнокислые бактерии для подавления вредной микрофлоры кишечника.

В 1871—1872 гг. В. А. Манассеин и А. Г. Полотебнов впервые использовали лечебные свойства плесени из рода грибов *Penicillium*. Первый антибиотик бактериального происхождения, примененный в качестве антисептического средства, был получен из синегнойной бактерии Р. Эммерихом и О. Лёвом и назван пиоцианазой. В 1887 г. Н. Ф. Гамалея извлек из культуры синегнойной бактерии антибиотический препарат — пиокластин. А. Д. Павловский (1887) путем введения чудесной палочки и других бактерий в организм кроликов, зараженных микробами сибирской язвы, добился не только их предохранения от этого заболевания, но и излечения. В. Н. Сиротинин (1888) установил антагонистическое действие сибиреязвенной бациллы на брюшнотифозную бактерию, Н. Н. Благовещенский (1890) — синегнойной бактерии на сибиреязвенную бациллу. С. Н. Виноградский наблюдал явления антагонизма почвенных микробов. В 1904 г. М. Г. Тартаковский использовал зеленую плесень для борьбы с микробами, вызывающими заболевания у кур.

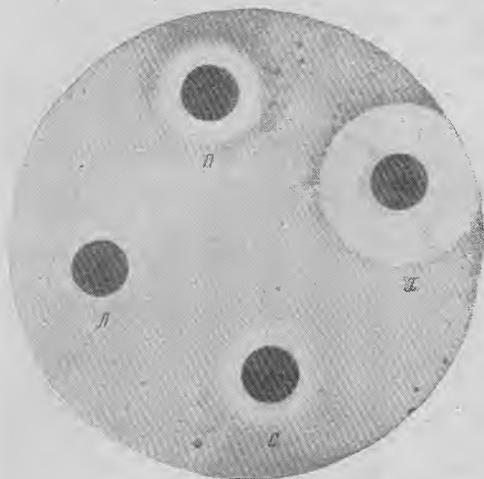


Рис. 75. Задержка роста стафилококка под влиянием пенициллина (n), левомицетина (л), стрептомицина (с), хлортетрациклина (х).

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 1928 г., когда А. Флеминг доказал, что фильтрат бульонной культуры плесневого гриба *Penicillium notatum* обладает антибактериальными свойствами в отношении грамположительных микроорганизмов. В 1940 г. Х. Флори получил относительно стойкий препарат пенициллина. В 1942 г. З. В. Ермольева изготовила пенициллин из *Penicillium crustosum*.

Дальнейшее развитие этой проблемы связано с трудами многих зарубежных и отечественных авторов: Р. Дюбо, выделившего из культуральной жидкости *V. brevis* грамицидин и тироцидин, З. Ваксмана с сотрудниками, разработавшего метод производства стрептомицина, Б. П. Токина, открывшего antimicrobные вещества из растений — фитонициды, 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 штаммы — продуценты 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, но, так как они лишены способности участвовать в биохимических реакциях, эта связь сопровождается блокированием ферментов и, следовательно, задержкой роста с последующей гибелью микроорганизма.

Характерным свойством антибиотиков является их бактериостатическое и бактерицидное действие на микробов. Каждый антибиотик характеризуется специфическим antimicrobным спектром действия (рис. 75). Не-

которые 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 является ядовитой (в определенных концентрациях) для человека.

Механизмы действия антибиотиков различны. Например, пенициллин тормозит синтез полимеров клеточной стенки бактерий, что ведет к возникновению клеток, неспособных к размножению. Таким образом, пенициллин губительно действует не на данную популяцию, а на ее потомков. Избирательность действия пенициллина на бактерии характеризуется тем, что он препятствует проникновению глютаминовой и других аминокислот через цитоплазматическую мембрану патогенных кокков, неспособных синтезировать аминокислоты, жизненно необходимые для существования этих бактерий. Пенициллин подавляет способность бактериальной клетки усваивать белковые компоненты — аминокислоты, угнетает синтез ферментной системы, а также адаптивных ферментов.

В связи с широким применением пенициллина у многих видов патогенных микроорганизмов образовалась устойчивость к этому антибиотику. Резистентность бактерий к пенициллину может зависеть от 1) образования бактериями внеклеточной пенициллиназы; 2) разрушения пенициллина внутри клетки, причем необязательно пенициллиназой; 3) низкой активности пенициллинсвязывающего компонента.

Стрептомицин вызывает торможение включения некоторых аминокислот в синтез белков — переноса аминокислот с РНК на белок. Стрептомицин поражает фермент бактерий, при участии которого происходит введение пировиноградной кислоты в цикл трикарбоновых кислот путем соединения ее со щавелевоуксусной кислотой.

Особенный интерес представляет механизм действия стрептомицина на туберкулезные микобактерии. Этот препарат не обладает стерилизующим действием, он угнетает дыхание туберкулезных микобактерий, что приводит к торможению размножения клеток и образования ими токсинов; при этом происходит стимуляция тканевого дыхания у больного, повышение способности макроорганизма к разрушению микобактерий и их токсинов.

Избирательное действие стрептомицина на микобактерии обусловлено тем, что проницаемость мембран клеток микобактерий и клеток тканей животных и человека различна вследствие неодинаковой химической структуры цитоплазмы этих организмов.

Имеются данные о том, что стрептомицин подавляет способность бактериальных клеток кишечной палочки окислять фумаровую и глютаминовую кислоты. Это приводит к прекращению выработки адаптивных ферментов.

В ряде работ было установлено, что хлоромидетин (хлорамфеникол, левомидетин) задерживает синтез белка, ассимиляцию аммония, тормозит поглощение кислорода, препятствует включению аминокислот в белки определенных фракций, некоторых компонентов цикла трикарбоновых кислот, а также аспарагиновой кислоты и аланина. Тетрациклин приостанавливает синтез белка, нуклеиновых кислот, а также клеточной стенки.

Эффективность антибиотиков зависит также от способности их связываться различными белками крови тканей макроорганизма и переноситься в очаги локализации возбудителей инфекционных заболеваний.

Одни антибиотики (пенициллин, стрептомицин и др.) лучше связываются с альбуминами, другие (тетрациклин, альбомуцин и др.) — с глобулинами.

Как уже было указано, наиболее изученной причиной снижения лечебного эффекта антибиотиков следует считать образование патогенными бактериями адаптивных ферментов, разрушающих антибиотики. С целью прео-

доления возникающих трудностей при терапии инфекционных болезней за последнее время стали делать попытки применять антиферментные сыворотки, нейтрализующие ферменты, губительно действующие на антибиотики.

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 организм человека или животного, а лишь задерживает их развитие и ослабляет их жизнедеятельность. Освобождение организма от микробов, поврежденных антибиотиками, осуществляется защитными приспособлениями макроорганизма.

Активность антибиотиков выражается в международных единицах (МЕ). Так, например, за 1 МЕ пенициллина (оксфордская единица) принимают наименьшее количество препарата, подавляющего рост эталонного штамма стафилококка. За последнее время широкое распространение получил метод определения активности антибиотиков по весу препарата.

Одна единица действия (ЕД) соответствует активности 0,6 микрограмма ($\mu\text{г}$) химически чистой кристаллической натриевой соли бензилпенициллина. Следовательно, в 1 мг натриевой соли бензилпенициллина 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 количеством микрограммов активного вещества в 1 г препарата или в 1 мг раствора.

По своему происхождению все антибиотики подразделяются на три группы: антибиотики животного происхождения, антибиотики растительного происхождения, антибиотики синтетические и полусинтетические (табл. 13).

Таблица 13

Классификация антибиотиков по происхождению

Антибиотики животного происхождения	Антибиотики растительного происхождения				Антибиотики синтетические и полусинтетические
	образуемые высшими растениями	образуемые плесневыми грибами	образуемые актиномицетами	образуемые бактериями	
Лизоцим Эритрин Экмолин Лейкин Плакин Интерферон и др.	Фитонциды: аллицин, рафанин, иманин и др.	Пенициллин и пенициллиноподобные препараты	Стрептомицин Хлоромитетин (хлорамфеникол) Хлортетрациклин (ауреомицин, биомицин) Окситетрациклин (террамицин) Эритромицин Альбомицин Неомицин Нистатин и др.	Грамицидин Полимиксины А и М и др.	Синтомицин Левомитетин Саназин Феноксиметилпенициллин Метициллин Броксил Селбенин Пенбритин и др.

Антибиотики животного происхождения. Л и з о ц и м был получен из яичного белка; он представляет собой полисахарид, устойчивый к нагреванию и действию кислот. Лизоцим был обнаружен в селезенке, сердце, печени, легком, 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 высеваемых из воздуха. Он является специальным антибактериальным веществом и играет определенную роль в естественном иммунитете животного организма. Лизоцим гидролизует связи, соединяющие углеводные компоненты с составной частью молекул глюкотеидов. Широкого медицинского применения лизоцим не получил, так как он не оказывает губительного действия на многие патогенные микроорганизмы.

К антибиотикам животного происхождения принадлежат экмолин, эритрин, лейкин, плакин, ингибин, туберкулостатический фактор и другие вещества, обладающие способностью задерживать или подавлять рост различных видов бактерий.

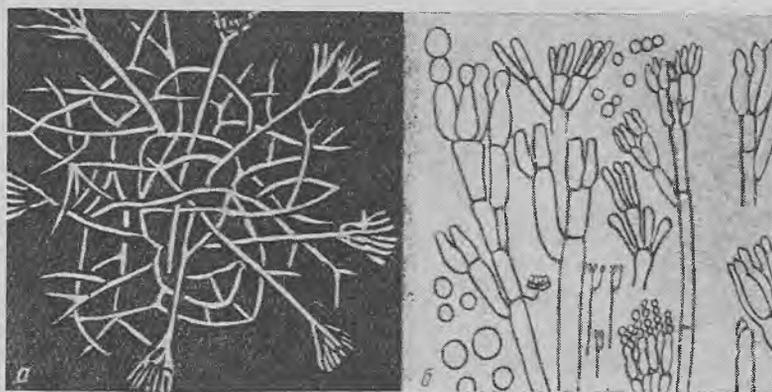


Рис. 76. *Penicillium notatum* (а), *Penicillium chrysogenum* (б) — продуценты пенициллина.

Клетками некоторых тканей продуцируется интерферон, угнетающий жизнедеятельность возбудителей многих вирусных инфекций (см. стр. 173).

Антибиотики растительного происхождения. Ф и т о н ц и д ы (греч. *phyton* — растение, лат. *caedere* — убивать) представляют собой летучие вещества, которые выделяются растениями и обладают антибиотическим действием.

1. **А л л и ц и н** получен из чеснока (*Allium sativum*); он угнетает рост грамположительных и грамотрицательных бактерий. Разрабатывают методы изготовления стабильного и эффективного лекарственного препарата из луковиц чеснока. Для подавления гнилостных процессов в кишечнике и при колитах применяют настойку чеснока, аллилсат, аллилчеп, аллилглицер.

2. **Р а ф а н и н** добыт из семян редиски (*Raphanus sativus*); он действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии в разведении 1:100.

3. **И м а н и н** получен из пронзеннолистного зверобоя (*Hypericum perforatum*); его применяют для лечения гнойных процессов и тяжелых ожогов.

Антибиотики, образуемые грибами. П е н и ц и л л и н образуют грибы *Penicillium notatum* (рис. 76, а), *Penicillium chrysogenum* (рис. 76, б) и др. Пенициллин выпускают в виде натриевых или калиевых солей. Он хорошо растворим в воде, растворы его нестойки. В химическом отношении является дипептидом, состоящим из диметилцистеина и ацетилсерина.

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, которые длительно задерживаются в организме; первый представляет собой N, N'-дибензилэтилендиаминовую соль бензилпенициллина, второй — смесь новокаиновой, калиевой соли бензилпенициллина и бициллина-1; эфициллин (йодистоводородная соль диэтиламиноэтилового бензилпенициллина).

Антибиотики, образуемые актиномицетами. 1. **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 растворителях. Он обладает бактериостатическим свойством в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных патогенных микробов.



Рис. 77. *Streptomyces griseus* — продуцент стрептомицина.

Стрептомицин оказывает хорошее лечебное действие при туберкулезе, туберкулезном менингите, чуме, бруцеллезе, туляремии, коклюше и др.

Получены новые соли стрептомицина — пасомицин (парааминосалициловая соль дигидрострептомицина), который оказался эффективным в отношении стрептомициноустойчивых микобактерий туберкулеза; дигидрострептомицинпантотенат (пантотеновая соль дигидрострептомицина); стрептомициллин (комбинированная лекарственная форма пенициллина и стрептомицина).

2. **Хлоромицетин** (хлорамфеникол) 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.

3. **Хлортетрациклин** (биомицин, ауреомицин) продуцируется *Streptomyces aureofaciens*. Его применяют при стафилококковых инфекциях, пневмонии, подостром септическом эндокардите, риккетсиозах, амебиазе, дизентерии, коклюше, гонорее, бруцеллезе, туляремии, трахоме, пситтакозе, перитоните, хирургическом сепсисе и других заболеваниях.

4. **Окситетрациклин** (террамицин) получают из *Streptomyces griseus*; по своему спектру и механизму действия близок к хлортетрациклину.

5. **Эритромицин** добывают из *Streptomyces erythraeus*. Назначается при стрептококковых и пневмококковых заболеваниях. В опытах на животных оказался эффективным при заболеваниях, вызываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, риккетсиями, хламидиями, кишечными амебами и трихомонадами. К эритромицину весьма чувствительны дифтерийные бактерии.

6. **А л ь б о м и ц и н** получен из *Streptomyces subtropicus*. Применяется перорально при пневмонии и септических заболеваниях детей, при заболеваниях, вызываемых грамположительными и грамотрицательными бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам. Хороший результат отмечен при лечении стафилококковых и пневмококковых поражений, сепсиса, перитонита и эндокардита.

7. **Н е о м и ц и н** 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*.

8. **Н и с т а т и н** извлечен из культуральной жидкости *Streptomyces postisei*. Он подавляет многие патогенные грибы и некоторые патогенные простейшие, не обладает токсичностью при приеме внутрь. Нашел широкое применение при лечении кандидозов.

Антибиотики, образуемые бактериями. 1. **Г р а м и ц и д и н**, выделенный из культуры *B. brevis*, оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие на некоторые гноеродные кокки.

2. **С о в е т с к и й г р а м и ц и д и н** (грамцидин С) образуется 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.

3. **П о л и м и к с и н ы А и М** образуются *Vac. poluxha*. Назначается при заболеваниях, вызываемых грамотрицательными бактериями. Известен полимиксин В (зарубежный) и полимиксин М (отечественный московский).

К антибиотическим веществам относят **к о л и ц и н ы** (б а к т е р и о ц и н ы), продуцируемые различными штаммами *E. coli*, *E. freundii*, салмонелл и шигелл. Колицины обладают способностью подавлять рост определенных штаммов бактерий того же вида. В настоящее время описано много видов колицинов, вырабатываемых бактериями. Образование колицинов происходит в результате рекомбинации колициногенных бактерий с неколициногенными. Механизм их действия неясен. Они обладают бактерицидными свойствами. Подобно умеренным бактериофагам, колицины обладают свойствами эписом (см. стр. 124). Пока практического применения колицины не нашли, но они представляют собой важный антибактериальный фактор в борьбе с патогенными микробами.

Антибиотики синтетические и полусинтетические. Научными сотрудниками ВНИХФИ разработаны методы получения антибиотиков синтетическим путем. К таким синтетическим препаратам относят синтомицин и левомицетин, которые являются заменителями естественного продукта жизнедеятельности *Streptomyces venezuelae* — хлоромидетина. Оказалось возможным синтезировать рацемический хлоромидетин — синтомицин и левовращающий изомер — левомицетин. Эти препараты успешно применяют для лечения больных дизентерией и особенно детей, больных диспепсией. Их с успехом используют при риккетсиозах, туляремии, коклюше, гонорее, трахоме, рожистом воспалении, брюшном тифе, бруцеллезе и кокковых заболеваниях, не поддающихся лечению пенициллином.

В 1946 г. был получен пенициллин синтетическим путем, а в 1957 г. синтезированы кислотоустойчивый феноксиметилпенициллин, бромксил, селбенин, пенбритин, полусинтетические тетрациклины и другие препараты.

Другие антибиотики. М и к р о ц и д употребляют 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.

С а н а з и н обладает антимикробным действием, задерживает рост и убивает 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 носителей дифтерийных бактерий и гемолитических стрептококков.

К антибиотикам относятся такие препараты как тетрациклин, вита-циклин, тетрациклин с витаминами С, В₁ и В₂, олеотетрин (олеандомицин с тетрациклином), гриземин, стрептограмин, кандицидин, бацитроцин, дигидрострептомицин, сигмамицин (комбинированный препарат, состоящий из тетрациклина и олеандомицина) и многие другие.

Разработаны новые лекарственные формы тетрациклинов, обладающие меньшим побочным действием.

В связи с широким распространением резистентных к антибиотикам стафилококков возникла необходимость поисков новых препаратов. В настоящее время получен полусинтетический стафилококковый пенициллин, который оказывает выраженное бактериостатическое действие на резистентные штаммы патогенных стафилококков. С выделением ядра пенициллина — 6-аминопенициллановая кислота (БАПК) стало возможным получать различные производные соединения пенициллина: феноксиэтил, феноксипропил, феноксибензилпенициллин и др.

Из группы тетрациклинов освоено производство в США диметилхлортетрациклина. Он используется при лечении многих инфекционных болезней и в дозах, в 2 раза меньших, чем тетрациклины. Хороший результат получен при лечении воспалительных процессов мочевого тракта.

С открытием антибиотика гризеофульвина стало возможным лечить заболевания кожи, волос, ногтей, вызываемые несовершенными грибами.

Число новых антибиотиков с каждым годом возрастает. В 1962 г. насчитывали более 1200 препаратов, из них 50 выпускали промышленные предприятия. Особое внимание уделяют вопросам получения антибиотиков методом синтеза. Синтетические и полусинтетические препараты обладают 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 стали широко использоваться для консервирования пищевых продуктов.

Антибиотики (кормогризин, хлортетрациклин и др.) стимулируют рост животных и птиц, поэтому их широко применяют в сельском хозяйстве.

Весьма интересной и вместе с тем очень трудной 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.

Однако, несмотря на большие трудности, найдены вещества (актиномицин, митомицин, мутомицин), обладающие способностью подавлять синтез составных компонентов вируса, не нарушая жизненных процессов клетки.

В настоящее время получено много новых антибиотиков, 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 (миелолейкоза) используются лишь единичные препараты.

К противоопухолевым антибиотикам относятся актиномицины С, D, E, F и др., карцинофиллин, митомицин, актиноксантин, хризомалин, аурантин, саркомицин, неоцид, круцин. Терапевтическая эффективность их не так велика. Все они не лишены токсичности.

В настоящее время получен препарат интерферон, который испытывают с лечебной целью против ряда вирусных заболеваний (см. стр. 173).

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 реакции, 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 и в некоторых случаях с летальным исходом. В случае применения антибиотиков с широким спектром действия возможно развитие инфекций, обусловленных резистентными штаммами протей, грибами.

Очень тяжело протекают стафилококковые колиты, характеризующиеся профузными поносами, обезвоживанием организма, токсическими явлениями, шоком и коллапсом.

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 кровяного давления, цианоз, поверхностное дыхание, потеря сознания, судороги и в ряде случаев 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 указать на коллапс.

К аллергическим реакциям лекарственного происхождения относится контактный дерматит. Это заболевание вызывается действием стрептомицина у медицинских работников и больных, длительно принимающих этот препарат. Довольно часто стали регистрировать аллергические проявления со стороны слизистых оболочек в виде гиперемии, отечности зева и языка; у детей антибиотики широкого спектра действия вызывают гиперемии 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, эмпиемами, пневмотораксом и образованием кист.

Длительное применение антибиотиков может обусловить явления гиповитаминоза. Очень многие аналоги пара-аминобензойной кислоты обладают свойствами 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 рекомендуют применять комбинированное лечение с использованием новых антибиотиков, к которым еще не сформировалось привыкание возбудителей инфекционных болезней. В целях предупреждения развития устойчивых форм микробов назначают комбинированные препараты: пенициллин-стрептомицин, эритромицин и окситетрациклин. Для профилактики кандидозов применяют тетрациклин с нистатином.

Установлено, что лечение антибиотиками в ряде случаев задерживает выработку иммунитета и может даже препятствовать этому процессу.

Таким образом, антибиотики как высокоэффективные лечебные препараты должны использоваться рационально и с учетом их побочного действия.

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ

**СПЕЦИАЛЬНАЯ
МИКРОБИОЛОГИЯ**

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 гноеродными (пиогенными) 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 нагноительных процессов А. Огстоном (1881), обстоятельно изучен Ф. Розенбахом (1884).

Морфология. Стафилококки имеют шаровидную форму, размеры их 0,8—1 μ в диаметре, располагаются в виде неправильных скоплений, напоминающих гроздь винограда (рис. 78). В мазках из культуры и гноя встречаются короткие цепочки, иногда парные и одиночные кокки. Под влиянием физических, химических и биологических факторов (антибиотиков) в культурах стафилококков могут появляться большие шаровидные (L-формы) или очень мелкие (G-формы) и даже фильтрующиеся формы. Стафилококки не имеют жгутиков, не образуют капсул и спор, грамположительны (см. рис. 117, 1). В старых культурах некоторые клетки окрашиваются грам-отрицательно.

Культивирование. Стафилококки — аэробы или факультативные аэробы. Они хорошо развиваются на обычных питательных средах с рН 7,2—7,4 при 37°, крайние пределы роста 10—45°. При комнатной температуре, широкой аэрации и рассеянном свете стафилококки образуют золотистые, белые, лимонно-желтые и другие пигменты, являющиеся липохромами. Пигменты не растворяются в воде, но растворяются в эфире, бензине, ацетоне, хлороформе и спирте. Наилучшее 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 2 до 2,5—4 мм в диаметре (рис. 78). При микроскопическом исследовании колонии имеют грубозернистую структуру и плотный центр, они непрозрачны. Цвет их зависит от вырабатываемого микробами пигмента.

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. Стафилококки хорошо растут на картофеле и свернутой сыворотке. На желатине обычно через 1—2 суток по ходу укола можно отметить внаряду с обильным ростом разжижение среды, которое к 4—5-му дню принимает вид воронки, наполненной жидкостью.

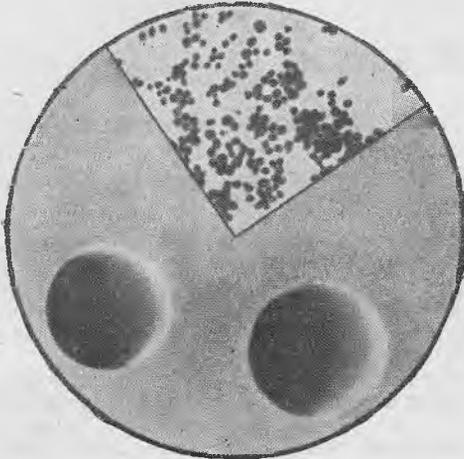


Рис. 78. Чистая культура и колонии стафилококка.

На кровяном агаре патогенные стафилококки вызывают гемолиз эритроцитов. К стафилококковому гемотоксину 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, восстанавливают нитраты в нитриты, образуют уреазу, каталазу, фосфатазу, аммиак и сероводород; ферментируют глюкозу, левулезу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннит, глицерин с образованием кислот.

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 термостабильна. 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 и гиалуронидазу относят к группе ферментов, обладающих свойствами агрессии. Лецитиназа разрушает лецитиновые защитные оболочки коллоидных частиц субстрата, находящегося в эритроцитах человека, барана, кролика. В стафилококковых культурах выявлен также антикоагулянт, препятствующий свертыванию крови. Стафилококковый 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 этими свойствами, получили название антифагинов. Антифагины теплоустойчивы. Они выдерживают нагревание при 80—90°. Иммунизация антифагинами людей, страдающих хроническими стафилококковыми заболеваниями, вызывает выработку в крови агглютининов и опсопинов, специфичных для данного штамма стафилококков, а также преципитинов, нейтрализующих антифагины.

Многообразие свойств стафилококкового токсина побудило некоторых исследователей утверждать, что патогенные стафилококки вырабатывают несколько различных токсинов. Обнаружены альфа- и бета-гемолизины. Многие микробиологи полагают, что патогенные стафилококки, выделенные у больных людей, продуцируют альфа-гемолизин, а стафилококки, поражающие животных, в частности возбудители мастита у коров, чаще образуют бета-гемолизин.

Выявлены также гамма- и дельта-гемолизины, которые отличаются от альфа- и бета-фракций; эритрогенный токсин, вызывающий заболевание, сходное с клинической картиной скарлатины; нейротоксин, избирательно поражающий нервные клетки и др.

Ряд ученых считает, что стафилококковый токсин, несмотря на разнообразие его проявлений, представляет собой в химическом отношении однородное вещество. Однако этот вопрос остается спорным и окончательно не решен.

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 отличаются между собой не только по серологическим реакциям, но 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 (I, II, III) стафилококков, однако значительное количество культур не поддается серологическому типированию. Работами последнего времени выявлено 15 типоспецифических антигенов стафилококков (а, b, с и т. д.).

Классификация. Стафилококки подразделяются по пигментообразованию на: а) золотистый стафилококк — *Staphylococcus aureus*; б) белый стафилококк — *Staphylococcus albus* (Ф. Розенбах, 1884); в) лимонно-желтый стафилококк — *Staphylococcus citreus* (Пассе, 1885).

Однако такая классификация является односторонней, она отражает свойства стафилококков только по одному признаку — пигментообразованию, который не всегда совпадает с патогенностью.

По степени патогенности Х. Гросс распределил стафилококков на:

1) безусловно патогенные стафилококки, обуславливающие гемолиз эритроцитов на кровяном агаре, содержащем 5% взвесь эритроцитов кро-

лика или барана; при посеве в цитратную плазму кроличьей крови коагулируют плазму 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 в течение 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 цитратную плазму 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.

Д. Берджи к роду *Staphylococcus* (семейство *Coccaceae*) относит два вида: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (возбудитель поражений кожи и слизистых оболочек человека и животных). *Staphylococcus epidermidis* имеет размеры 0,5—0,6 μ в диаметре, располагается одиночно, попарно, неправильными скоплениями. Он в отличие от золотистого стафилококка не ферментирует маннита (табл. 14).

Таблица 14

Дифференциация патогенных стафилококков

	<i>Staph. aureus</i>	<i>Staph. epidermidis</i>
Ферментация маннита	+	∓
Образование: пигмента	Золотистый, лимонно-желтый, фарфорово-белый	Фарфорово-белый
альфа-гемолизина	+	∓
гиалуронидазы	+	∓
фибринолизина	+	—

Условные обозначения: + ферментация маннита, образование гемолизина, гиалуронидазы, фибринолизина, ∓ не ферментирует или редко ферментирует маннит, не образует фибринолизин или редко образует альфа-гемолизин, гиалуронидазу.

По отношению к фагу выделено около 40 типов стафилококков. Некоторые виды семейства *Micrococcaceae* — строгие анаэробы. *Peptococcus niger*, *Peptococcus anaerobias*, *Peptococcus asaccharolyticus* и др. обычно являются условно патогенными для человека, они обитают в слизистой оболочке полости рта, кишечнике, мочеполовых путях и других местах человеческого организма. У ослабленных людей и больных хроническими заболеваниями анаэробные микрококки могут вызывать различные заболевания и осложнения.

Резистентность. Стафилококки характеризуются сравнительно высокой устойчивостью к высушиванию, замораживанию, действию солнечного света и химических веществ. В высушенном состоянии они сохраняются жизнеспособными более 6 месяцев. Повторное замораживание и оттаивание не убивает стафилококков. Они не погибают в течение многих часов от действия прямых солнечных лучей. Стафилококки могут выдерживать нагревание при 70° более одного часа. При 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, котята.

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 животное погибает в течение нескольких минут при явлениях двигательного возбуждения, расстройства дыхания, судорог, параличей задних конечностей, иногда поноса и выделения мочи. Смерть наступает вследствие коллапса.

У котят, которым вводят перорально или внутривенно патогенные стафилококки или токсин, отмечают рвоту, понос и слабость. Нарушение функций пищеварительного тракта обуславливается действием энтеротоксина, который отличается от других фракций стафилококкового токсина своей термоустойчивостью. Он не разрушается при 100° в течение 30 минут. Наиболее надежным тестом на энтеротоксин является внутривенное введение взрослым кошкам.

Патогенез и заболевания у человека. Стафилококки проникают в организм через кожные покровы и слизистые оболочки. Стафилококковая септицемия возникает в результате преодоления возбудителем лимфатических барьеров и проникновения его в кровь. В патогенезе заболеваний, вызываемых стафилококками, определенную роль играют как экзотоксин, так и бактериальные клетки. Следовательно, стафилококковые заболевания должны рассматриваться 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 целый ряд ограниченных поражений — гидрадениты, абсцессы, панариции, блефариты, фурункулы, карбункулы, периоститы, остеомиелиты, фолликулиты, сикозы, дерматиты, экземы, хронические пиодермии, перитониты, менингиты, аппендициты, холециститы.

Развитию гнойничковых поражений кожи и фурункулеза способствуют сахарный диабет, авитаминозы, алиментарная дистрофия, потливость, мелкие травмы кожи профессионального характера, а также 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 пищевые интоксикации.

Стафилококки играют большую роль при смешанных инфекциях: их обнаруживают вместе со стрептококками при раневых инфекциях, дифтерии, туберкулезе, актиномикозе, ангинах.

Иммунитет. Характерным признаком для стафилококковых заболеваний считают склонность их к хроническому вялому течению и рецидивам. Эта особенность позволяет утверждать, что постинфекционный иммунитет при стафилококковых поражениях характеризуется слабым напряжением и непродолжительностью.

Невосприимчивость при стафилококковых заболеваниях связана с фагоцитозом и наличием антител (антитоксины, преципитины, опсонины, агглютинины).

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.

Лабораторная диагностика. В качестве исследуемых объектов могут быть использованы гной, отделяемое слизистых оболочек, мокрота, моча, кровь, продукты (сыр, творог, молоко, пирожное, торты, кремы и др.), рвотные массы, промывные 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 агар и мясо-пептонный агар с кристаллическим фиолетовым; при септицемии посев крови делают на 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 млн. микробных тел; через 1—2 суток на месте введения образуется некроз.

Следует также учитывать пигментообразование выделенной культуры и ферментацию маннита. Установление серотипов и фаготипов производят с целью выявления источников 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 выделенную культуру стафилококка проверяют на энтеротоксин путем внутривенного введения фильтратов культур взрослым кошкам; для обнаружения стафилококков животного происхождения, когда причиной интоксикации является молоко от больной маститом коровы, проверку производят путем прямого определения токсинообразования испытуемой культуры, полученной на крахмальной среде.

Лечение. При стафилококковых поражениях применяют антибиотики (пенициллин, феноксиметилпенициллин, хлортетрациклин, тетрациклин, грамицидин, микроцид, саназин и др.) и сульфаниламидные препараты (норсульфазол, сульфазин и др.).

При хронических нагноительных стафилококковых процессах показана специфическая терапия: аутовакцины, стафилококковый анатоксин, стафилококковый антифагин, антитоксическая сыворотка, дифаг, состоящий из стафилококкового и стрептококкового фагов.

Стафилококки образуют лекарственноустойчивые формы к сульфаниламидам, антибиотикам, бактериофагу. Это свойство изменчивости имеет особое значение в практике терапии стафилококковых гноеродных заболеваний, для успешного лечения которых медицинская промышленность выпускает полусинтетические препараты пенициллина и тетрациклина.

Профилактика. Осуществляется проведение общих мероприятий: оздоровление условий труда и быта, устранение витаминной недостаточности, предупреждение травматизма, потливости, соблюдение санитарно-гигиенических требований в родильных домах, хирургических отделениях, дет-

Служащих учреждений, на производстве, особенно на консервных заводах, содержание в чистоте тела, частое мытье рук теплой водой с мылом.

В больничных помещениях (хирургических отделениях, родильных домах) необходимо систематически производить дезинфекцию и бактериологическое исследование персонала на носительство патогенных стафилококков, резистентных к антибиотикам.

В промышленных предприятиях для профилактики пиодермий применяют защитные мази и пасты. Для обработки микротравмы, кроме йодной настойки и спиртовых растворов анилиновых красителей, широко используют жидкости, высыхающие в течение 1—2 минут и образующие эластичную пленку, предохраняющую раневую поверхность от загрязнения и инфицирования. В некоторых случаях можно рекомендовать специфическую профилактику путем иммунизации стафилококковым анатоксином лиц, подвергающихся частому травматизму.

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

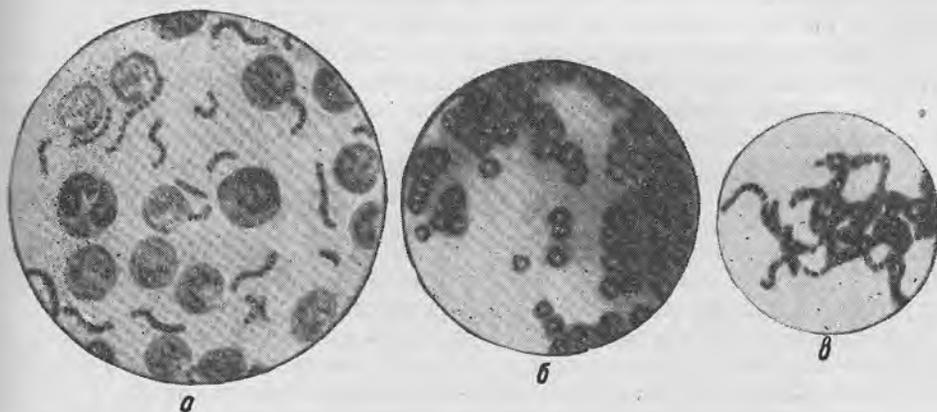


Рис. 79. Стрептококки.

а — расположение клеток в гное; б — колонии гемолитического стрептококка на кровяном агаре
в — мазок из бульонной культуры.

А. Огстоном (1881), выделен в чистой культуре при роже Ф. Фелейзенем (1883) и из гноя Ф. Розенбахом (1884). Стрептококки входят в семейство *Lactobacillaceae*.

Морфология. Стрептококки имеют шаровидную форму, размеры их 0,6—1 μ , располагаются цепочками (рис. 79, а), неподвижны (есть подвижные), не образуют спор, некоторые виды имеют капсулы, 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, в).

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 рН среды 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.

Ферментативные свойства. Патогенные стрептококки не обладают протеолитическими свойствами, они не разжижают желатины, не восстанавливают нитраты в нитриты. Свертывают молоко, растворяют фибрин, ферментируют глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маннит (не всегда), расщепляют салицин, трегалозу, с образованием кислоты.

Токсинообразование. Патогенные стрептококки образуют различный по своему действию экзотоксин:

1) гемолизин (гемотоксин, стрептолизин), инактивирующийся при 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 70°;

3) некротоксин, который при внутрикожном 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 агрессии: гиалуронидазу, 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 агрессии обусловлены также и эндотоксинами, которые характеризуются термостабильностью и специфичностью действия.

Антигенная структура. В основу изучения антигенного строения стрептококков положены данные серологических исследований. Ф. Гриффитс использовал для этой цели реакцию агглютинации стрептококков. Р. Лэнсфильд применила реакцию преципитации с экстрактом из осадка бульонной культуры.

Из стрептококков были выделены четыре антигенные фракции: типоспецифическая протеиновая (М- и Т-вещества), группоспецифическая полисахаридная (С-вещество) и нуклеопротеиновая (Р-вещество). М-вещество представляет собой белок, с которым связаны типовая специфичность, вирулентность и иммуногенность. В Т-веществе содержатся О-, К- и L-антигены. С-вещество является общим полисахаридом для всей группы гемолитических стрептококков. Р-вещество относится к нуклеопротеиновой фракции, неспецифичной для гемолитических стрептококков; оно содержит нуклеопротеиды, общие 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 протеином и вызывает гемолиз эритроцитов; стрептолизин S состоит из липиднопротеинового комплекса, обладающего способностью вызывать гемолиз эритроцитов.

С помощью реакции преципитации, основанной на выявлении группоспецифических углеводов, стрептококки дифференцированы на 17 групп, вызывающих различные заболевания у человека и животных (табл. 15).

Заболевания, вызываемые стрептококками разных групп

Группа	Вызываемые заболевания	Место обитания
А	Большинство стрептококковых заболеваний у человека	Организм человека
В	Мастит у коров. Послеродовые инфекции у человека и сепсис новорожденных	Организм коровы. Половые пути человека
С	Заболевания различных видов животных. Легко протекающие респираторные инфекции человека	Различные виды животных. Верхние дыхательные пути человека
Д	Инфекции мочеполовых путей у человека. Эндокардит. Раневые инфекции	Молочные продукты. Кишечник человека и животных
Е	Заболевания свиней, коров	Свиньи, коровы
Ф	Респираторные инфекции человека. Эндокардит	Верхние дыхательные пути человека
Г	Легкие респираторные инфекции человека. Инфекции половых путей у собак	Верхние дыхательные пути человека. Собаки
Н	Эндокардит	Верхние дыхательные пути человека
К	»	То же
Л	Инфекции половых путей у собак	Собаки
М	Инфекции полового тракта у собак	»
Н	Эндокардиты	»
О	»	Молочные продукты
Р	Неизвестны	Куры. Свиньи
Q	»	Кишечник человека
R	»	»
S	»	»

Ф. Гриффитс 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_1) вызывает менее выраженную и мутноватую зону гемолиза по сравнению с α -гемолизом; 4) *Streptococcus anhaemolyticus* (γ) — негемолитический стрептококк.

Д. Берджи подразделяет стрептококки на три группы: 1) гноеродные стрептококки (*Str. pyogenes*, *Str. equisimilis*, *Str. zooepidemicus*, *Str. equi*, *Str. dysgalacticae*, *Str. sanquis*, *Str. anginosus*, *Str. agalactiae*);

2) зеленящие стрептококки (*Str. acidominimus*, *Str. salivarius*, *Str. mitis*, *Str. bovis*, *Str. equinus*, *Str. thermophilus*, *Str. uberis*, *Str. faecalis*, *Str. durans*);

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 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 эритроцитов, образуют растворимый токсин, не растут в 40% желч-

ном бульоне и на желчно-кровяном агаре, почти всегда ферментируют лактозу и салицин, постоянно ферментируют трегалозу, не ферментируют сорбит, часто расщепляют маннит и очень редко — рафинозу и инулин, не ферментируют глицерин. Обнаруживаются при ангинах, скарлатине, роже и других воспалительных процессах.

Энтерококки (*Streptococcus faecalis*, Str. *faecium*, *Streptococcus durans*) представляют собой полиморфные, овоидные клетки, расположенные парно или короткими цепочками. Некоторые кокки имеют овальную или ланцетовидную форму, сходную с пневмококками. Размеры их 0,5—1 μ в диаметре. Имеются разновидности, разжижающие желатину (*Streptococcus faecalis*, var. *liquefaciens*), а также гемолитические (*Streptococcus faecalis*, var. *zymogenes*). По антигенной структуре энтерококки подразделяют на 6 O-групп, среды которых имеются штаммы, содержащие K-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 или сахарном агаре и в бульоне с 40% желчи или эквивалентным количеством желчных солей. Энтерококки ферментируют с образованием кислоты глюкозу, мальтозу, лактозу, маннит, трегалозу, салицин, эскулин, редуцируют и свертывают лакмусовое молоко с 0,1% метиленовым синим. Отличительными признаками энтерококков от других стрептококков являются широкий температурный диапазон роста (10—45°), устойчивость к высоким концентрациям поваренной соли, водородных ионов (pH 9,6), к пенициллину (отдельные штаммы растут в среде, содержащей 0,5—1 ЕД антибиотика в 1 мл среды). Все энтерококки декарболизируют 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. В связи с развитием дисбактериоза энтерококки обнаруживаются при заболеваниях двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, мочевыводящих путей. Обнаружение энтерококков служит критерием фекального загрязнения воды, сточных вод, пищевых продуктов (см. стр. 82).

Представляют интерес α -стрептококки (группа *viridans*). На кровяном агаре они вызывают гемометаморфоз (позеленение среды), не образуют растворимого гемолизина, обычно ферментируют рафинозу, не ферментируют маннит, постоянно выделяются изо рта и глотки здоровых людей, обладают слабой вирулентностью для человека и животных. α -стрептококки обнаруживают при гнойных и воспалительных поражениях зубов и десен, 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 70° они погибают в течение 1 часа. Фенол в 3—5% растворе убивает стрептококков через 15 минут.

Патогенность для животных. К патогенным стрептококкам восприимчивы рогатый скот, лошади, 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 отечности. 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 сенсibilизация его. Такие болезни, как эндокардиты, полиартриты, гаймориты, хронические тонзиллиты, рожистые воспаления, 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. Основным путем заражения стрептококками воздушно-капельный. При эндогенной инфекции стрептококки — обитатели человеческого тела — при ослаблении естественной сопротивляемости организма из комменсалов превращаются в патогенных микробов. Проникая в глубь ткани, они вызывают «местные» гнойные воспалительные процессы — стрептодермии, абсцессы, флегмоны, лимфадениты, лимфангоиты, циститы, пиелиты, холециститы, перитониты. К заболеваниям, вызываемым стрептококком, относятся рожистое воспаление, или рожа (воспаление кожных лимфатических путей), ангина — воспаление слизистых оболочек зева и миндалин. При проникновении в кровяное русло стрептококки обуславливают тяжело протекающий септический процесс. Они чаще, чем другие микробы, являются возбудителями послеродового сепсиса. О значении стрептококка при скарлатине будет сказано ниже.

Стрептококки вызывают вторичную инфекцию при дифтерии, оспе, коклюше, кори и других заболеваниях. При хронических тонзиллитах возбудителями считают зеленящий стрептококк и аденовирусы.

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 сенсibilизации организма развиваются рецидивы рожи, частое у некоторых лиц воспаление миндалин (ангины), дерматиты, периоститы, остеомиелиты. Это объясняется, с одной стороны, слабой иммуногенной способностью стрептококков 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. Антитоксины 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 стафило-

кокковых заболеваниях, производят: микроскопию мазков из гноя; посев исследуемого материала на чашки с кровавым агаром, при подозрении на сепсис кровь сеют на 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, устойчивость его к применяемым лекарственным препаратам. При эндокардитах микробов в крови бывает мало, они появляются в ней периодически, поэтому надо засеивать в несколько флаконов с сахарным бульоном большие количества крови (20—50 мл), а кровь по возможности брать в период повышения у больного температуры; у больных хроническим сепсисом можно рекомендовать исследовать центрифугат мочи и производить посев для выделения чистой культуры.

Лечение проводится применением пенициллина; при наличии пенициллиноустойчивых форм назначают стрептомицин, тетрациклин, эритромицин. При хронических процессах рекомендуют вакцинацию (аутовакцины и поливакцины) и фаготерапию.

В ряде стран для лечения заболеваний, вызванных β -гемолитическими стрептококками групп А, С, G, H и α -стрептококками (эндокардиты), наряду с антибиотиками и сульфаниламидами применяют антиинфекционные (антитоксические и антибактериальные) стрептококковые сыворотки.

Профилактика. Предупреждение стрептококковых заболеваний обеспечивается проведением общих санитарно-гигиенических мероприятий на предприятиях, в детских учреждениях, родильных домах, хирургических отделениях, в производстве пищевых продуктов, на военных кораблях, сельскохозяйственных работах и в обычной домашней обстановке.

В целях профилактики нагноительных процессов хирургами, гинекологами, оториноларингологами и врачами других специальностей широко применяется пенициллин в предоперационном периоде, во время операции и после нее.

Большое значение имеет борьба за оздоровление условий труда и быта, повышение общей культуры населения и соблюдение личной гигиены.

Вследствие слабой иммуногенной способности стрептококков и обилия среди них типов, не обладающих свойством вызывать перекрестный иммунитет, специфическая профилактика стрептококковых заболеваний не разработана.

РОЛЬ СРЕПТОКОККА В ЭТИОЛОГИИ СКАРЛАТИНЫ

Скарлатина относится к давно известным и широко распространенным заболеваниям, хотя этиология этой болезни до настоящего времени не установлена. Были предложены четыре различные теории: стрептококковая, аллергическая, вирусная и комбинированная (вирусно-стрептококковая). Наибольшее внимание ученых и практических врачей привлекла стрептококковая теория.

В 1902 г. Г. Н. Габричевский впервые указал на этиологическую роль гемолитического стрептококка при скарлатине. Он почти всегда выделял гемолитических стрептококков из зева скарлатинозных больных и из крови сердца трупов погибших от скарлатины людей. В 1907 г. им была изготовлена вакцина из убитых культур скарлатинозных гемолитических стрептококков, которую широко применяли для вакцинации людей.

И. Г. Савченко в 1905 г. получил токсин при культивировании скарлатинозных стрептококков и использовал его для гипериммунизации лошадей. Противоскарлатинозную антитоксическую сыворотку с успехом применяли для лечения больных скарлатиной.

Данные Г. Н. Габричевского и И. Г. Савченко о стрептококковой теории скарлатины получили подтверждение в исследованиях американских бактериологов супругов Г. Ф. Дик и Г. Х. Дик в 1923—1924 гг. и многих других ученых.

В защиту стрептококковой этиологии скарлатины имеются следующие аргументы: 1) в зеве людей, больных скарлатиной, в 100% случаев обнаруживаются 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 в виде покраснения и припухлости (реакция Дика); у переболевших и иммунных к скарлатине детей токсин не вызывает никаких изменений; 4) если больному в участок кожи, покрытой сыпью, ввести внутрикожно 0,1 мл сыворотки выздоравливающих или анти-токсической 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 ряд фундаментальных работ был проведен в послевоенный период.

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 гипертоксических 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.

Некоторые авторы полагают, что скарлатина представляет собой аллергическую реакцию на повторные заражения детей гемолитическими стрептококками. Установлено, что скарлатинозный стрептококк содержит две фракции токсина: термолабильную, вызывающую реакцию кожи восприимчивого человека (эритрогенный экзотоксин), и термостабильную, обладающую свойствами аллергена. Указанная точка зрения не получила признания, так как она противоречит общепризнанному факту заразности скарлатины.

Некоторые ученые (И. Кантакузино, С. И. Златогоров и др.) полагали, что в этиологии скарлатины, видимо, играет роль и вирус. По М. А. Морозову, вирус скарлатины обладает эпителиотропными свойствами, размеры его около 150—200 м μ . Его обнаруживают в обычном световом микроскопе с увеличением в 1500—2000 раз. Вирус скарлатины можно выращивать в культурах тканей.

С. И. Златогоров считал, что патогенез скарлатины обуславливается действием как стрептококка скарлатинозного происхождения, так и вируса, причем вирус обладает способностью активизировать стрептококк и придавать ему особые свойства. По мнению Х. Цишинского, Г. Вильдфура и др., скарлатина протекает вначале как вирусная, а затем как бактериальная инфекция, причем последняя проявляется в качестве осложнений. Возможно, скарлатина является инфекцией, вызываемой ассоциацией гемолитического стрептококка и вируса, как это, например, отмечено в отношении

ряда тонзиллитов, в этиологии которых установлена роль зеленящего стрептококка и аденовирусов.

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 можно выделить 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 чаще дети в возрасте от 1 года до 8 лет.

В патогенезе скарлатины наряду с действием экзотоксина «скарлатинозных» стрептококков определенную роль играют и вещества самих бактерий, что было доказано внутрикожным введением убитых нагреванием стрептококков лицам, выздоравливающим от скарлатины.

Состояние аллергии при скарлатине выявляется путем постановки феномена Аристовского—Фанкони. При внутрикожном введении убитых стрептококков лицам, выздоравливающим от скарлатины, образуется покраснение, припухлость и болезненность.

Возбудитель проникает в организм через верхние дыхательные пути, а в некоторых случаях — через поврежденную кожу и слизистые оболочки половых органов. Такую скарлатину называют экстрабуккальной, или экстрафарингеальной (раневая, ожоговая, хирургическая, послеродовая). Кроме того, возбудитель скарлатины может передаваться через предметы (посуду, игрушки, книги и др.), а также через пищевые продукты (молоко). инфицированные взрослыми-носителями. Большое значение в эпидемиологии скарлатины имеют больные с атипичными недиагностируемыми формами. Первый период при скарлатине характеризуется преимущественно интоксикацией, второй период сопровождается 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. Наибольшая восприимчивость отмечается у детей в возрасте от 1 года до 5 лет. По данным А. Цингера, среди здоровых детей до 6 месяцев положительно реагирующих на реакцию Дика 48%, от 6 месяцев до 3 лет — 64—71%, в 3—5 лет — 46—56%, в 5—20 лет — 24—37%.

Лабораторная диагностика. Распознавание скарлатины производят 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, для чего больному внутрикожно вводят 0,1 мл антиоксической противоскарлатиновой сыворотки или сыворотки реконвалесцентов. 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 преципитации). В свежую профильтрованную мочу больных в первые дни болезни добавляют типоспецифические стрептококковые сыворотки или сыворотку скарлатинозных стрептококков. Появление на грани двух жидкостей серовато-белого кольца свидетельствует о положительной реакции, специфичность которой относительная.

Лечение. Больным скарлатиной назначают пенициллин, тетрациклин, левомицетин, сульфаниламидные препараты (норсульфазол и др.), гамма-глобулин человеческой крови; больным с токсической и токсико-септической формами вводят антитоксическую противоскарлатинозную сыворотку в дозе 20 000—60 000 АЕ.

Профилактика заключается в осуществлении ранней диагностики, изоляции больных и госпитализации по эпидемиологическим и клиническим показаниям, тщательной гигиенической уборке помещения и проветривании, соблюдении режима в больницах, разобщении детей, 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 годы не проводят. В настоящее время испытывают адсорбированный скарлатинозный токсин, обладающий способностью вызывать выработку организмом антитоксического иммунитета.

Кроме того, разработана ассоциированная дифтерийно-коклюшно-скарлатинозная вакцина, содержащая в 1 мл 60 АЕ очищенного дифтерийного анатоксина, 40 млрд. коклюшных бактерий и высокоочищенный скарлатинозный (эритрогенный) токсин. Ассоциированную вакцину вводят детям с 5—6-месячного возраста, не болевшим скарлатиной, коклюшем и подлежащим обязательной вакцинации против дифтерии.

РОЛЬ СРЕПТОКОККА В ЭТИОЛОГИИ РЕВМАТИЗМА

Большинство авторов считает, что ревматизм является следствием поражения организма бета-гемолитическими стрептококками группы А. Перенесение острого или хронического тонзиллита или фарингита вызывает изменение иммунологической реактивности, обуславливает характерные клинические симптомы и патологическую иммунологическую реакцию.

Для ревматизма характерным является сезонность. Наибольшая заболеваемость приходится на октябрь—ноябрь и март—апрель. В эти же месяцы отмечена и самая высокая заболеваемость острыми и хроническими тонзиллитами, фарингитами, ангинами, катарами.

В патогенезе ревматизма большую роль играет аллергическая реакция организма на повторное поступление антигенов (экзо- и эндотоксины стрептококка, аутоантигены, комплексы соединений токсинов стрептококков с компонентами белков тканей и крови больных людей). Известно, что у лиц, перенесших стрептококковую инфекцию, в крови содержатся антитела к бета-гемолитическим стрептококкам. У 1—3% переболевших образование антител не приводит к развитию иммунитета и при повторном поступлении в организм специфических и неспецифических антигенов развивается состояние гиперергии. В эксперименте было выяснено, что под влиянием стрептококков образуются аутоантигены, которые обуславливают выработку в организме аутоантител, вызывающих поражение определенных тканей и органов.

Изучение высокомолекулярных гамма-глобулинов и их комплексов при ревматизме показало, что нормальный человеческий гамма-глобулин содержит две фракции (7S и 19S), которые отличаются по константам осаждения. Большая часть обычных антител связана с

фракцией 7S гамма-глобулина, в то время как изоагглютинины, Rh-агглютинины и комплементсвязывающие антитела содержатся во фракции 19S. Отмечено, что ревматоидный фактор находится в гамма-глобулиновой фракции, которая богата 19S. Установлено взаимодействие между ревматоидным фактором и преципитатом антиген—антитело, обладающим свойством антигена. Таким образом, ревматоидный фактор по своему действию с комплексом антиген—антитело ведет себя, подобно комплекменту. Наряду с этим ревматоидный фактор может быть антителом к гамма-глобулину или к комплексу антиген—антитело, выполняющему функцию антигена.

Взаимодействие антигена и антитела приводит к повреждению межклеточного вещества соединительной ткани, освобождению гистамина и развитию воспалительной реакции. При ревматизме отмечено нарушение координации гипофизарно-адреналовой системы, что дает основание сторонникам теории Селье считать ревматизм болезнью адаптации. Однако приведенные точки зрения на механизм ревматизма не могут исчерпать сложных процессов патогенеза этого заболевания, в развитии которого большое значение имеют функциональное нарушение центральной нервной системы, типы высшей нервной деятельности, наследственный и другие факторы. Некоторые исследователи полагают, что ревматизм является болезнью вирусной, в частности аденовирусной этиологии.

По клиническому проявлению ревматизм подразделяют на активную и неактивную фазы. Для первой фазы характерными клиническими признаками являются острый ревмокардит без пороков клапанов сердца и возвратный ревмокардит с пороками клапанов, полиартрит, хорея, плевриты, перитониты, нефриты, гепатиты, пневмонии, поражения кожи, подкожной клетчатки, глаз и других систем. Неактивная фаза проявляется в виде ревматического миокардиосклероза, пороков сердца, а также остаточных явлений перенесенных внесердечных поражений.

В течении ревматизма выделяют три периода: 1) острый период стрептококковой инфекции и первичной сенсibilизации; 2) период гиперергических реакций, являющихся отражением взаимодействия антиген—антитело с явлениями первичного ревматического полиартрита или кардита; 3) период установившейся аллергической реактивности с ярким проявлением параллергии и аутосенсibilизации, глубокие и стойкие нарушения иммуногенеза, рецидивы.

Лабораторная диагностика производится на основании установления повышения титров антистрептолизиннов, антифибринолизиннов, антигалактонидазы, а также выявления С-реактивного белка.

Лечение больных ревматизмом осуществляют проведением целого комплекса мероприятий, направленных на десенсibilизацию организма, снижение воспалительных процессов, восстановление общей реактивности, состояние нервной системы, нарушенных функций, на борьбу с очаговой инфекцией.

Профилактика сводится к предупреждению стрептококковых заболеваний, укреплению общей резистентности, созданию благоприятных условий жизни и труда. Кроме того, всем больным и лицам, которым угрожает ревматизм, необходимо весной и осенью проводить профилактический курс лечения препаратами пенициллина и тетрациклина.

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 удлинненные кокки, достигающие в диаметре 0,5—1,25 μ , распо-

лагаются попарно (рис. 80), иногда 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, оптимум роста 37° , крайние пределы $28-42^{\circ}$, при 25° не растут. На обычных средах культивируются с трудом, хорошо развиваются на сыровоточном или асцитическом 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, точечные колонии с зеленым 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 M-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 салицин. Вирулентные пневмококки растворяются в желчи и желчнокислых солях. Ферментация инулина и растворение пневмококков в желчи и желчнокислых солях являются важными признаками при дифференциации их со стрептококками.

Токсинообразование. Пневмококки растворимого токсина не образуют. Они 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, названные ими «антифагинами», которые, не обладая самостоятельной токсичностью, при добавлении к невирулентным пневмококкам сообщают им высокую устойчивость к фагоцитозу. Антифагины термоустойчивы, выдерживают нагревание до $80-100^{\circ}$.

Из пневмококков выделены сходные с антифагинами вещества и названы «вирулинами».

Антигенная структура и классификация. Пневмококки содержат в своем составе полисахаридные комплексы, расположенные в капсуле (специфические полисахариды), с которыми связаны типовая специфичность и вирулентность.

Протеиновые антигены являются общими для всех типов, они не обуславливают специфичности, вирулентности и содержатся в цитоплазме.

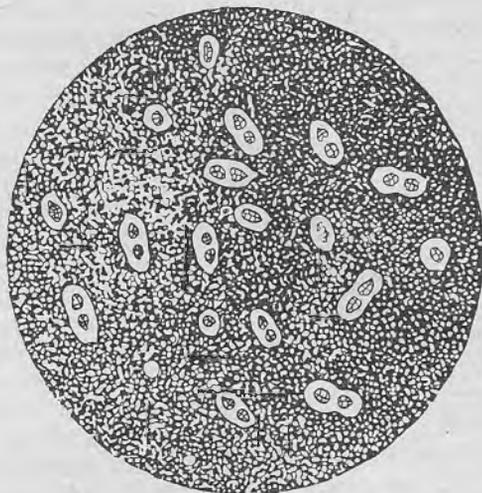


Рис. 80. Пневмококки из мокроты больного.

В серологическом отношении пневмококки характеризуются многообразием: имеются 80 типов, агглютинирующихся только соответствующими типовыми сыворотками. I, II и III типы являются вирулентными для человека, остальные типы 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. Веществом, вызывающим переход одного типа в другой, является ДНК.

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 молодняк: телята, поросята, ягнята, в вивариях — 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, увеличивается селезенка. Путем интратрахеального заражения у обезьян можно воспроизвести пневмонию.

Патогенез и заболевания у человека. Для I, II, 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 острым течением и цикличностью: стадия прилива крови и выпотевания ее в просвет альвеол; стадия красного опеченения, при котором выпотевший в альвеолы экссудат свертывается; стадия серого опеченения, сопровождающаяся распадом эритроцитов и лейкоцитарной инфильтрацией; стадия разрешения — рассасывания 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 пневмонии могут быть обусловлены стафилококками, стрептококками, бактериями инфлюэнцы, хламидиями (*Miyagawapella 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.

Невосприимчивость к пневмококковым заболеваниям зависит от полноценности общезыщисiologicalических 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, крови — на сывороточный или сахарный бульон и идентификация ее по биохимическим, серологическим и биологическим признакам. Одновременно исследуемый материал вводят подкожно или внутрибрюшинно белым мышам (для выделения чистой культуры);

3) определение типа пневмококков производят с помощью реакции агглютинации. Для получения быстрого ответа применяют ускоренные методы: а) феномен Нейфельда («набухание капсул»); б) метод Себина (микрoагглютинация 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, альбомуцин, хлоромидетин) и сульфаниламидные препараты (стрептоцид, норсульфазол, метилсульфазин, сульфодимезин), которые полностью вытеснили противопневмококковые сыворотки.

При наличии резистентных к пенициллину пневмококков применяют новые препараты пенициллина.

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.

МЕНИНГОКОККИ

Менингококк (*Neisseria meningitidis*) был выделен из цереброспинальной жидкости больных менингитом и подвергнут подробному изучению в 1887 г. А. Вейксельбаумом. В современных определителях менингококк относят к роду *Neisseria*, семейству *Neisseriaceae*.

Морфология. Менингококк — парный кокк 0,6—1 μ в диаметре, бобовидной формы, напоминает кофейные зерна, грамотрицателен; кокки соединены между собой в отличие от пневмококков по длинной оси вогнутыми сторонами; наружные стороны кокка выпуклые, 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 и 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 22° не развивается. На плотных средах он образует нежные прозрачные колонии размером 2—3 мм (рис. 81, в), 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.

Токсинообразование. 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, $n/10$ раствором соды, аутолизом при подогревании, ультрафиолетовыми лучами.

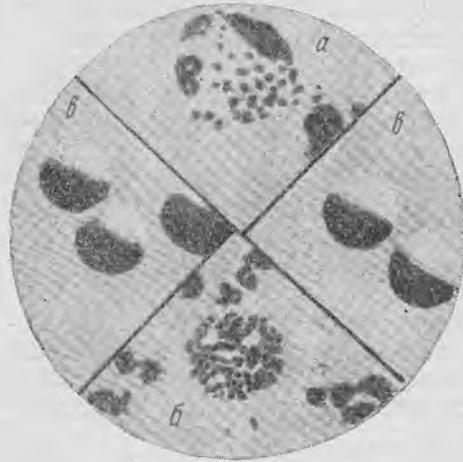


Рис. 81.

а — менингококки; б — гонококки; в — колонии менингококков на сыровоточном агаре.

Антигенная структура и классификация. В менингококках были обнаружены три фракции: углеводная (С), которая является общей для всех менингококков, протеиновая (Р), обнаруженная у гонококков и пневмококков III типа, и третья фракция, с которой связана специфичность I и II типов менингококков. Среди менингококков, согласно Международной классификации (1950), различают четыре группы: А, В, С, D. За последнее время количество типов возросло до семи, из которых только первые два типа являются доминирующими.

Менингококки характеризуются внутривидовой изменчивостью. В отдельные периоды происходит смена типов.

Резистентность. Менингококк — малоустойчивый микроб. Он погибает от высыхания через несколько часов, от нагревания при 60° — через 10 минут, при 80° — через 2 минуты, от действия 1% фенола отмирание культуры наступает 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 внутрибрюшинное заражение у морских свинок и мышей приводит к смертельной интоксикации. Только при введении 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 bacteriemia; затем менингококки в результате метастазов внедряются в мозговые оболочки. Менингококки вызывают острое гнойное воспаление оболочек головного и спинного мозга.

Заболевание обычно начинается остро, появляется высокая температура, рвота, ригидность мышц затылка, сильные головные боли, повышенная

кожная чувствительность. В дальнейшем в связи с нарастанием внутричерепного давления развиваются парезы черепно-мозговых нервов. Зрачки у больных расширены, отмечается 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%).

В распространении менингита большую роль играет плотность населения. В период эпидемической вспышки на одного больного приходится большое количество носителей, во внеэпидемическое время носительство увеличивается весной и осенью. Определенное значение имеют устойчивость организма, количество и вирулентность возбудителя, от которых зависит спорадический или эпидемический характер распространения менингита.

Менингит может быть вызван также другими патогенными микробами (стрептококками, пневмококками, стафилококками, бактериями инфлюэнцы, микобактериями туберкулеза, некоторыми вирусами), но они обуславливают спорадические заболевания, в то время как менингококки могут быть причиной эпидемического менингита.

Иммунитет. Естественный иммунитет у людей весьма выражен, приобретенный иммунитет возникает в результате не только перенесения болезни, но и естественной иммунизации в процессе носительства менингококков. Перенесение инфекции сопровождается выработкой агглютининов, преципитинов, опсопинов и комплементсвязывающих антител. Повторные заболевания встречаются редко.

Лабораторная диагностика. Объектами для исследования могут быть спинномозговая жидкость, отделяемое носоглотки, кровь, органы трупов.

Исследование заключается в: 1) микроскопии осадка из спинномозговой жидкости; 2) посевах осадка спинномозговой жидкости, крови или отделяемого носоглотки в асцитический бульон, на кровяной и асцитический агар, изучении выделенных культур по ферментативным и серологическим признакам, а также дифференциации менингококков от катарального микроба (*Neisseria catharrhalis*) и сапрофитов глотки. Менингококк ферментирует глюкозу и мальтозу, *Neisseria catharrhalis* не ферментирует углеводов, *Neisseria sicca* расщепляет глюкозу, левулезу, мальтозу; 3) постановке реакции преципитации со спинномозговой жидкостью.

Лечение. Применяются 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 применяют.

ГОНОКОККИ

Возбудитель гонореи и бленнореи (*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* семейства *Neisseriaceae*.

Морфология. Гонококк морфологически сходен с менингококком, размеры его 0,6—1 μ , парный, бобовидный кокк, грамтрицательный, распо-

лагается внутриклеточно (рис. 81, б) и внеклеточно, не образует спор, не имеет жгутиков. В электронном микроскопе вокруг гонококков видна клеточная стенка толщиной 0,35—0,4 μ .

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 37°, не развивается при 25 и 42°; гонококк нуждается в достаточном количестве влаги. Лучшими средами являются асцитический агар и асцитический бульон, желточная среда. На плотных средах колонии гонококков прозрачные, круглые, 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 четыре группоспецифических (А, В₁₋₄, С, D) и три типоспецифических (Е, F, G) антигена. Антигены В₁₋₄ 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 непатогенен; 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, а у женщин — уретра и шейка матки. Гонорея (триппер) сопровождается острым гнойным воспалением уретры, шейки матки и желез нижнего отдела половых органов. Однако нередко в процесс вовлекаются и вышележащие мочеполовые органы. У женщин возникает воспаление 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.

Иммунитет. Перенесение болезни не оставляет невосприимчивости, врожденный иммунитет отсутствует. В сыворотках больных можно обнаружить антитела (агглютинины, преципитины, опсоины и комплементсвязывающие тела), но они не обеспечивают защиты организма от повторного заражения и заболевания. Фагоцитоз при гонорее является незавершенным. При гонорее фагоцитарный и гуморальный иммунитет не в состоянии обеспечить полную защиту, поэтому в практике лечения увеличивают реактивность макроорганизма, что достигается путем искусственного повышения температуры.

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 и метиленовым синим по Леффлеру (см. рис. 117, 7).

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 гонореи ставят реакцию связывания компонента Борде—Жангу, аллергическую пробу.

Лечение. Больным гонореей назначают антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, полимиксин) и сульфаниламидные препараты (стрептоцид, норсульфазол, сульфацил). При осложнениях вводят поливакцину и аутовакцину, а также проводят пиротерапию (введение чужеродных протеинов).

При неправильном лечении гонококки приобретают устойчивость к лекарственным препаратам, что может привести к осложнениям и хроническому течению болезни.

Профилактика реализуется путем систематической борьбы за создание нормальных условий жизни, благоустройства быта, семьи, санитарного просвещения и повышения общего культурно-гигиенического уровня населения. Большое значение в борьбе с гонореей имеет раннее выявление источников заражения и контактов и эффективное лечение больных.

Предупреждение бленнореи проводят введением 1—2 капель 2% раствора азотнокислого серебра в конъюнктивальный мешок всем новорожденным. 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.

В СССР достигнуты большие успехи в борьбе с гонореей. В капиталистических странах гонорея, как и другие венерические болезни, широко распространена вследствие тяжелых социальных условий (безработица, проституция, нищета).

●ГНОЕРОДНЫЕ УСЛОВНО ПАТОГЕННЫЕ МИКРОБЫ

Нагноительные процессы могут быть вызваны, кроме патогенных кокков, условно патогенными микробами — тетракокком, бактерией синезеленого гноя, протеем и др.

1. **Тетракокк** (*Gaffkya tetragena*) (Г. Гаффки, 1883) располагается четверками, размеры его 0,6—0,8 μ (рис. 82, а), клетки довольно часто окружены капсулой, грамотрицательный, хорошо растет во всех средах при комнатной температуре, не разжижает желатины. Патогенен для белых мышей. В обычных условиях тетракокк является сапрофитом, но нередко он встречается в полости рта и вызывает нагноительные процессы, зубные абсцессы,

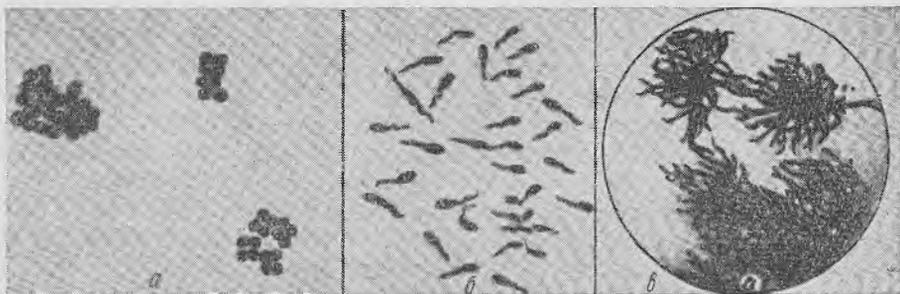


Рис. 82. *Gaffkya tetragena* (а), *Pseudomonas aeruginosa* (б), *Proteus vulgaris* (в).

поражает дыхательные пути и вызывает абсцессы в легких. Его болезнетворное действие осуществляется в ассоциации с другими микробами. Иногда тетракокк может быть этиологическим фактором пневмонии и септицемии. Лечение проводят препаратами пенициллина, тетрациклина.

2. **Бактерия синезеленого гноя** (*Pseudomonas aeruginosa*) открыта В. Мигула в 1895 г. Представляет собой маленькую длиной 1,5—3 μ подвижную палочку, лофотрих (рис. 82, б); она не образует спор, является аэробом, грамотрицательна, продуцирует синий пигмент (пиоцианин), желтый (гемицианин), желто-зеленый (флуоресцин), иногда красный (пиорубрин) и черный (меланин). Растет с образованием слизистого налета и зеленого пигмента, окрашивая в зеленый цвет питательную среду, гной, испражнения, разжижает желатину. Бактерия патогенна для кроликов, вызывает нагноительные процессы, геморрагический отек, септицемию. Часто она встречается в ассоциации с другими микроорганизмами (стафилококком), особенно в

гнойных ранах. Нагноительные процессы, вызываемые бактерией синезеленого гноя, сопровождаются лихорадкой, кожными высыпаниями, поносом, развитием цистита и пиелита. Для терапии назначают полимиксин, неомицин.

3. **Протей** (*Proteus vulgaris*) открыт Г. Хаузером в 1885 г. Это полиморфная подвижная палочка (О-форма неподвижная), перетрих (рис. 82, в); не образует спор и капсул, граммотрицательна, растет при 25—37°, разжижает желатину, свернутую сыворотку, образует сероводород, аммиак, индол, восстанавливает нитраты в нитриты, ферментирует с образованием кислоты и газа глюкозу, левулезу, галактозу, сахарозу, мальтозу. Протей является факультативным аэробом, хорошо культивируется в обычных средах; Н-форма характеризуется ползучим ростом. Протей вследствие способности вырабатывать протеолитические ферменты играет огромную роль в процессах гниения.

Многие исследователи рассматривают эту бактерию как условно патогенный микроорганизм, хотя этот вопрос окончательно не решен. Возможно, что заболевания вызываются только патогенными вариантами, а не всеми штаммами этого микроба. У человека вульгарный протей встречается в ассоциации с другими микробами при циститах, пиелитах и в гнойном отделяемом ран. Его считают и возбудителем пищевых отравлений. Бактерия протей, по-видимому, имеет этиологическое значение при детских поносах.

Терапию проводят антибиотиками (хлортетрациклин, левомицетин, синтомицин, стрептомицин и др.).

Профилактику осуществляют путем проведения строгого санитарно-гигиенического режима на пищевых предприятиях и предъявления санитарных требований к условиям изготовления, хранения и транспортировки пищевых продуктов.

В патологии человека большое значение имеют ассоциации гноеродных кокков с рядом других патогенных микробов (возбудители газовой анаэробной инфекции, некоторые вирусы). Так, например, газовую анаэробную инфекцию обуславливает совместное действие патогенных клостридий со стафилококками и стрептококками. Аэробные кокки создают более благоприятные условия для развития анаэробной инфекции, снижая окислительно-восстановительный потенциал тканей. Хронические тонзиллиты вызываются альфа-гемолитическими стрептококками совместно с аденовирусами. В патогенезе острых катаров верхних дыхательных путей, ангин также играют определенную роль ассоциации условно патогенных стрептококков, пневмококков, гемоглобинофильных бактерий инфлюэнцы, аденовирусов и др. Можно думать, что в этиологии скарлатины и ревматизма, наряду с гемолитическим стрептококком, нельзя исключить и вирусы.

Гноеродные кокки довольно часто являются причиной вторичной инфекции при гриппе, натуральной оспе, кори, скарлатине, аденовирусных и многих других заболеваниях.

Постоянное пребывание стрептококков, стафилококков в зеве и миндалинах детей и взрослых при пониженной иммунологической сопротивляемости сопровождается распадом пораженной ткани и обуславливает аутосенсбилизацию организма, приводящую к повышенной чувствительности.

ВОЗБУДИТЕЛИ ЧУМЫ, ТУЛЯРЕМИИ И БРУЦЕЛЛЕЗА

ПАСТЕРЕЛЛА ЧУМЫ

В 1894 г. в Гонконге французский микробиолог А. Иерсен открыл возбудителя 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, возбудителя чумы. Пастереллы широко распространены в природе; они обнаруживаются не только в организме больных животных, но и у здоровых бактерионосителей.

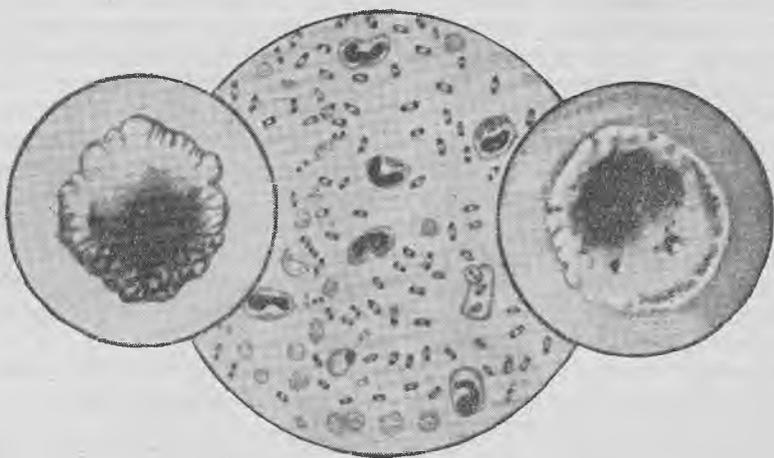


Рис. 83. Пастереллы чумы из бубона и колонии на мясо-пептонном агаре.

Морфология. Чумная бактерия в мазках из тканей овоидной (яйцевидной) формы; длина ее от 1 до 2 μ , толщина — от 0,3 до 0,7 μ (рис. 83). Она неподвижна, не образует спор, в культурах на плотных средах имеет удлиненные формы.

В препаратах из органов и культур пастерелла чумы имеет нежную капсулу. Окрашивается она всеми обычными анилиновыми красителями биполярно, более интенсивно по полюсам, грамотрицательна.

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 удлинённой, иногда нитевидной. При добавлении к агару поваренной соли образует различные причудливые формы (шаровидные, колбовидные, нитевидные, зернистые), которые обычно называют инволюционными. У чумной бактерии установлено наличие фильтрующихся форм.

Культивирование. Пастерелла чумы — аэроб; она может расти и в анаэробных условиях. Культивируется в обычных средах с рН 6,9—7,0. Температурный оптимум роста 25—30°. Развивается и при температуре 0—45° с рН 5,8—8,0.

На косом агаре культура растёт 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 «мятые кружевные платочки».

В бульоне образует поверхностную плёнку со спускающимися вниз нитевидными образованиями наподобие сталактитов и хлопьевидный осадок.

В качестве стимуляторов роста применяют сульфит натрия, 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. Особенно большое практическое значение имеют вакцинные штаммы бактерии чумы, применяемые для приготовления живой вакцины.

Ферментативные свойства. Возбудитель чумы не разжижает желатин, не образует индола, восстанавливает нитраты в нитриты, ферментирует с образованием кислоты глюкозу, левулезу, мальтозу, галактозу, ксилозу,

Таблица 16

Дифференциально-диагностические признаки пастерелл чумы и псевдотуберкулеза грызунов

<i>Pasteurella pestis</i>	<i>Pasteurella pseudotuberculosis</i>
Лизируется всеми типами чумного фага	Лизируется только некоторыми типами чумного фага
Обладает фибринолитическими свойствами	Не обладает фибринолитическими свойствами
Свежие штаммы обычно не ферментируют рамнозу	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, нередко до титра; S-форма слабо или совсем не агглютинируется противочумной сывороткой
Не растёт на голодном (без пептона) 3% агаре	Дает слабый рост на голодном 3% агаре

маннит и арабинозу (не всегда); одни штаммы ферментируют глицерин, другие его не ферментируют. Не расщепляет сахарозы, дульцита. Дифференциальная диагностика возбудителей чумы и псевдотуберкулеза грызунов представляет большие трудности. В отличие от пастереллы псевдотуберкулеза грызунов чумный микроб не разлагает адонита и очень редко ферментирует рамнозу и лактозу (табл. 16).

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. 138) 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 вещества токсина приходится 86 000 смертельных мышиных доз.

Антигенная структура. Пастерелла чумы содержит 10 антигенов, из них А — специфический капсульный термолабильный (полисахаридный) и В — неспецифический соматический термостабильный (протеиновый). С капсульным веществом связана иммуногенная активность вакцин. На этом принципе была построена методика получения противочумных сывороток путем гипериммунизации лошадей полисахаридным специфическим комплексным антигеном, полученным из капсульного вещества чумной бактерии (Н. Н. Жуков-Вережников). Кроме капсульного и соматического, в теле бактерии чумы содержится поверхностный соматический антиген. Методом преципитации в агаре у возбудителя чумы были обнаружены антигены, общие с кишечно-тифозными и дизентерийными бактериями.

Классификация. Современной классификацией возбудитель чумы (*Pasteurella pestis*) 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 зимнеящие 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.

Пастереллы чумы очень чувствительны к высыханию и высокой температуре, кипячение убивает их в течение одной минуты, нагревание до 60° — одного часа; от действия 5% раствора фенола погибают через 5—10 минут и 5% раствора лизола — 2—10 минут.

Патогенность для животных. Восприимчивыми к чуме являются грызуны: черная крыса, серая крыса, мыши, суслики, полуденные песчанки, гребенщики, 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 погибали верблюды; люди, употреблявшие в пищу 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 в прошлом была грозным заболеванием. Она не раз опустошала целые страны. В VI веке от чумы за 50 лет погибло около 100 млн. человек. Особенно тяжело пострадало от нее население Восточной Римской империи. В XIV веке разразилась пандемия чумы, которая тогда называлась «великой», или «черной», смертью. От нее погибло 25 млн. человек в Европе (1/4 населения) и 35 млн. в Азии.

С 1894 по 1938 г. в различных странах мира от чумы умерло свыше 13 млн. человек. Не прекращались заболевания чумой и в последующие времена. Заболевания чумой имеют место и в настоящее время, особенно в эндемичных районах Азии и Африки. По данным ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) с 1921 по 1950 г. было зарегистрировано во всех странах мира 2 541 461 заболевание, а с 1951 по 1961 г. — 28 323.

Чума является зоонозной, трансмиссивной, особо опасной инфекцией с природной очаговостью; возбудители, переносчики и животные (резервуары возбудителя) неограниченно долго существуют в природных условиях. Заражение чумой происходит главным образом через блох грызунов, мочу грызунов, фекалии блох. Блохи черных крыс (*Xenopsylla cheopis*) и серых крыс (*Ceratophyllus fasciatus*), заразившись чумой, не могут заглатывать кровь вследствие закупорки (блокирования) чумными бактериями входа в желудок (proventriculus), поэтому при следующем укусе они отрыгивают заключенную кровь и вместе с ней выбрасывают чумные бактерии. Переносчиком возбудителя чумы может быть и человеческая блоха.

Из степных животных резервуаром пастерелл чумы являются 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 заболеть сами и заражать молодняк.

Современная эпидемиология чумы была научно обоснована отечественными эпидемиологами и микробиологами (Д. К. Заболотный, Г. Н. Минх, И. А. Демянский, Н. Н. Клодницкий и многие другие), которые на огромном фактическом материале доказали роль диких грызунов (сусликов и тарбаганов) как хранителей возбудителей и источников чумы в природе. Благодаря трудам этих ученых была организована рациональная система противочумных мероприятий, проведение которых способствовало ликвидации эпидемий чумы в нашей стране.

Возбудитель чумы проникает в организм человека через поврежденную кожу (иногда слизистые оболочки) и воздушно-капельным путем. На месте внедрения возбудителя воспалительные явления довольно часто отсутствуют. В зависимости от места локализации возбудителя, реактивности организма, вирулентности микроба, степени клеточного и гуморального иммунитета чума у человека, по Г. П. Рудневу, может быть кожная, бубонная, кожно-бубонная, первично септическая, вторично септическая (первично легочная), вторично легочная, кишечная.

Чума начинается внезапно, без продромальных 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 обнаруживают очаги воспаления лимфатических узлов, кровоизлияния, геморрагический периаденит; в лимфатических узлах и клетчатке большое количество пастерелл чумы. Фагоцитоз подавлен. Отмечается выраженный распад

бубонов, некроз; на коже мелкие кровоизлияния; печень увеличена, с кровоизлияниями 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 преимущественно имеет фагоцитарный характер. Особое значение имеют опсонины, способствующие повышению фагоцитарной активности клеток лимфоидно-микрфагальной системы.

Лабораторная диагностика производится 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, 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 сульфита натрия и 1 мл насыщенного спиртового раствора генциана фиолетового, разведенного 1:100 дистиллированной водой, а для обезвреживания чумного фага в культуре 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 области 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, фаголизабильных, агглютинабельных свойств выделенной культуры, которую дифференцируют с возбудителем псевдотуберкулеза грызунов (см. табл. 16). Биопроба в диагностике чумы играет решающую роль.

При исследовании загнивших трупов грызунов применяют реакцию термопреципитации.

Ввиду важности своевременного распознавания чумы в последнее время разработаны ускоренные методы лабораторной диагностики этого заболевания.

Лечение. Согласно инструкции Министерства здравоохранения СССР, в настоящее время 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 с хлоромицетином или тетрациклином с противочумной сывороткой. Кроме того, для лечения больных чумой используют противочумную сыворотку или противочумный гамма-глобулин и специфический фаг. При осложнениях рекомендуют вводить пенициллин, хлортетрациклин или альбомуцин, 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 назначают 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 заноса чумы.

Специфическую профилактику проводят живой вакциной EV.

В СССР противочумную вакцину готовят из штаммов 1 и 17. Ее выпускают в сухом виде, применяют подкожно, внутрикожно, наочно однократно или двукратно. Продолжительность иммунитета в пределах года. В зависимости от эпидемиологической обстановки проводится ревакцинация через 6 или 12 месяцев.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ТУЛЯРЕМИИ

Возбудитель туляремии (*Francisella tularensis*) открыт в 1912 г. Г. Мак Коом и Ш. Чепиным в районе Туляре (Калифорния) и более подробно был изучен Э. Френсисом. В настоящее время Международный комитет по номенклатуре бактерий принял предложение советских авторов включить возбудитель туляремии в род *Francisella*.

Морфология. Туляремийные бактерии представляют собой короткие кокковидные и палочковидные кокки (рис. 84) размером от 0,2 до 0,7 μ . 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 μ , проходящих через фильтры, кокков средних размеров, очень крупных шаров и шаров с почковидными выростами. В мазках выявляют палочковидные и нитевидные формы микробов туляремии до 8 μ 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 37° в средах, богатых витаминами, например в желточной среде, состоящей из 60% желтка и 40% 0,85% раствора поваренной соли, рН среды 6,7—7,4. Посевы выдерживают в термостате от 2 до 14 суток.

Бактерии туляремии размножаются на цистиновом агаре, который содержит 0,05—0,1% цистина и 1% глюкозы. После кипячения смеси в течение нескольких минут и охлаждения до 40—50° добавляют кроличью дефибрированную кровь, которая должна составлять 5—10% питательной среды. Бактерии растут в виде колоний молочно-белого цвета. 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.

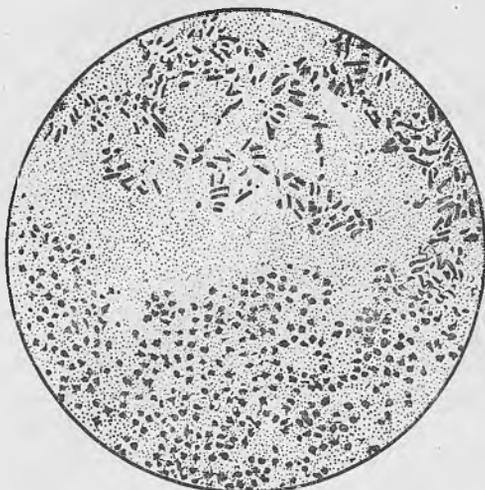


Рис. 84. Возбудитель туляремии (кокковидная и палочковидная форма).

При культивировании в искусственных условиях туляремийные бактерии утрачивают Vi-антиген, с которым связаны их вирулентность и иммуногенность.

Ферментативные свойства. Бактерии туляремии расщепляют белки с образованием сероводорода, не образуют индола, ферментируют с образованием кислоты глюкозу, левулезу, маннозу, 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 расщеплять 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. Реакции агглютинации и преципитации обладают выраженной специфичностью. Установлено, что туляремийные микробы содержат термостабильные специфические гаптены. В реакции агглютинации установлена общность антигенов туляремийных бактерий и бруцелл, что всегда должно учитываться 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 и иммуногенных свойств, у штаммов туляремийных бактерий, из которых изготавливают вакцину, сохраняют некоторую степень вирулентности для белых мышей — «остаточную вирулентность».

Классификация. Среди туляремийных бактерий различают две разновидности: американскую, высокопатогенную для кроликов и ферментирую-

дую глицерин, и европейскую, малопатогенную для кроликов и не ферментирующую глицерин.

Резистентность. В глицерине возбудитель туляремии сохраняется до 240 суток, в зерне — 130, в воде и трупах грызунов — 90, печеном хлебе — 20, почве — 10 суток. Длительно сохраняется 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 60° 10—15 минут и под влиянием прямых лучей — 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, наочно. У зараженных животных повышается температура, появляется зялость, падает вес; селезенка, печень, паховые лимфатические узлы увеличиваются, воспаляются. Микроб при бактериоскопическом исследовании обнаруживается в селезенке, печени, костном мозгу, 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, 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, ангиназно-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, тяжелой, средней тяжести.

Туляремия сопровождается развитием аллергии, которая появляется во время болезни и сохраняется в течение многих лет, иногда всю жизнь.

Летальность незначительная (1—5%). В связи с широким применением антибиотиков в большинстве случаев болезнь заканчивается выздоровлением.

По характеру распространения и путям заражения туляремийные эпидемические вспышки подразделяют на **п р о м ы с л о в ы е**, которые связаны с охотой на водяных крыс и ондатр; **с е л ь с к о х о з я й с т в е н н ы е**, возникающие при обмолоте скирд, заселенных мышевидными грызунами; **в о д н ы е**, обуславливающие заболевания в связи с употреблением инфицированной воды; **п и щ е в ы е**, при которых заражение происходит алиментарным путем; **т р а н с м и с с и в н ы е**, 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 дифференциальный диагноз представляет трудности. Решающая роль в дифференциации туляремии от других болезней принадлежит лабораторным исследованиям. Диагностику туляремии строят с учетом особенностей болезни, которые могут 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

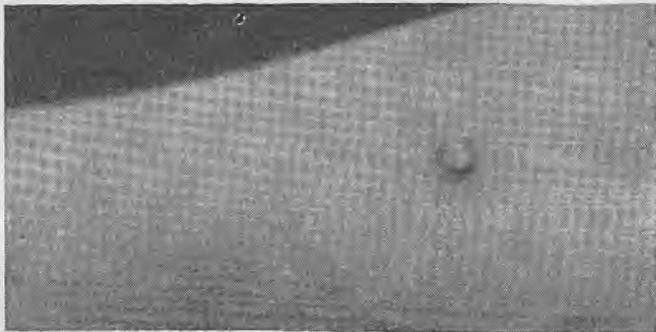


Рис. 85. Положительная внутрикожная проба на туляремию.

положительными через 6—12 часов после введения тулярина (рис. 85). Аллергические пробы бывают положительными у реконвалесцентов и привитых, что следует иметь в виду при дифференциации туляремии с другими заболеваниями.

2. На 2-й неделе заболевания 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 диагностикомом из бруцелл ввиду общности их антигенов с туляремиными бактериями.

3. Для выделения культуры используют биологический метод, так как выделение культуры непосредственно у больного человека 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 туляреминых бактерий экспериментальные животные погибают на 4—12-й день. Их вскрывают, а из органов делают мазки-отпечатки и посев на свернутую яичную среду для выделения культуры. Полученную культуру подвергают микроскопическому, микробиологическому и биологическому исследованиям. 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 стрептомицин, хлортетрациклин, тетрациклин, окситетрациклин, левомицетин, синтомицин, 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 грызунами, пораженными туляремией;
- 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 на кожу однократно. Продолжительность поствакцинального иммунитета от 3 до 6 лет. Противотуляремийная вакцина по своей эффективности не уступает наилучшей вакцине — противооспенной.

За последние годы в Советском Союзе и ряде стран проводятся исследования по усовершенствованию имеющихся вакцин, в частности получению химической вакцины, способной создавать невосприимчивость и к аэрогенному заражению.

БРУЦЕЛЛЫ

В 1886 г. английский бактериолог Д. Брюс на острове Мальта обнаружил возбудителя мальтийской лихорадки в селезенке умершего человека, в 1887 г. получил его в чистой культуре.

В 1896 г. датский исследователь Б. Банг установил этиологию инфекционного аборта крупного рогатого скота. В 1914 г. американский исследователь Дж. Траум выделил от свиней микроб, который вызывает у них инфекционный аборт.

В 1918 г. американская исследовательница А. Ивнс 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 *Bruceella* 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*.

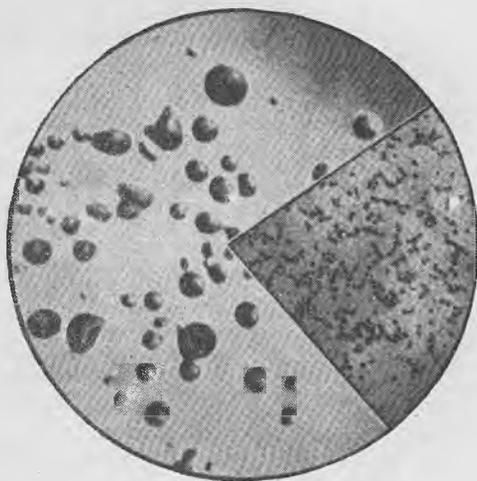


Рис. 86. Чистая культура и колонии *Bruceella melitensis*.

Морфология. Бруцеллы — мелкие кокковидные овоидные микроорганизмы величиной $0,3-0,4 \mu$ (рис. 86). Удлиненные формы имеют размеры от $0,4$ до 3μ длины и $0,4 \mu$ ширины. В электронном микроскопе бруцеллы мелкого и крупного рогатого скота имеют форму кокков и коккобактерий, бруцеллы свиней — палочек. Они грамотрицательны (см. рис 117, 1), неподвижны, не образуют спор и капсул (некоторые штаммы иногда образуют капсулы).

Культивирование. Бруцеллы — аэробы; при высеве материала от больного развиваются медленно, в течение 8—15 дней; иногда рост появляется на 3-й день, а в ряде случаев на 30-й день. Лабораторные культуры при пересевах вырастают через 24—48 часов; культивируют бруцеллы при pH среды 6,8—7,2. Оптимальная температура роста 37°, крайние границы 6 и 45°.

Бруцеллы могут расти в обычных средах, но более подходящими являются печеночный агар и печеночный бульон. На печеночном агаре бруцеллы образуют круглые, гладкие (см. рис. 86) колонии с беловатым или перламутровым оттенком; в печеночном бульоне они дают муть с последующим выпадением на дно пробирок слизистого осадка. Бруцеллы хорошо культивируются в 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.

У бруцелл установлено явление диссоциации из S-форм в R-формы. Обнаружены и L-формы. У них особенно хорошо выражена адаптационная способность. Они могут сравнительно легко приспособиться к росту в питательных средах, на которых не культивировались в первых генерациях: например, бруцеллы крупного рогатого скота, которые в первых генерациях 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 желатины, не образуют индола. Некоторые виды продуцируют сероводород, разрушают мочевины и аспарагин, восстанавливают нитраты в нитриты, гидролизуют белки, пептоны и аминокислоты с образованием аммиака и сероводорода, обычно не ферментируют углеводов, хотя некоторые, очень немногие, штаммы сбраживают глюкозу и арабинозу.

Токсинообразование. Растворимого токсина бруцеллы не продуцируют. В результате распада бактериальных тел образуется эндотоксин, который обладает специфическими свойствами и может быть использован при постановке аллергических кожных проб.

Антигенная структура. Бруцеллы содержат два типоспецифических антигена: А и М. У бруцелл мелкого рогатого скота преобладает антиген М, у остальных видов — А. Из бруцелл мелкого и крупного рогатого скота были выделены вещества полисахаридной природы, не обладающие типоспецифичностью. Все три вида бруцелл имеют общий с бактерией туляремин антиген.

За последние годы было выявлено, что бруцеллы, кроме О-антигена, обладают дополнительным термолабильным Vi-антигеном. Опыты показали, что разделная иммунизация Vi- и О-антигенами не обеспечивает полной защиты животных от заражения, в то время как одновременная иммунизация всеми антигенами дает хороший результат.

Классификация. Бруцелл подразделяют на три вида: 1) бруцеллы мелкого рогатого скота (*Brucella melitensis*); 2) бруцеллы крупного рогатого скота (*Brucella abortus*); 3) бруцеллы свиней (*Brucella suis*). Все три вида обладают способностью вызывать перекрестный иммунитет. Бруцеллы дифференцируются на основании признаков, приведенных в табл. 17.

Внутри двух видов бруцелл (*Br. abortus*, *Br. suis*) описаны типы (I, II, III), которые являются, вероятно, только вариантами этих видов, полностью или частично утративших вирулентность.

Дифференциация бруцелл возможна и по реакции адсорбции агглютининов, с помощью которой устанавливают вид бруцелл, а также генетическую связь между ними.

Дифференциальная характеристика бруцелл

Вид бруцелл	Условия культивирования	Бактериостатическое действие красителей				Образование сероводорода
		фуксин 1:25 000	тионин 1:50 000	метиловый фиолетовый 1:100 000	пиронин 1:200 000	
<i>Bruceella melitensis</i>	Аэробно	+	+	+	+	—
<i>Bruceella abortus</i>	В присутствии 5—10% CO ₂	+	—	+	+	+
<i>Bruceella suis</i>	Аэробно	—	+	—	—	+

Условные обозначения. + наличие роста, выделение сероводорода; — отсутствие роста и выделения сероводорода.

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, снегу, масле и брызге — до 4 месяцев, в шерсти овец — до 3—4 месяцев, в пыли — 30, мясе — 20, молоке — 7 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 — в течение нескольких 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, лошади, верблюды, олени, собаки, кошки, грызуны (крысы, мыши, суслики, хомяки, кролики, полевки, водяные крысы и др.).

У животных бруцеллез протекает в острой и клинически скрытой форме. Наиболее типичные проявления бруцеллеза у овец и коз — аборт или рождение нежизнеспособного плода; бруцеллез у коров характеризуется абортными, снижением удоя молока, исхуданием, причем у наиболее ослабленных и истощенных животных заболевание в некоторых случаях заканчивается смертью; у свиней, кроме абортов, отмечаются артриты, бурситы, орхиты, эпидидимиты и другие осложнения; у лошадей и верблюдов бруцеллез чаще протекает в скрытой форме, аборты встречаются редко, отмечаются исхудание, вялость, длительные множественные абсцессы.

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), причем в эпидемиологии бруцеллеза человека основная роль принадлежит мелкому рогатому скоту (козы и овцы). В настоящее время накопилось достаточное количество наблюдений, подтверждающих возможность в некоторых случаях заражения здоровых людей от больного бруцеллезом человека, инфицированного *Bruceella melitensis*.

Человек инфицируется бруцеллезом чаще всего алиментарным путем через молоко и молочные продукты от коз, овец, коров. Возбудитель может проникнуть также через поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки. Заражаются главным образом ветеринарный и зоотехнический персонал, чабаны, работники молочнотоварных ферм, брынзоварен, мясокомбинатов и др. В условиях сельского хозяйства 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 (от 4 до 12 и более месяцев) бактериемии. Возбудители гематогенным путем разносятся по всему организму, обуславливая возникновение орхита, остита, периостита, 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, кровотворной, гепатолиенальной, нервной и половой систем. У беременных женщин могут быть аборты. 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. При бруцеллезе иммунитет своеобразный; 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, инфекционным, а затем становится стерильным, но лабильным и малонапряженным. При бруцеллезе развивается состояние аллергии, которое сохраняется в течение многих лет. Все виды бруцелл обладают способностью вызывать в организме выработку перекрестного иммунитета.

Большое значение в невосприимчивости при бруцеллезе имеет фаг, который является мощным фактором изменчивости бактерий. Почти у всех



Рис. 87. Аллергическая проба Бюр-
не (положительная)

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 печеночного или асцитического бульона (рН 6,8). Выращивание продолжается до 3—4 недель и больше. В одну из колб вводят 5—10 % углекислоты (для выращивания 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 посевах 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 цитратным 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 генцианфиолетовый в разведении 1:200 000. В некоторых случаях для выделения культуры бруцелл исследуют испражнения, коровье и женское молоко, околоплодную 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 на 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 накапливается достаточное количество агглютининов, которые обнаруживают реакциями агглютинации: Райта (развернутой в пробирках) и Хеддльсона (пластинчатой на стекле). Реакцию Райта считают резко положительной в разведении сыворотки 1:800, положительной в разведении 1:400—1:200, сомнительной при титре 1:50—1:100.

Реакцию Хеддльсона используют главным образом при массовых обследованиях на бруцеллез.

Существенным недостатком реакции Хеддльсона является то, что иногда она бывает положительной с сыворотками здоровых людей, у которых имеются в крови нормальные антитела.

3. **Постановка кожной аллергической пробы.** Для выявления состояния аллергии с 15—20-го дня болезни и позднее ставят пробу Бюрне: фильтрат 3—4-недельной бульонной культуры (бруцеллин) вводят в дозе 0,1 мл внутрикожно в предплечье. 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 людей показатели находятся в пределах 0—1, редко 3—5; у больных реакцию считают сильной при показателе 50—75, средней — при 25—49, слабой — при 10—24.

5. В ряде случаев применяют реакцию связывания комплемента.

Лечение. Больным бруцеллезом людям назначают антибиотики (левомицетин, синтомицин, хлортетрациклин, стрептомицин, дигидрострептомицин, тетрациклин и др.). 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 перегоном 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 профилактики в населенных пунктах, неблагополучных по бруцеллезу, производят иммунизацию людей живой вакциной.

Бруцеллезную вакцину вводят подкожно, однократно в дозе 1 мл лицам с отрицательной пробой Бюрне. Вакцину для накожного введения применяют по типу противооспенных прививок; предварительно необходима постановка пробы Бюрне. Ревакцинацию проводят через 10—12 месяцев.

Вопреки утверждениям Ш. Николая, что бруцеллез — болезнь будущего и борьба с ним неэффективна, официальные данные ВОЗ опровергают это положение. Так, во всех странах мира в 1951 г. было зарегистрировано 53 711 больных бруцеллезом, а в 1956 г. — 21 241.

ВОЗБУДИТЕЛИ САПА И МЕЛИОИДОЗА

ВОЗБУДИТЕЛЬ САПА

Микроб *Actinobacillus mallei* открыт Ф. Леффлером и Х. Шютцем в 1882 г. У человека он был впервые обнаружен Н. П. Васильевым в 1883 г. Он входит в семейство *Bacteriaceae*.

Морфология. Возбудитель сапа представляет собой тонкую прямую или слегка изогнутую палочку длиной 1,5—4 μ и шириной 0,3—0,5 μ . Он

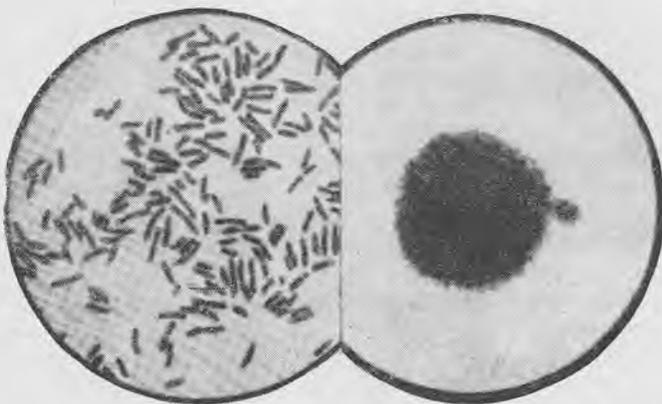


Рис. 88. Чистая культура и колонии бактерии сапа.

полиморфен (рис. 88); в клетках часто образуются сегменты. Встречаются нитевидные формы длиной 8—12 μ ; имеются неподвижные и подвижные штаммы. Бактерии сапа не образуют спор и капсул, грамотрицательны, более интенсивно воспринимают краситель при добавлении к нему щелочи или кислоты. Короткие формы окрашиваются по полюсам.

Культивирование. Бактерии сапа — аэробы и факультативные аэробы. Оптимальная температура их роста 37°, крайние границы 20—45°. Они хорошо развиваются на обычных средах, но лучше на свернутой сыворотке или глицериновом агаре при pH среды 6,4—6,8. Колонии серовато-белого цвета, несколько прозрачные, с влажной поверхностью и слизистой консистенцией (см. рис. 88). На бульоне растут с помутнением или осадком на дне, на картофельной среде дают пышный рост с прозрачным медообразным налетом янтарно-коричневого цвета.

Ферментативные свойства. В биохимическом отношении бактерии сапа малоактивны, желатину не разжижают, индола не образуют, нитратов и нитритов не восстанавливают, иногда ферментируют глюкозу с образованием кислоты, молоко свертывают на 4—11-й день.

Токсинообразование. Бактерии сапа растворимого токсина не продуцируют. Они содержат эндотоксины. Одним из продуктов распада является маллеин, который обладает ярко выраженным аллергическим действием и подобно туберкулину, используется в диагностических целях.

Антигенная структура и классификация. Бактерии сапа состоят из двух разновидностей или антигенных групп. Первая содержит антиген, общий для бактерий сапа и мелиоидоза, вторая имеет антиген, который содержится только в бактериях сапа. Кроме того, из бактерий сапа были выделены две фракции: специфический видовой полисахарид и неспецифический нуклеопретид.

Резистентность. Бактерия сапа 2—3 недели сохраняется в гниющем материале; выдерживает высушивание в течение 14 суток; малоустойчива к воздействию высокой температуры и антисептикам; 5% раствор хлорной извести, 2% раствор формалина убивают ее в течение 1 часа.

Патогенность для животных. Сапом болеют лошади, ослы и мулы. Описаны случаи заболевания сапом хищных зверей: льва, барсука, леопарда, барса, рыси, степной кошки. Крупный рогатый скот, свиньи, козы, овцы, птицы сапом не болеют. Болезнь протекает у лошадей в хронической и острой форме; по локализации сап подразделяют на легочный, носовой и кожный. При кожной форме в лимфатических узлах образуются инфекционные гранулемы, которые размягчаются в центре с образованием язв.

С 1880 по 1910 г. в России от сапа погибло около 250 000 лошадей. С 1908 по 1912 г. было убито более 100 000, а ежегодно истреблялось свыше 20 000 животных. В СССР сап среди лошадей регистрируется единичными случаями.

Из экспериментальных животных восприимчивыми являются морские свинки, кошки, серые мыши. При заражении морских свинок на месте введения возбудителя появляется припухлость, размягчение, распад ткани с образованием язв и узелков во внутренних органах.

При внутрибрюшинном заражении морских свинок (самцов) на 2—3-й день возникает гнойное воспаление оболочек яичка, появляется припухлость и покраснение (феномен Штрауса). При заражении серых мышей у них развивается септицемия.

Патогенез и заболевание у человека. Основным источником инфекции являются больные сапом животные. Заражение происходит в результате контакта с животными, их выделениями, а также через инфицированные имбирю, ведра, мешки, корм, воду. Заболевают чаще конюхи, кучера, ветеринарные и лабораторные работники.

Сап относится к зоонозным инфекциям. Болезнь у человека бывает острой и хронической. Возбудитель проникает через ссадины на коже, слизистые оболочки носа, глаза, а также перорально и аэрогенно через верхние дыхательные пути.

При острой форме на месте внедрения возбудителя возникает припухлость и образуется узелок, который распадается с развитием язвы. В дальнейшем появляются воспаление регионарных лимфатических узлов, пустулезная сыпь на коже и слизистых оболочках, гнойнички в мышцах или подкожной клетчатке. Иногда поражаются суставы, слизистая оболочка носа, лицо; температура высокая, отмечается общая разбитость.

В ряде случаев болезнь заканчивается септициемией. При вскрытии обнаруживаются очаги гнойного характера в легких, селезенке, печени, костном мозгу и слюнных железах. Летальность от острого сапа в дореволюцион-

период достигала 100%, в среднем она находилась в пределах 36%.

При хронической форме возникают местные гранулемы с образованием язв, которые характеризуются неправильными и уплотненными краями. Болезнь длится в течение нескольких месяцев и сопровождается рецидивами. Выздоровление наблюдается только в половине случаев. Сап сопровождается выраженной аллергией.

Иммунитет. При сапе иммунитет в первой фазе является инфекционным (нестерильным). Вторая фаза заканчивается полным клиническим и биологическим излечением, при котором наступает состояние стерильного иммунитета. В крови животных и человека образуются агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие антитела.

Лабораторная диагностика. Она заключается в следующем:

1. Микроскопическое исследование отделяемого материала из язв полости носа, пунктатов из лимфатических узлов и абсцессов. Обнаружение сходных с возбудителем сапа бактерий является предварительным этапом лабораторной диагностики.

2. Посев патологического материала на свернутую сыворотку или картофель, кровь — на 3% глицериновый бульон, выделение чистой культуры, ее идентификация и испытание на животных. Получение чистой культуры у больных людей крайне редко завершается положительным результатом.

3. Заражение исследуемым материалом или выделенной культурой самцов морских свинок внутрибрюшинно, серых мышей или кошек под кожу затылка. Это наиболее точный способ диагностики сапа.

4. Реакция связывания комплемента (основной метод лабораторной диагностики сапа у животных).

5. Маллеиновую пробу для распознавания сапа у людей ставят по типу кожной пробы Пирке в разведении маллеина 1:2, 1:10 или в виде внутрикожной пробы в объеме 0,1 мл маллеина, разведенного 1:1000.

Лечение. Назначают хлортетрациклин в комбинации с сульфаниламидными препаратами (норсульфазол) и стрептомицином. При хронических формах проводят аутовакцинотерапию.

Профилактика. Предупреждение сапа сводится к раннему распознаванию болезни среди лошадей путем постановки маллеиновой пробы и серологических реакций. Больных животных убивают. В ветеринарной практике с профилактической целью применяют иммунизацию животных специальной вакциной.

Больной человек малоопасен как источник распространения сапа, однако изоляция больного и дезинфекция помещения обязательны.

В СССР сап среди людей в последние годы не встречается. Он имеет место в странах Африки, Азии и Америки.

ВОЗБУДИТЕЛЬ МЕЛИОИДОЗА

Микроб *Pseudomonas pseudomallei* был открыт в 1912 г. А. Уайтмором и К. Кришнасами. Он входит в семейство *Pseudomonaceae*, порядок *Pseudomonadales*.

Морфология. Бактерия мелиоидоза подвижная (лофотрих), изогнутая, зернистая, с закругленными концами, размерами 2—8 μ длины и 0,5—1 μ ширины. Не образует спор и капсул, сходна с возбудителем сапа. В мазках бактерии располагаются попарно. Характерным признаком для них является наличие образований, напоминающих капсулу. Они хорошо окрашиваются по Романовскому—Гимзе, а также всеми анилиновыми красителями, грамотрицательны, окрашиваются биполярно и становятся сходными с бакте-

риями чумы. При повторных пересевах подвижность и биполярность утрачиваются.

Культивирование. Возбудитель мелиоидоза может расти в аэробных и анаэробных условиях. Оптимальная температура 37°. Выращивается в обычных средах при рН 6,8—7,2. На свернутой сыворотке и глицериновом агаре развивается в виде беловатых, гладких, сочных блестящих колоний, которые в дальнейшем становятся сухими и плоскими. От бактерий сапа отличается подвижностью и разжижением желатины. При старении в колониях образуются заметные изменения, морщинистый вид и ослизнение. Гемолитическими свойствами не обладает.

На 5% глицериновом агаре через 48 часов появляются сухие, морщинистые колонии. На мясо-пептонном агаре через сутки образуются гладкие колонии, через 2—3 суток они становятся шероховатыми и плоскими, на 4—7-е сутки появляется желтовато-коричневый пигмент. В бульоне вначале наблюдается легкое помутнение, которое затем усиливается. На картофеле возникает кремовый пигмент.

Ферментативные свойства. Бактерия мелиоидоза на 4—5-й день после посева уколом разжижает желатину, а также свернутую сыворотку и куриный белок, не образует индола и сероводорода, восстанавливает нитраты в нитриты, сбраживает и свертывает молоко, ферментирует с образованием кислоты глюкозу, лактозу, сахарозу, мальтозу, маннит и дульцит, гидролизует мочевины; культуры издают своеобразный ароматный запах.

Токсинообразование. Возбудитель мелиоидоза не образует экзотоксина, продуцирует несколько фракций эндотоксических веществ: слабый термостабильный эндотоксин, вызывающий у животных эритему на месте введения, и два сильных термолабильных. Один из них обуславливает геморрагическо-некротические поражения, второй вызывает летальный исход у животных без выраженных изменений кожи и тканей на месте инъекции.

Антигенная структура и классификация. Возбудитель мелиоидоза имеет Н-антиген (жгутиковый) и О-антиген (соматический), который является общим с антигенами бактерий сапа и некоторых салмонелл и, следовательно, не обладает специфичностью. Выявлены также М- и К-антигены, отличающиеся типоспецифическими серологическими свойствами. Они агглютинируются соответствующими сыворотками. М-антиген препятствует агглютинации с О- и К-сыворотками, К-антиген задерживает агглютинацию О-сывороткой.

Из старых культур бактерий мелиоидоза выделен специфический фаг. Дифференцировано два типа фага: северовьетнамский и южновьетнамский.

Резистентность. Возбудитель мелиоидоза долго сохраняется во внешней среде, не теряя своей вирулентности. На глицериновом агаре не утрачивает патогенности в течение 8 лет. При заражении морских свинок вызывает через 2—3 недели смертельный исход. Устойчив к высушиванию, в почве сохраняется до месяца. В питьевой воде остается вирулентным 44, в почве—30, трупном материале грызунов — 8 суток. Быстро погибает от кипячения; 1% раствор фенола и 0,1% раствор формалина убивает его в течение 24 часов.

Патогенность для животных. К возбудителю мелиоидоза восприимчивы крысы, мыши, кошки, собаки, лошади, овцы, козы, обезьяны. Из экспериментальных животных — морские свинки, кролики, белые крысы, мыши. Болезнь сопровождается септициемией и образованием множественных абсцессов в лимфатических узлах, печени, селезенке, легких; у самцов морских свинок образуются орхиты.

Патогенез и заболевание у человека. Мелиоидоз — зоонозная инфекция, напоминающая по своей клинической картине сап. До 1933 г. во всем мире было зарегистрировано 95 случаев этой болезни, из них 90 закончились смертью. Все они имели место в ограниченном районе Дальнего Востока, вклю-

чая Малайский архипелаг и соседние районы Индокитая, Бирмы и Индии. В дальнейшем число известных случаев увеличилось до 300, включая несколько американских солдат, заболевших во время войны в Корее. Почти все заболевшие умерли. Мелиоидоз наблюдается у крыс на Малайском архипелаге, в Китае, Бирме, Индии. Заболевание у крыс протекает хронически и приводит к гибели. В естественных условиях мелиоидоз наблюдается в виде эпизоотий среди грызунов (дикие крысы, мыши), иногда морских свинок и кроликов в вивариях, а также кошек, собак, свиней (при поедании трупов грызунов).

Возбудитель мелиоидоза выделяется из организма больных животных с носовым и гнойно-слизистым отделяемым язв кожи, с мокротой и фекалиями. При этом инфицированию подвергаются территория, жилые помещения, пищевые продукты и другие объекты.

Человек заражается при употреблении пищи, инфицированной грызунами. Резервуаром и переносчиком возбудителя могут быть крысиные блохи, комары.

Болезнь протекает, как общее септическое заболевание в острой, подострой и хронической форме. Острая форма характеризуется высокой температурой, сильными головными болями, одышкой, рвотой, поносом, мышечными болями, лейкоцитозом (до 15 000); затем развиваются абсцессы в мышцах и гнойные пустулы на коже. Обычно на 5—10-й день наступает летальный исход.

При подостром мелиоидозе преобладают нагноительные процессы в различных органах и тканях: абсцессы легких, гнойные орхиты, миозиты, остеомиелиты с образованием множественных свищей; иногда развивается менингит. Через 3—4 недели больной погибает.

При хроническом мелиоидозе образуются множественные кожные язвы и свищи в области ягодиц. Болезнь продолжается несколько месяцев и заканчивается летально.

Мелиоидоз в острой форме сходен с легочной и септицемической формами чумы, острым сапом, брюшным тифом, коматозной формой малярии. Хронический мелиоидоз необходимо дифференцировать с третичным сифилисом, туберкулезом кожи, хроническим сапом, бруцеллезом, микозами кожи и костей.

Иммунитет не изучен. Вероятно, в процессе болезни он не вырабатывается ни у животных, ни у человека.

Лабораторная диагностика. Проводится путем посева крови, гноя, трупного материала на питательные среды, выделения чистой культуры и ее идентификации по культуральным, ферментативным и биологическим свойствам.

При заражении морских свинок в слизистые оболочки развивается гнойный конъюнктивит, ринит и вагинит с образованием язв, появляется высокая температура, увеличиваются и нагнаиваются лимфатические узлы; на 6—8-й день наступает смерть с явлениями судорог.

При подкожном заражении на месте введения образуется припухлость, через 2—3 дня — некроз, язва с подрытыми краями, лимфатические узлы увеличиваются, нагнаиваются, становятся плотными, в органах появляются пиемические очаги; смерть наступает на 20-й день после заражения.

При заражении в брюшную полость возникает перитонит, у самцов — орхит (феномен Штрауса), бактерии локализуются в тестикулярном экссудате.

На вскрытии трупов животных во всех органах обнаруживаются казеозные узелки, печень и селезенка увеличены. Такие же изменения обнаруживаются в легких и почках, мочевом пузыре, желчном пузыре, подкожной клетчатке, мышцах и костях.

Возбудитель мелиоидоза развивается на питательных средах быстрее, чем бактерия сапа; через 48 часов он образует складчатые колонии. Реакция агглютинации с сывороткой больных в разведении 1:60 дает право предполагать мелиоидоз, в разведении 1:160 является диагностической.

Более специфична реакция непрямой агглютинации, которая ставится с эритроцитами человека, сенсibilизированными экстрактами из культур бактерии мелиоидоза. Дифференциация возбудителей сапа и мелиоидоза приведена в табл. 18.

Таблица 18

Основные дифференциальные признаки возбудителей сапа и мелиоидоза

Наименование возбудителя	Подвижность	Тинкториальные свойства	Рост на глицериновом агаре	Рост на картофеле	Разжижение желатины	Ферментация		
						глюкозы	лактозы	сахарозы
<i>Actinobacillus mallei</i>	∓	При окрашивании является сегментированностью	Серовато-белый налет с мутноватой и слизистой консистенцией	Налет янтарно-коричневого цвета в виде капли меда	—	—	—	—
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	+	Окрашивается биполярно	Образование колоний, сходных с колониями микобактерий	Обильный налет кремового цвета	+	К	К	К

Условные обозначения: К — ферментация углеводов с образованием кислоты; + разжижение желатины; ∓ неподвижен или слабо подвижен; — не разжижает желатины и не ферментирует углеводов.

Лечение. Применяются большие дозы сульфаниламидных препаратов (норсульфазол, сульфазин), а для подавления сопутствующей микрофлоры, которая может стать патогенной, назначаются массивные дозы антибиотиков (пенициллин, левомецетин, хлортетрациклин, стрептомицин и др.).

Профилактика. Больных людей госпитализируют, в очаге производят дезинфекцию, дезинсекцию и дератизацию с использованием крысида, углекислого бария, ловушек и капканов. Кроме того, проводят систематическое наблюдение за эндемическими очагами, своевременное выявление эпизоотий, защиту продуктов и складов продовольствия, водосточников от крыс и мышей, вивариев — от проникновения диких грызунов.

КИШЕЧНО-ТИФОЗНО-ПАРАТИФОЗНЫЕ И ДИЗЕНТЕРИЙНЫЕ БАКТЕРИИ

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 кишечного-тифозных и дизентерийных бактерий наибольший интерес представляет 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-тифозно-паратифозные и дизентерийные бактерии характеризуются общими признаками: они представляют собой палочки с закругленными концами размерами 0,3—0,8 μ в ширину и 1,5—4 μ в длину, не образуют спор, грамотрицательны, являются аэробами и факультативными анаэробами.

Ферментативная способность у них различна. Кишечная палочка отличается более выраженной биохимической активностью от патогенных видов (сальмонелл брюшного тифа, паратифов А, В и др.).

Дифференциацию кишечного-тифозно-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, пищевые продукты и другие предметы).

Морфология. *E. coli* по морфологии соответствует обычно характеристике семейства Enterobacteriaceae, данной выше (рис. 89, а); отличается полиморфизмом, имеются подвижные и неподвижные типы.

Культивирование. *E. coli* — аэроб и факультативный аэроб, оптимум роста 30—37°, рН 7,2—7,5, хорошо развивается и при комнатной температуре на обычных средах, растет при 10 и 45° в первые 2 суток. Кишечная палочка холоднокровных культивируется при 22—37°, при 42—43° ее рост задерживается.

На мясо-пептонном агаре развивается в виде слабо выпуклых полупрозрачных сероватых колоний (рис. 89, б), в бульоне вызывает диффузное помутнение с образованием осадка.

На среде Плоскирева образует красные колонии, на среде Эндо — красные с металлическим оттенком, на среде Левина — темно-синего цвета.

Ферментативные свойства. *E. coli* желатину не разжижает, образует индол и сероводород, восстанавливает нитраты в нитриты, ферментирует с

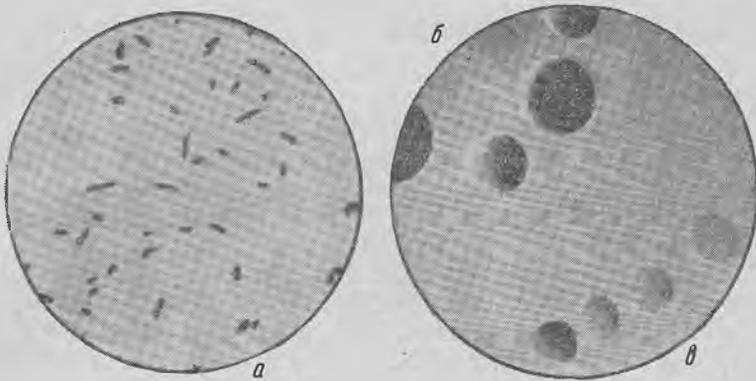


Рис. 89. Мазок из культуры *E. coli* (а), колонии *E. coli* (б), колонии дизентерийных бактерий (в).

образованием кислоты и газа глюкозу, левулезу, лактозу, мальтозу, маннит, арабинозу, галактозу, ксилозу, рамнозу, непостоянно сахарозу, рафинозу, дульцит, салицин, глицерин, свертывает молоко.

Имеются варианты кишечной палочки, ферментирующие сахарозу, не образующие индола, не имеющие жгутиков, не ферментирующие лактозу.

Токсинообразование. Некоторые штаммы кишечной палочки являются условно патогенными, они содержат глюкозидо-липидно-протеиновый комплекс, с которым связана их токсичность, антигенность и иммуногенность. Ряд штаммов обладает гемолитическими свойствами. Кроме эндотоксинов, в патогенных культурах обнаружены термолabile 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.

Антигенная структура. *E. coli* по антигенной структуре характеризуется разнообразием и резко выраженной индивидуальностью. В некоторых штаммах наряду с Н- и О- выявлены и другие антигены: поверхностный соматический (оболочечный, капсульный) К-антиген, который содержит термолabile 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-подгруппа — 79, Н-подгруппа — 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:B4 и т. д. или полнее:

$\frac{O}{O111} \cdot \frac{K}{B4} \cdot \frac{H}{2}$

Под влиянием среды обитания 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 (параагглютинация, см. стр. 184).

Путем культивирования *E. coli* в искусственных условиях можно получить самые разнообразные варианты.

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, 125, 127, 128, 145 и др., являющихся возбудителями колиэнтеритов у детей.

Колиэнтериты протекают остро с высокой температурой (38—39°), часто с сильным метеоризмом, нередко рвотой, поносами и общим токсикозом. Колиэнтериты обычно встречаются 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 перитонит, менингит, энтерит, токсикоинфекции, цистит, пиелит, пиелонефрит, ангиохолит, сальпинго-оофорит, 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 обладают антагонистическими свойствами по отношению к патогенным микробам кишечной группы и их используют в качестве лечебных и профилактических препаратов (штамм «мутафлор», *E. coli* M₁₇ и др.). Кроме того, кишечная палочка и другие нормальные обитатели кишечника обладают способностью синтезировать различные витамины (K₂, E и группы B), 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 посеvy для выделения тифозно-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 нагноительных процессах для исследования берут гной, помещают его в стерильную сухую посуду, затем делают посеvy на дифференциальные среды Эндо или Левина, выделяют чистую культуру, которую идентифицируют по морфологическим, культуральным, биохимическим, серологическим и биологическим свойствам.

Лечение. Больным колиэнтеритами назначают антибиотики (тетрациклин с витаминами С, В₁ и В₂, неомицин, хлортетрациклин, окситетрациклин, синтомицин, левомицетин), биопрепараты (коли-аутовакцина, колибактериофаг, колицин, молочнокислые 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 исследовать работников детских учреждений и матерей детей, больных диспепсиями. 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 коли-титру или коли-индексу, понятие о которых дано в общей части (см. стр. 82), фекальное загрязнение предметов обихода — по качественному определению наличия кишечной палочки.

САЛМОИЕЛЛЫ 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. отечественным ученым А. В. Вильчуром.

В 1896 г. французские исследователи Ш. Ашар и Р. Бансод высеяли из мочи и гноя больных людей с клинической картиной брюшного тифа пара-



Рис. 90. Мазок (а), клетки со жгутиками (б), колонии *Salmonella typhosa* (в).

тифозные В бактерии. Возбудитель паратифа А (*Salmonella paratyphi*) был подробно изучен в 1902 г. немецкими бактериологами А. Брионом и Х. Кайзером, возбудитель паратифа В (*Salmonella schottmülleri*) — в 1900 г. Г. Шоттмюллером.

Морфология. Брюшнотифозные салмонеллы по морфологии соответствуют общей характеристике семейства *Enterobacteriaceae*, данной на стр. 261 (рис. 90, а); большая часть штаммов подвижна, количество жгутиков у них колеблется от 8 до 20, возможно, что жгутики образуют различное число пучков (рис. 90, б).

Салмонеллы паратифов по форме, величине, характеру жгутиков и тинкториальным свойствам не отличаются от брюшнотифозных.

Брюшнотифозные салмонеллы подвержены индивидуальной и внутривидовой изменчивости. Под влиянием дезинфицирующих веществ, облучения, бактериофага и воздействия других факторов внешней среды салмонеллы брюшного тифа изменяются по величине и форме. Они могут стать кокковидными или длинными (8—10 μ) и даже нитевидными.

Культивирование. Брюшнотифозные и паратифозные салмонеллы — аэробы и факультативные аэробы, температурный оптимум 37°, могут расти и при 25—40°. Культивируются на обычных средах при рН 6,8—7,2. На мясо-пептонном агаре брюшнотифозная салмонелла образует полупрозрач-

ные нежные колонии, которые в $1\frac{1}{2}$ —2 раза меньше колоний кишечной палочки (рис. 90, в), 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 салмонеллы брюшного тифа и паратифов образуют полупрозрачные, бесцветные или бледно-розовые колонии, на среде Левина с эозином и метиленовым синим — прозрачные синеватые, на среде Дригальского с лакмусом — полупрозрачные голубоватые и на висмут-сульфит агаре — черные блестящие колонии.

Паратифозные А салмонеллы на питательных средах (Плоскирева, Эндо и др.) образуют колонии, сходные с брюшнотифозными (рис. 91, 1).

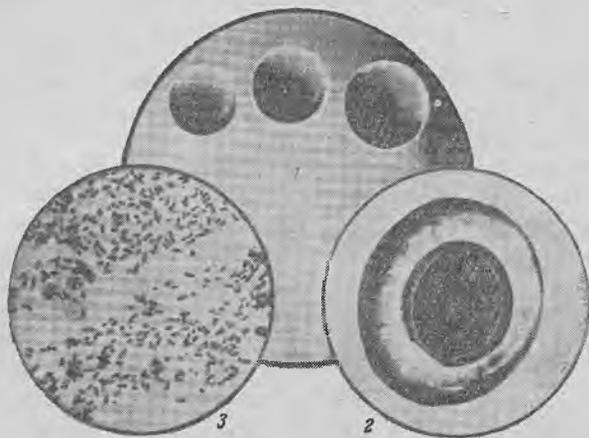


Рис. 91. Колонии *Salmonella paratyphi* (1), колония *Salmonella schottmuelleri* (2), *Salmonella enteritidis* (3).

Колонии паратифозных В салмонелл более грубые, после суточного роста в термостате и последующего выдерживания в течение нескольких дней при комнатной температуре по периферии их возникают слизистые валлики (рис. 91, 2), что является характерным культуральным дифференциальным признаком.

Ферментативные свойства. Брюшнотифозные салмонеллы желатину не разжижают, индола не образуют, но продуцируют сероводород, восстанавливают нитраты в нитриты, молоко не свертывают, на лакмусовом молоке дают слабое порозовение, среду Ротбергера не изменяют.

Салмонеллы брюшного тифа ферментируют с образованием кислоты глюкозу, маннит, мальтозу, левулезу, галактозу, раффинозу, декстрин, глицерин, сорбит, иногда и ксилозу.

Паратифозные салмонеллы ферментируют углеводы с образованием кислоты и газа; они отличаются и по другим признакам (табл. 19). В естественных условиях брюшнотифозные салмонеллы встречаются в виде двух типов: ксилозоположительных и ксилозоотрицательных.

В процессе диссоциации салмонеллы брюшного тифа переходят из S-форм в R-формы, причем этот переход сопровождается утратой соматического O-антигена, наиболее полноценного в иммуногенном отношении; часто, но не всегда, утрачивается и Vi-антиген.

Токсинообразование. Брюшнотифозные салмонеллы содержат в своем составе глюкоидо-липидно-протеидные комплексы. Эндотоксин может быть получен методом экстракции взвеси микробов трихлоруксусной кислотой, термостабилен, выдерживает температуру 120° в течение 30 минут, характе-

Дифференциация салмонелл брюшного тифа, паратифов и *E. coli*

Название вида	Ферментация углеводов					Образование		
	лак-тоза	глю-коза	маль-тоза	ман-нит	сахароза	ин-дола	серо-водорода	ам-миака
<i>S. typhi</i>	—	К	К	К	—	—	+	—
▶ <i>paratyphi</i>	—	КГ	КГ	КГ	—	—	—	—
▶ <i>schoettmülleri</i>	—	КГ	КГ	КГ	—	—	+	+
<i>E. coli</i>	КГ	КГ	КГ	КГ	±	±	+	+

Условные обозначения: К — образование кислоты; КГ — образование кислоты и газа; + образование аммиака и сероводорода; — отсутствие ферментации углеводов и образование индола и сероводорода; ± ферментация сахарозы и образование индола происходит не всегда.

ризуется высокой специфичностью в реакции преципитации, выраженными токсическими и антигенными свойствами. Имеются исследования, подтверждающие наличие у брюшнотифозных салмонелл экзотоксических веществ, инактивирующихся под влиянием света, воздуха, тепла (80°), энтеротропного токсина и пирогенных субстанций.

Антигенная структура. Брюшнотифозные салмонеллы обладают жгутиковым термолабильным Н-антигеном, соматическими термостабильными О- и Vi-антигенами. Все три антигена наделены способностью вызывать в организме выработку специфических антител: Н-, О-, Vi-агглютининов. Н-агглютинины обуславливают крупнохлопчатую, О- и Vi-агглютинины — мелкозернистую агглютинацию.

Антигены отличаются различной чувствительностью к химическим веществам. О-антиген разрушается от действия формалина, но не изменяется под влиянием слабых растворов фенола. Н-антиген, наоборот, не изменяется под влиянием формалина, но разрушается от воздействия фенола.

Выращивание брюшнотифозных салмонелл на агаре, содержащем фенол 1:1000, сопровождается утратой после нескольких пассажей Н-антигена. Под влиянием спирта Н-антиген также разрушается. Этими методами получают в чистом виде О-антиген. Н-антиген извлекают путем обработки бактериальной взвеси формалином или использованием бульонной культуры, в которой имеется большое количество жгутиковых веществ. Иммунизацией Н- и О-антигенами получают соответствующие агглютинирующие сыворотки.

Большой теоретический интерес и практическое значение имеет открытие Vi-антигена, который был выделен из вирулентных брюшнотифозных салмонелл.

Vi- и О-антигены находятся в теле салмонелл, они расположены на поверхности бактериальной клетки. Предполагают, что Vi-антиген расположен в виде изолированных участков более поверхностно, чем О-антиген. Наличие Vi-антигена препятствует агглютинации салмонелл О-сыворотками, утрата Vi-антигена сопровождается восстановлением О-агглютинабельности. Брюшнотифозные салмонеллы, содержащие Vi-антиген, не агглютинируются О-сыворотками. Путем истощения Н- и О-антигенами брюшнотифозных сывороток, полученных иммунизацией животных свежewedенными салмонеллами, 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 разру-

шается от кипячения в течение 10 минут и действия фенола, частично изменяется от воздействия формалина и температуры 60° в течение 30 минут.

Наряду с H-, O- и Vi-антигенами были выявлены глубинные антигены, их обнаруживают, когда бактериальная клетка переходит в R-форму и утрачивает поверхностные O- и Vi-антигены. Глубинные антигены не обладают видовой специфичностью. Позже у салмонелл был выявлен M-слизистый антиген (полисахарид).

Установлено, что содержание Vi-антигена в культурах вариабильно, одни штаммы содержат Vi-антиген в больших, другие — в малых количествах. Ф. Кауфман все салмонеллы, содержащие Vi-антиген, подразделяет на три группы; 1) чистые V-формы с высоким содержанием Vi-антигена; 2) чистые W-формы, не содержащие Vi-антигена; 3) переходные V—W-формы, содержащие Vi-антиген и агглютинирующиеся O-сывороткой.

Классификация. Брюшнотифозные, паратифозные салмонеллы и возбудители токсикоинфекций на основании антигенной структуры и других признаков объединены в род *Salmonella* (название было дано в честь бактериолога Д. Салмона). В настоящее время насчитывают около 700 видов и типов этого рода.

Ф. Кауфман и П. Уайт классифицировали тифо-паратифозные салмонеллы по антигенной структуре на ряд групп и установили 45 соматических O-антигенов. Так, например, брюшнотифозная салмонелла (группа D) содержит три различных O-антигена — 9,12 и Vi (табл. 20). Паратифозная салмонелла А является единственным представителем группы А, паратифозная салмонелла В относится к группе В. Ф. Эндрюс доказал, что жгутиковыи H-антиген неоднороден — он состоит из двух фаз: первой, или специфической, фазы, агглютинирующейся специфической видовой сывороткой, и второй, или неспецифической фазы, агглютинирующейся не только видовой, но и групповой сывороткой. Салмонеллы, имеющие две фазы H-антигена, называются двухфазными, в отличие от монофазных, имеющих только специфический H-антиген.

Кроме того, были обнаружены разновидности, образующие желтый пигмент, а также карликовые штаммы. По отношению к Vi-фагу у брюшнотифозных салмонелл установлено 56 типов, паратифозных В — 11, паратифозных А — 7.

Резистентность. Во льду брюшнотифозные и паратифозные А и В салмонеллы 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, почве, фекальных массах и воде — несколько недель, на овощах и фруктах — 5—10 суток. Они хорошо переносят высушивание и могут длительно сохраняться в высохших фекалиях. В загрязненной воде вследствие большого количества микробов — сапрофитов и наличия веществ, губительно действующих на патогенные микроорганизмы, салмонеллы погибают довольно быстро (через 3—5 дней).

Салмонеллы брюшного тифа и паратифов чувствительны к нагреванию, при 56° они погибают в течение 45—60 минут, от воздействия обычных дезинфицирующих растворов фенола, хлорной извести и хлорамина гибнут в течение нескольких минут. Присутствие в воде активного хлора в дозе 0,5—1 мг на 1 л обеспечивает надежное обезвреживание воды в отношении брюшнотифозных паратифозных салмонелл.

Патогенность для животных. Животные в естественных условиях брюшным тифом и паратифами не болеют. Следовательно, эти заболевания являются антропонозными. При парентеральном введении микробов у животных развиваются септицемия и интоксикация, при пероральном

Таблица 20

Серологическая классификация бактерий рода *Salmonella*

Группа и вид (тип)	Антигенная структура		
	соматический антиген	жгутиковыи антиген	
		фаза первая	фаза вторая
Группа А			
<i>S. paratyphi</i> А	1,2,12	а	—
Группа В			
<i>S. schottmüller</i>	1,4,5,12	б	1,2
<i>S. abony</i>	1,4,5,12	б	е, п, х
<i>S. typhimurium</i>	1,4,5,12	и	1,2
<i>S. stanley</i>	4,5,12	д	1,2
<i>S. heidelberg</i>	4,5,12	г	1,2
<i>S. abortusovis</i>	4,12	—	е, п, х
<i>S. abortusovis</i>	4,12	с	1,6
<i>S. abortusbovis</i>	1,4,12,27	б	е, п, х
Группа С (1, 2)			
<i>S. hirschfeldii</i>	6,7, Vi	с	1,5
<i>S. choleraesuis</i>	6,7	с	1,5
<i>S. typhisuis</i>	6,7	с	1,5
<i>S. thomson</i>	6,7	к	1,5
<i>S. duesseldorf</i>	6,8	z ₄ , z ₂₄	—
<i>S. newport</i>	6,8	е, h	1,2
<i>S. alban</i>	(8), 20	z ₄ , z ₂₄	—
Группа D			
<i>S. typhosa</i>	9,12 Vi	д	—
<i>S. enteritidis</i>	1,9,12	г, m	—
<i>S. dublin</i>	1,9,12	г, p	—
<i>S. rostoc</i>	1,9,12	г, p, u	—
<i>S. moscow</i>	9,12	г, q	—
<i>S. gallinarum</i> и др.	1,9,12		
Группа Е (1, 3)			
<i>S. london</i>	3,10	и, v	1,6
<i>S. anatum</i>	3,10	е, h	1,6
<i>S. harrisonburg</i> и др.	(3), (15), 34	z ₁₀	1,6

заражении заболевания не наступает. И. И. Мечников и А. М. Безредка при энтеральном заражении обезьян (шимпанзе) воспроизвели у них заболевание, сходное с брюшным тифом у человека.

Патогенез и заболевания у человека. Первичным местом локализации возбудителей является пищеварительный тракт; заражение происходит через рот.

Патогенез брюшного тифа и паратифов характеризуется цикличностью и развитием определенных патофизиологических и патологоанатомических изменений.

После внедрения брюшнотифозных и паратифозных салмонелл в кишечник 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 салмонеллы проникают в кровь, под влиянием бактерицидных веществ которой они частично разрушаются с образованием эндотоксинов. При бактериемии происходит наводнение орга-

низма больного человека тифозными салмонеллами, которые проникают в лимфатические узлы, селезенку, костный мозг, печень и другие органы. Этот период сопровождается начальными признаками болезни и продолжается в течение недели.

В течение 2-й недели болезни в пейеровых бляшках происходит накопление эндотоксинов и всасывание их в кровь с развитием интоксикации. Общая картина болезни характеризуется тифозным состоянием, нарушением терморегуляции, расстройством со стороны центральной и вегетативной нервной системы, нарушением сердечно-сосудистой деятельности и другими изменениями.

На 3-й неделе болезни возникает аллергическое состояние. Тифозные бактерии из желчных протоков и либеркюновых 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 салмонелл. В результате развивается состояние гиперергии с образованием язвенных процессов. Наиболее резко выраженные изменения наступают на 3-й неделе болезни в области пейеровых бляшек и солитарных фолликулов, в результате чего может возникнуть прободение кишечника и развитие перитонита.

Под влиянием тифо-паратифозных салмонелл 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 и приводят к выздоровлению.

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 салмонеллы могут поражать почки и мочевой пузырь, вызывать явления пиелита или цистита. Это состояние обуславливает выделение бактерий с мочой.

После заметного улучшения через 1—2—3 недели могут развиваться рецидивы, которые являются следствием пониженной иммунологической активности человеческого организма и, следовательно, слабой выработки иммунитета.

Вариабильность течения брюшного тифа от тяжелых смертельных до легких амбулаторных форм не позволяет по клиническим признакам точно дифференцировать брюшной тиф с паратифами и другими заболеваниями. Решающее значение в диагностике этих инфекций принадлежит лабораторным исследованиям (см. табл. 19). В последние годы брюшной тиф из эпидемического заболевания стал спорадическим, протекает легче и редко дает осложнения.

Заболевания, вызываемые паратифозными салмонеллами, 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 придают барьерной функции ретикуло-эндотелиальной системы, а также функциональному 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 посевы 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; посеvy помещают в термостат при 37°, на 2-е сутки делают зересев на одну из дифференциальных сред (Плоскирева, Эндо, Левина) или простой мясо-пептонный агар.

Выделенную культуру идентифицируют посевом в «пестрый» ряд (см. табл. 19) 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 Видаля. 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 Видаля 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 находятся О-агглютинины.

Реакция агглютинации при брюшном тифе и паратифах может иногда носить групповой характер, так как сыворотка больного содержит агглютинины не только против специфических, но и групповых антигенов, встречающихся и у других микробов. В таких случаях у больных повторно берут кровь через 5—6 дней и ставят реакцию Видаля. Нарастание титра агглютининов облегчает установление лабораторного диагноза. В некоторых случаях, когда титр сыворотки нарастает в одинаковой степени с несколькими антигенами, прибегают к выявлению отдельно О-, Н- и Vi-агглютининов.

Для диагностики брюшнотифозного носительства используют реакцию Vi-агглютинации, которую ставят с инактивированными при 56° в течение 30 минут сыворотками в разведениях 1:10—1:80 и Vi-диагностикумами. Лиц, давших положительные реакции Vi-агглютинации, подвергают микробиологическому исследованию для выделения брюшнотифозных салмонелл из желчи, испражнений и мочи. Наилучший результат получается от применения Vi-гемагглютинации.

Для быстрой серологической диагностики брюшного тифа и паратифов применяют метод агглютинации по Ноблю и агглютинацию на стекле по Минкевичу—Брумпу. В последнем случае взвесь бактерий 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 бульон, среду Мюллера, на среду Плоскирева или висмут-сульфит агар.

Выделение чистой культуры и ее идентификацию проводят так же, как и при исследовании крови.

Для выделения тифо-паратифозных салмонелл из воды, сточных вод, молока и испражнений здоровых лиц рекомендованы элективные среды, которые слабо подавляют рост патогенных штаммов тифо-паратифозных салмонелл и довольно сильно задерживают развитие сапрофитной микрофлоры.

Для диагностики брюшного тифа и паратифов применяют реакцию нарастания титра фага. Она основана на способности специфического (индикаторного) фага размножаться только при контакте с гомологичными салмонеллами. 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 салмонеллы в различных субстратах без выделения их в чистой культуре. Результат считается положительным, если в опытной пробирке увеличение корпускул будет не менее чем в 5—10 раз и больше по сравнению с контрольной.

При выделении неагглютинабельных культур возбудителей брюшного тифа и паратифов реакцию агглютинации ставят с Vi-сыворотками, а при отсутствии их исследуемую культуру прогревают при 60° в течение 30 минут или при 100° 5 минут. Со взвесью этой прогретой культуры и ставят реакцию агглютинации.

В некоторых случаях бактериологическому исследованию подвергают дуоденальное содержимое (при исследовании на носительство), костный мозг, материал из роцеол.

Иногда производится фаготипирование тифо-паратифозных салмонелл. Выделенную культуру определяют с помощью типоспецифических O- и Vi-фагов. Этот метод позволяет выявлять 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-сульфит агаром. Через 1—2 суток при наличии тифозных бактерий появляются черные колонии. Параллельно ставят реакцию нарастания титра фага.

Лечение. Больным брюшным тифом и паратифами применяют синтомицин, 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 салмонелл.

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 имеет обезвреживание воды, охрана водоемов 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 показаниям применяют вакцинацию. Вакцины изготов-

яют в различных вариантах: вакцина против брюшного тифа (моновакцина), вакцина против брюшного тифа и паратифа В (дивакина), вакцина против брюшного тифа, паратифов А и В (тривакина), вакцина против брюшного тифа, паратифа В, дизентерии Флекснера и Зонне (тетравакина), вакцина против брюшного тифа, паратифов А и В, дизентерии Флекснера и Зонне (пентавакина).

В период Великой Отечественной войны вошла в практику специфической профилактики кишечных инфекций и одновременно столбняка депонированная поливакина НИИСИ. Она состояла из полных антигенов брюшнотифозных, паратифозных А и В, дизентерийных бактерий Флекснера и Зонне, холерного вибриона и очищенного концентрированного столбнячного анатоксина, адсорбированных на фосфате кальция. Этим препаратом прививали только лиц в возрасте от 16 до 55 лет. Хороший результат дает также химическая ассоциированная адсорбированная вакцина, которая содержит О- и Vi-антигены бактерий брюшного тифа, паратифа В, шигелл Флекснера, Зонне и концентрированный очищенный и сорбированный столбнячный анатоксин. Все антигены, входящие в эту вакцину, адсорбированы на гидрате окиси алюминия.

Разновидностью тетравакины является ассоциированная сухая вакцина, которая содержит антигены бактерий брюшного тифа, паратифа В, дизентерии Флекснера и Зонне. Указанные вакцины применяют в плановом порядке по эпидемиологическим показаниям, согласно инструкциям и специальным указаниям санитарно-противоэпидемической службы.

САЛМОНЕЛЛЫ — ВОЗБУДИТЕЛИ ПИЩЕВЫХ ТОКСИКОИНФЕКЦИЙ

В род *Salmonella* входят многие виды и типы бактерий, сходные по морфологическим, культуральным и ферментативным признакам с возбудителем паратифа В.

В 1885 г. в Америке Д. Салмоном 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).

В настоящее время установлено, что из всей большой группы салмонелл около 20 видов и типов являются патогенными для человека, они вызывают пищевые отравления (токсикоинфекции).

Морфология. Салмонеллы по морфологии соответствуют общей характеристике семейства *Enterobacteriaceae*, данной на стр. 261 (рис. 91, 3); подвижные, перитрихи.

Культивирование. Салмонеллы — факультативные аэробы; оптимум роста 37°; хорошо растут на обычных питательных средах.

Ферментативные свойства. Салмонеллы не разжижают желатины, не продуцируют индола, большинство видов выделяет сероводород, ферментируют глюкозу, мальтозу, маннит с образованием кислоты и газа.

Токсинообразование. Салмонеллы экзотоксина не образуют, их болезнетворное действие на организм животных и людей связано с эндотоксином, который представляет собой глюкоидо-липидно-протеидный комплекс и характеризуется высокой токсичностью.

Антигенная структура. По серологическим признакам, как уже было указано, все салмонеллы распределяются на 35 групп (см. табл. 20). Так по схеме Кауфмана—Уайта *S. enteritidis* отнесена в группу D, *S. typhimurium* — в группу B, *S. choleraesuis* — в группу C.

Классификация салмонелл построена по антигенным, культуральным и биологическим признакам (см. табл. 21).

Резистентность. Салмонеллы 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 мяса или при недостаточном прожаривании в котлетах и других изделиях.

Характерной особенностью пищевых продуктов, обсемененных салмонеллами, является то, что в них отсутствуют изменения, обнаруживаемые органолептически.

Патогенность для животных. Салмонеллы — возбудители токсикоинфекций — являются патогенными микроорганизмами, способными вызывать паратиф телят, тиф и паратиф поросят, тиф у кур и белый понос у цыплят, мышинный и крысиный тиф, энтериты у взрослого крупного рогатого скота.

Из экспериментальных животных наиболее восприимчивы к некоторым салмонеллам (*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 салмонеллами. Особенно часто вызывают пищевые отравления мясные продукты, приготовленные без соблюдения правил кулинарной обработки из мяса больных животных, водоплавающей птицы и их яиц. У морских птиц отмечается частое носительство салмонелл. Инфицирование мяса может произойти прижизненно или постмортально.

В отличие от брюшного тифа и паратифов А и В салмонеллезные токсикоинфекции являются антропо-зоонозными заболеваниями. Интоксикация 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 эндотоксином, поступившим с пищевым продуктом, обуславливает интоксикацию. Установлена высокая инвазионность салмонелл; в первые часы заболевания, как правило, возникает бактериемия.

Заболевания по своему течению характеризуются токсикоинфекционными, гастроэнтеритическими, тифо- и холероподобными клиническими проявлениями.

Наряду с типичной салмонеллезной инфекцией зоонозного порядка имеются салмонеллезы, которые возникают в результате заражения от больных людей или носителей. Они встречаются преимущественно среди новорожденных и недоношенных детей, а также реконвалесцентов и страдающих хроническими заболеваниями. В детских учреждениях, родильных домах, соматических отделениях педиатрических клиник, инфекционных отделениях среди детей, больных дизентерией, источниками заражения являются главным образом больные дети, носители среди взрослых и детей. Салмонеллезы у детей протекают в виде диспепсий, колитов (энтероколитов), брюшного тифа, нередко сопровождаются явлениями септицемии и бактериемии, вызывают затяжные или хронически протека-

иные заболевания, иногда ошибочно диагностируемые как хроническая дизентерия.

Иммунитет при салмонеллезах 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 посевы на питательные среды, используемые для диагностики брюшного тифа и паратифов А и В, затем определяют культуральные, серологические и биологические свойства выделенных культур (табл. 21).

В ряде случаев биологическую пробу ставят не только с культурами, но и с остатками пищи, вызвавшей отравление.

Для ретроспективного диагноза на 8—10-й день исследуют кровь реконвалесцентов на наличие агглютининов путем постановки реакции Виденала с диагностикумами основных видов возбудителей пищевых токсикоинфекций.

Таблица 21

Дифференциальная характеристика основных видов возбудителей токсикоинфекций и салмонеллы паратифа В (*Salmonella schottmuelleri*)

Название возбудителя	Образование слизи-стого вала	Патогенность для мышей при заражении per os	Серологические отличия			
			группа	соматические антигены	жгутиковые антигены	
					фаза первая	фаза вторая
<i>S. typhimurium</i>	—	Патогенны	В	1,4,5,12	i	1,2
<i>S. choleraesuis</i>	±	»	С	6,7	с	1,5
<i>S. enteritidis</i>	—	»	Д	1,9,12	g, m	—
<i>S. newport</i>	—	»	C ₂	6,8	e, h	1,2
<i>S. anatum</i>	—	»	F	3,10	e, h	1,7
<i>S. schottmuelleri</i>	+	Непатогенны	В	1,4,5,12	b	1,2

Как видно из табл. 21, особенно затруднительна дифференциальная лабораторная диагностика *S. typhimurium* и *S. schottmuelleri* в связи с общностью групповых и соматических антигенов и второй фазы жгутиковых. Критериями являются определение патогенности для белых мышей, дочерние колонии на агаре.

Лечение осуществляется антибиотиками — синтомицином, левомицетином, хлортетрациклином, окситетрациклином, тетрациклином. Хорошее действие оказывает также промывание желудка, вливание глюкозы и физиологического раствора, назначение сердечных средств.

Профилактика салмонеллезных 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 предприятиях, в магазинах, складах, столовых.

В ряде случаев пищевые отравления могут быть вызваны условно патогенными бактериями (*Proteus morgani*, *Proteus mirabilis*, *Proteus gettgeri*, *Proteus inconstans*, *E. coli* и др.).

ШИГЕЛЛЫ

Возбудитель дизентерии был открыт в 1891 г. А. В. Григорьевым. Этот же микроб в 1898 г. был подробно изучен К. Шига в Японии и в 1900—1901 гг. В. Крузе в Германии (бактерии Григорьева—Шига).

В 1900 г. С. Флекснер и Р. Стронг на Филиппинах выделили дизентерийные микроорганизмы с иными свойствами (бактерии Флекснера).

В 1904 г. П. Гисс и Ф. Руссель описали дизентерийные бактерии, получившие название бактерий Гисса—Русселя. В настоящее время этот тип входит в состав вида бактерий Флекснера.

В 1904 г. К. Дюваль, в 1907 г. В. Крузе с сотрудниками и в 1915 г. К. Зонне обнаружили дизентерийные микробы, которые ферментируют лактозу.

В 1917 г. одновременно М. Штуцер в России и К. Шмитц в Румынии выделили еще один вид дизентерийных микробов (бактерии Штуцера—Шмитца).

Затем были открыты и другие возбудители дизентерии — бактерии (Ньюкестл, Бойда, группа Ларджа—Сакса и ряд типов). В настоящее время согласно Международной номенклатуре все дизентерийные бактерии объединены в род, получивший название *Shigella*.

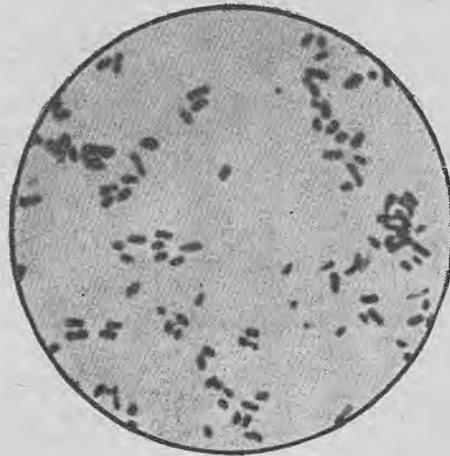


Рис. 92. Бактерии дизентерии Флекснера.

Морфология. Дизентерийные бактерии по морфологии соответствуют характеристике семейства *Enterobacteriaceae*, данной на стр. 261 (рис. 92). Одним из отличительных признаков дизентерийных бактерий от коли-тифоно-паратифозной группы является отсутствие у них жгутиков. У некоторых штаммов дизентерийных бактерий Флекснера (см. стр. 30) выявлены реснички.

Культивирование. Дизентерийные бактерии являются факультативными аэробами, хорошо развиваются на обычных средах с pH 6,7—7,2, оптимум роста 37°, при 45° не растут. На плотных средах образуют мелкие (1—1,5 мм в диаметре) нежные полупрозрачные колонии (см. рис. 89, в), сходные с колониями бактерий брюшного тифа; на бульоне вызывают диффузное помутнение среды.

Ферментативные свойства. Все виды дизентерийных бактерий не разжижают желатины, не продуцируют сероводорода, ферментируют глюкозу с образованием кислоты, за исключением бактерии подвида Ньюкестл, которая иногда сбраживает глюкозу с образованием кислоты и газа. Все они, кроме бактерии Зонне, не ферментируют лактозы.

Токсинообразование. Дизентерийный микроб Григорьева—Шига продуцирует экзотоксин, обладающий термолабильностью, выраженным трепизмом 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 развивается диарея, параличи нижних конечностей и коллапс.

Классификация шигелл

Отечественная					Международная								
	вид	подвид	типовой антиген	подтип	подгруппа	тип	подтип						
Не ферментирующие маннит	Sh. grigoriewa-shigae Sh. stutzeri-schmitzii Sh. large-sachsi		1	—	A Sh. dysenteriae	1							
			2	—		2							
			3	—		3							
			4	—		4							
			5	—		5							
			6	—		6							
			7	—		7							
	Провизорные ¹ (provisio- nal)			8	—								
				9	—								
				10	—								
Ферментирующие маннит	Sh. flexneri	Sh. flexneri	1	1a	B Sh. flexneri	1	1a, 1b						
			2	1b		2	2a						
			3	2a		3	2b						
			4	2b									
				3a									
				3b									
				3c									
			5 ²	4a		4	3b						
				4b									
			Sh. newcastli				6	—					
	Sh. boydii						1	—				C Sh. boydii	1
							2	—					2
							3	—					3
							4	—					4
			5	—		5							
6			—	6									
7			—	7									
8			—	8									
9			—	9									
10			—	10									
11	—	11											
12	—	12											
13	—	13											
14	—	14											
15	—	15											
Медленно ферментирующие лактозу	Sh. sonnei	—	—	—	D Sh. sonnei	—	—						

¹ Неясно, к какому виду относятся.² Имеются подтипы — 5(X +); — 5(X —).

Под влиянием дизентерийного экзотоксина вырабатывается соответствующий антитоксин. Остальные типы дизентерийных бактерий раствораемых токсинов не образуют. Они содержат вещества глюкоидно-липидно-протеидной природы — эндотоксины, которые находятся в гладких вариантах и отсутствуют в шероховатых.

У некоторых штаммов дизентерийных бактерий Штуцера—Шмигелла и Зонне обнаружены термолабильные вещества, оказывающие нейротропное действие. Они были извлечены из старых культур трихлоруксусной кислотой.

Антигенная структура. Бактерии дизентерии подразделяют на 5 вариантов (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. 22) и биохимических (табл. 23) признаков.

Основными видами в инфекционном процессе за последние годы являются дизентерийные бактерии Зонне и Флекснера. До 1937—1940 гг. главным представителем был вид Григорьева—Шига.

Резистентность. Дизентерийные бактерии могут в течение 5—10 суток сохраняться во внешней среде: в почве, на предметах, продуктах, в посуде. Прямой солнечный свет, 1% раствор фенола убивает их через 30 минут, температура 60° — через 10 минут. Дизентерийные бактерии быстро

Таблица 23

Биохимические свойства шигелл

Название вида	Название подвида	Ферментация углеводов					Образование	
		лактозы	глюкозы	маннита	мальтозы	сахарозы	индола	каталазы
Sh. grigoriewa-shigae	—	—	K +	—	—	—	—	—
Sh. stutzeri-schmitzii	—	—	K +	—	—	+	—	—
Sh. large-sachsi	—	—	K +	—	—	+	—	—
Sh. flexneri	Sh. flexneri	—	K +	K +	K ±	±	—	—
	Sh. newcastli	—	K +	K ±	K ±	—	—	—
Sh. sonnei	Sh. boydii	—	или KГ K +	K +	—	+	—	—
		K + (медленно)	K +	K +	K +	K + (медленно)	—	—

Условные обозначения. K — кислота; KГ — кислота и газ; ± образование каталазы непостоянно; + образование индола, каталазы; — отсутствие ферментации углеводов, образование индола, каталазы; ± слабое образование индола, каталазы, ферментация углеводов.

погибают от действия растворов хлорамина и хлорной извести. Наиболее чувствительными к физическим и химическим факторам являются дизентерийные бактерии Григорьева—Шига и сравнительно резистентными — дизентерийные бактерии Зонне.

Дизентерийные бактерии могут приобретать устойчивость к лекарственным препаратам (сульфаниламиды, антибиотики), ионизирующим излучениям. Получены варианты дизентерийных бактерий Флекснера, обладающие способностью переносить до 1 млн. г. 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 служат источником инфицирования обслуживающего персонала питомников и зоопарков.

При парентеральном заражении кроликов у них развивается интоксикация, приводящая к смертельному исходу. Особенно сильное токсическое действие оказывает внутривенное введение культуры бактерий Григорьева—Шига. У зараженных животных появляются поносы, парезы или параличи конечностей, затем наступает коллапс и смерть. На вскрытии отмечается 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 мышках 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 заболевание у человека. Источниками 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 бактериями Григорьева—Шига. 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 паразитоценоза при дизентерии.

В слизистой оболочке толстого кишечника развивается воспалительный процесс с образованием язв, которые рубцуются, вызывают сужение просвета кишечника и нарушение проходимости.

Иммунитет. После перенесенной дизентерии вырабатывается видо- и типоспецифический иммунитет, который является весьма слабым и кратковременным. Поэтому возможны повторные и многократные заболевания, иногда переходящие в хроническую форму.

Лабораторная диагностика. Успех лабораторного исследования во многом зависит от правильности взятия испражнений и немедленного посева их на элективно-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, 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 реакцию агглютинации по типу реакции Видала, 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 100° в течение 30 минут. Агглютинабельность может быть восстановлена после нескольких пересевов или пассажей через 10—20% желчный бульон или через скошенный агар с маннитом и индикатором ВР.

Дизентерийные бактерии, утратившие поверхностный антиген, не агглютинируются специфическими сыворотками и обычно не разлагают мочевины. Специфический антиген сохраняется в глубине бактериальной клетки, и его можно 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.

Лечение. Больным назначают антибиотики (тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин, левомицетин, синтомицин) и сульфаниламидные препараты (сульгин, фталазол и др.). При выделении у больных бактерий, устойчивых к обычным антибиотикам, можно рекомендовать колимицины. В целях предупреждения перехода острой формы в хроническую вводят спиртовую вакцину. Ввиду того что при всех инфекционных болезнях, а при дизентерии в особенности, развивается витаминная недостаточность, назначают высококалорийную пищу с большим содержанием витаминов, что способствует быстрому восстановлению нарушенных функций и повышению иммунобиологической активности.

Профилактика осуществляется комплексом общих и специфических 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 в них профилактических мероприятий.

В качестве вспомогательного средства по эпидемиологическим показаниям проводят вакцинацию людей против дизентерии. Обычно используют тетравакцину, в состав которой входят бактерии брюшного тифа, паратифа В, дизентерии Флекснера и Зонне. Эффективность противодизентерийных прививок невысокая. С профилактической целью по эпидемиологическим показаниям применяют также дизентерийный фаг.

ХОЛЕРНЫЙ ВИБРИОН

Холера — древнейшая инфекция. Эндемическим очагом ее является Индия: Нижняя Бенгалия, бассейн рек Ганга и Брахмапутры.

С 1817 по 1923 г. было 6 пандемий холеры: в 1817—1823, 1826—1837 (Европа и Америка), 1846—1862, 1864—1875, 1883—1896 и 1900—1925 гг. В 1823 г. холера впервые появилась в Астрахани, в 1829 г. — в Оренбурге.

В период пятой эпидемии (1883—1896) в России погибло 800 000 человек. За столетие холерой заболело почти 5,5 млн. и умерло 2 322 138 человек.

В странах Азии и Африки с 1953 по 1961 г., по данным ВОЗ, зарегистрировано 668 650 заболеваний холерой.

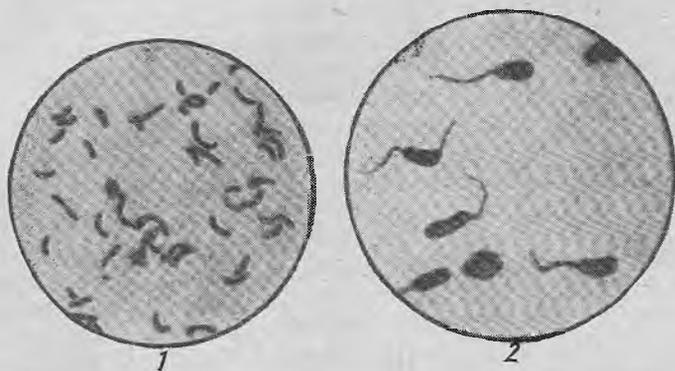


Рис. 93. Холерный вибрион.

1 — чистая культура; 2 — вибрионы со жгутиками.

Возбудитель холеры был открыт Р. Кохом в 1883 г. В дальнейшем было выявлено свыше 30 разновидностей холерного вибриона и холероподобные вибрионы — обитатели пресных 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 μ , толщиной 0,3—0,6 μ (рис. 93), очень подвижны, монотрихи, не образуют спор и капсул, грамотрицательны.

Под влиянием физических и химических факторов холерный вибрион подвергается индивидуальной изменчивости. На искусственных средах и

в старых культурах он может принимать форму зерен, шаров, колбовидных образований, палочек, нитей, спиралей; при пересеве на свежие среды вибрион возвращается к своим исходным формам.

Культивирование. Холерные вибрионы — аэробы; оптимум роста 37° ; крайние границы $14-42^{\circ}$; хорошо развиваются на щелочных средах при рН 7,6—8,0, на плотных средах образуют прозрачные с голубоватым оттенком выпуклые дисковидные колонии с ровными краями. На желатине 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 в R-форму. Этот процесс сопровождается глубокими изменениями антигенной структуры.

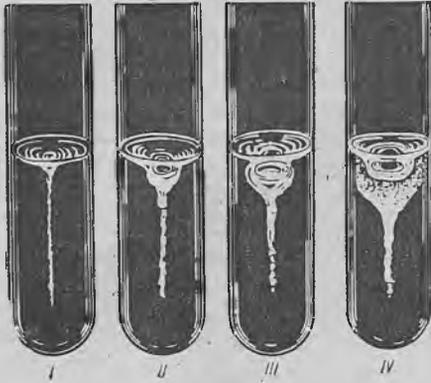


Рис. 94. Холерный вибрион.
I—IV—последовательные фазы разжижения желатины.

Ферментативные свойства. Холерный вибрион разжижает свернутую сыворотку, желатину (рис. 94), образует индол, аммиак, сероводород, восстанавливает нитраты в нитриты, разлагает мочевину, ферментирует с образованием кислоты глюкозу, левулезу, галактозу, мальтозу, сахарозу, маннит, крахмал, медленно — глицерин, не ферментирует в первые 48 часов лактозы, молоко свертывает непостоянно. Истинные холерные вибрионы не дают гемолиза эритроцитов барана и козы, холероподобные могут их гемолизировать. Имеются варианты холерного вибриона, обладающие гемолитическими свойствами.

Токсинообразование. Экзотоксина холерный вибрион не образует, его эндотоксин обладает сильным токсическим действием. При внутривенном введении кроликам бульонной культуры, убитой нагреванием при 55° в течение 30 минут, у них через полчаса появляется обильный понос, обезвоживание, помутнение роговицы. При явлениях общей интоксикации животные через несколько дней погибают.

Холерные вибрионы вызывают гемагглютинацию. Если к эмульсии в изотоническом растворе 18—24-часовой культуры свежевыделенных холерных вибрионов добавить несколько капель взвеси эритроцитов барана, то через несколько минут кровь принимает фиолетовый оттенок и одновременно наступает агглютинация эритроцитов и выпадение их в виде мелких хлопьев, быстро оседающих на дно пробирки. Реакция протекает при 37° и при 0° .

Гемагглютинины вибрионов инактивируются нагреванием при 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). Имеются указания на то, что холерные вибрионы содержат 13 термостабильных O-антигенов. Холерные вибрионы дифференцируются с холероподобными вибрионами реакцией агглютинации с O-агглютинирующими сыворотками, которые получают иммунизацией животных кипяченой культурой. H-антигены холерных и холероподобных вибрионов одинаковы, и это может привести к диагностическим ошибкам, если реакцию агглю-

тинации ставить с обычной живой и подвижной культурой, содержащей Н-антигены.

Классификация. Японские авторы подразделяют холерные вибрионы на три типа: I (Инаба), II (Гикошима), III (Огава); эта дифференциация в настоящее время практического значения не имеет.

Исследованиями А. Гарднера и К. Венкатрамена было установлено, что все вибрионы по своим О-антигенам состоят из О-подгрупп I, II, III, IV, V, VI. В ОI подгруппу входят истинные холерные вибрионы и часть вибрионов Эль-Тор (гемолизирующие эритроциты). Все водные вибрионы, обладающие способностью давать гемолиз на кровяных средах, и часть вибрионов Эль-Тор отнесены к остальным подгруппам (табл. 24).

Таблица 24

Дифференциация холерного и холероподобных вибрионов

Название вибриона	Ферментация в течение 24 часов			Гемолиз эритроцитов	Нитрозоиндоловая реакция	Действие холерного фага	Агглютинация холерной О-сывороткой
	сахарозы	маннозы	крахмала				
Холерный вибрион . . .	К	К	К	—	±	+	+
Холероподобные вибрионы	—	—	—	+	∓	—	—

Условные обозначения: К — ферментация углеводов с образованием кислот; + положительный результат; — отрицательный результат; ∓ нитрозоиндоловая реакция наблюдается не всегда.

Наиболее надежными признаками в дифференциации холерных и холероподобных вибрионов следует считать фаголизабильность и реакцию агглютинации с О-агглютинирующей сывороткой.

Резистентность. Холерный вибрион длительно сохраняется при низких температурах; в испражнениях выживает до месяца, в устрицах, крабах, на поверхности рыб и в их кишечнике — от 1 до 40 суток, в воде — несколько суток, на продуктах — 1—10 суток, в кишечнике мух — 4—5 суток.

Холерный вибрион малоустойчив к действию солнечного света, рентгеновым лучам, высушиванию и высокой температуре. При 100° погибает мгновенно, при 80° — в течение 5 минут. Весьма чувствителен к дезинфицирующим веществам, особенно к кислотам. Так, например, в растворе соляной кислоты 1:10 000 он погибает за минуту. Холерный вибрион очень чувствителен к действию желудочного сока.

Патогенность для животных. В естественных условиях животные холерой не болеют. Внутривибрионное введение культуры кроликам и морским свинкам вызывает у них общую интоксикацию, перитонит с последующей гибелью.

И. И. Мечников вызвал экспериментальное заболевание, сходное с холерой у человека, у кроликов-сосунков путем заражения их через рот. Р. Кох воспроизводил заболевание у морских свинок с предварительным подщелачиванием желудочного сока и введением им опия. Внутривенное введение 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 через рот в 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, обезвоживание организма и развитие интоксикации.

Холера отличается коротким инкубационным периодом (от нескольких часов до 6 суток). Болезнь протекает при явлениях слабости, рвоты, частых поносов; испражнения принимают характер рисового отвара, содержат большое количество отторгнутого эпителия кишечника и холерных вибрионов.

По степени тяжести болезнь может протекать в виде холерного алгида, сопровождающегося снижением температуры до $35-35,5^{\circ}$, обезвоживанием организма, цианозом, одышкой, задержкой мочеиспускания, резким ослаблением сердечной деятельности; холерного тифоида, когда после стихания алгидного периода наступают явления острой интоксикации с высокой температурой и развитием вторичной инфекции, обусловленной микрофлорой кишечника; «сухой» холеры, которая при отсутствии поноса и рвоты в результате тяжелой интоксикации приводит к смертельному исходу. Довольно часто, особенно у детей, холера протекает в виде атипичных и стертых форм, напоминающих собой легкие гастроэнтериты.

На вскрытии трупов людей, погибших от холеры, отмечается резкая гиперемия брюшины и серозной оболочки тонких кишок, покрытых клейким экссудатом. Слизистая оболочка тонкого кишечника гиперемирована, персикового цвета, кишечный эпителий часто слущен, в подслизистом слое — кровоизлияния, в толще кишечной стенки в большом количестве обнаруживаются вибрионы, особенно в либеркюновых железах и нередко в желчном пузыре.

Летальность от холеры довольно высокая. С применением антибиотиков она значительно снизилась. Если за период с 1919 по 1949 г. во всех странах ежегодно умирало 350 000 — 400 000 человек, то в 1950—1960 гг. смертность не превышала 10 000—15 000 человек.

Иммунитет. У лиц, перенесших холеру, развивается прочный, но кратковременный иммунитет, который связан главным образом с наличием антител (лизинов, агглютининов и опсопинов). Под влиянием иммунных сывороток, содержащих бактериолизины, холерные вибрионы быстро лизируются.

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 стаек рыб (рис. 95).

2. Посев испражнений больного в 1% пептонную воду и на щелочной агар. Через 6 часов после культивирования при 37° в пептонной воде наблюдается рост вибрионов в виде нежной пленки, прилипающей к стеклу. Мазки из пленки окрашивают по Граму, выросшую культуру изучают на подвижность, ставят реакцию агглютинации на предметном стекле со специфической агглютинирующей О-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 О-сывороткой, определяют ферментативные свойства (расщепление маннозы, сахарозы, крахмала) и фаголизабильность (см. табл. 24).

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 путем нарастания титра фага.

Лечение. Больным холерой назначают холерный фаг, хлортетрациклин, окситетрациклин, сульфазин, а также вводят подогретый раствор хлористого натрия, кордиамин и другие препараты, тонизирующие сердечно-сосудистую систему. Хороший эффект дает вливание кровяной плазмы.

Профилактика. В очаге холеры, согласно инструкции Министерства здравоохранения СССР, проводят следующие мероприятия:

- 1) обнаружение первых случаев холеры, тщательный учет больных и немедленная информация вышестоящих органов здравоохранения;
- 2) изоляцию и госпитализацию по особым правилам больных и носителей, обсервацию контактных с обязательным их фагированием;
- 3) текущую и заключительную дезинфекцию в отделении для больных холерой и в очаге;
- 4) охрану источников водоснабжения, усиление санитарного надзора за пищевыми блоками, борьбу с мухами;
- 5) строгое соблюдение правил личной гигиены; кипячение или тщательное хлорирование воды, обеззараживание посуды, мытье рук;
- 6) специфическую профилактику: иммунизацию холерной моновакциной или поливакциной; фагирование больных и контактных, а также медицинского персонала, обслуживающего инфекционные отделения и принимающего участие в противоэпидемических мероприятиях; особенно хороший эффект получен от применения отечественного холерного фага, полученного А. Г. Никоновым с сотрудниками.

Благодаря проведению активных профилактических мероприятий холера в СССР с 1926 г. ликвидирована.

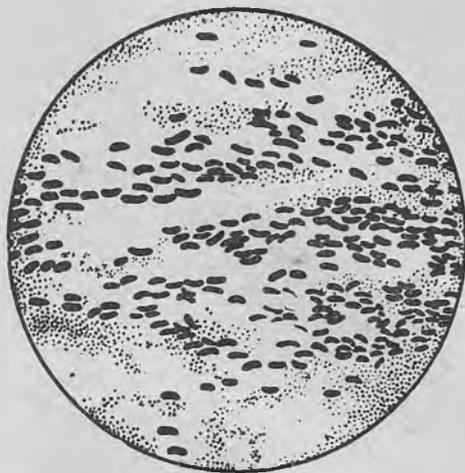


Рис. 95. Холерный вибрион (мазок из испражнений).

ПАТОГЕННЫЕ СПИРИЛЛЫ

Единственным представителем патогенных спирилл является возбудитель содоку — *Spirillum minus* (В. Картер, 1888), который принадлежит к семейству Spirillaceae, роду *Spirillum* (рис. 96, *a*). Некоторые исследователи относят спириллы к классу спирохет.

Морфология. Спириллы содоку представляют собой короткие толстые (2—3 μ длиной и 0,3—0,5 μ шириной) негибкие подвижные микроорганиз-

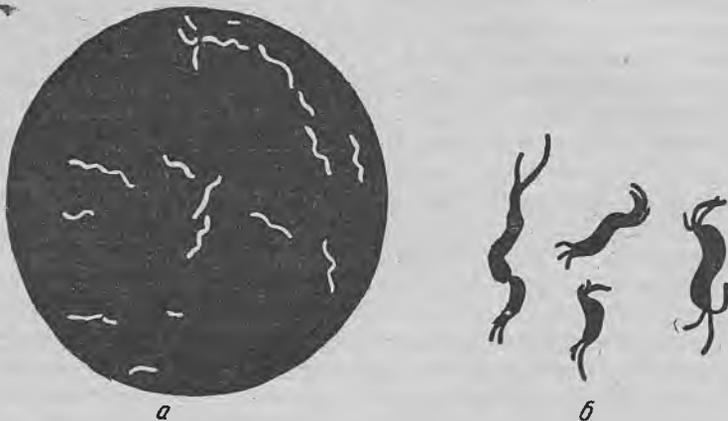


Рис. 96. Спириллы в темном поле (*a*), со жгутиками на концах (*b*).

мы, имеющие пучок жгутиков на каждом конце (рис. 96, *b*). Они грам-отрицательны, по Романовскому — Гимзе окрашиваются в розовато-фиолетовый цвет.

Культивирование. Выращивание патогенных спирилл до настоящего времени не удается, они слабо развиваются лишь в гемолизированной кроличьей крови.

Ферментативные свойства, токсинообразование, антигенная структура и классификация не изучены. Растворимого токсина спириллы не продуцируют. Предполагают, что все патологические изменения вызывает эндотоксин.

Резистентность. Возбудитель содоку вследствие строго выраженного паразитизма в организме теплокровных неустойчив. Его с большим трудом удастся сохранять в течение нескольких дней в сгустке человеческой крови при 37°.

Патогенность для животных. Возбудитель содоку патогенен для белых мышей, крыс, морских свинок. Его можно обнаружить у больных мышей, кошек, собак.

Патогенез и заболевание у человека. Возбудитель локализуется в месте укуса, вызывает воспалительный очаг на месте внедрения, поражает лимфатические узлы и может гематогенным путем проникать во внутренние органы (почки, надпочечники, печень, яичники, мозговые оболочки).

Болезнь характеризуется внезапным началом, повышением температуры ($39-41^{\circ}$), болями в месте укуса, иногда образованием инфильтратов и язв. Лихорадочный период продолжается 3—5 суток, затем наступает апирексия; через 2—3 дня температура снова повышается. Число приступов колеблется в пределах 4—10. После второго или третьего приступа появляется полиморфная сыпь, развиваются миозиты, артриты, воспаление слизистых оболочек рта и глаз.

Иммунитет изучен слабо. В сыворотках больных и выздоравливающих обнаружены лизины и комплементсвязывающие антитела.

Лабораторная диагностика. Производят: а) микроскопическое исследование отделяемого воспалительного очага (места укуса) в темном поле; б) экспериментальное заражение животных (морская свинка, белая мышь) содержимым пораженных лимфатических узлов. У заболевших животных в крови и экссудате брюшной полости появляются спириллы.

Лечение. Назначают пенициллин и препараты мышьяка (новарсенол). Хороший результат получен от применения стрептомицина, хлортетрациклина, окситетрациклина.

Профилактика осуществляется общими мероприятиями — проведением дератизации и соблюдением личной гигиены.

КАПСУЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ

В семейство *Enterobacteriaceae*, род *Klebsiella* входят бактерии, обладающие способностью образовывать капсулы как в организме, так и на питательных средах.

Морфология. Капсульные бактерии представляют собой толстые короткие палочки длиной 2—5 μ и шириной 0,3—1,25 μ , с закругленными концами, неподвижные, не образующие спор, располагающиеся чаще попарно, нередко одиночно, обычно окруженные капсулой. Они легко окрашиваются всеми анилиновыми красителями, грамотрицательны.

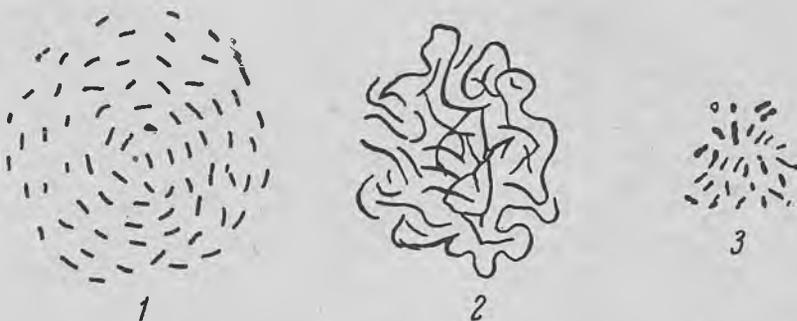


Рис. 97. Юные колонии капсульных бактерий.

1 — возбудитель риносклеромы; 2 — бактерии пневмонии; 3 — неферментирующая бактерия.

Культивирование. Капсульные микробы — факультативные аэробы, хорошо растут на простых питательных средах, pH 7,2 при 35—37°, крайние границы 12—37°. 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. 97). 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. Капсульные бактерии 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. Капсульные бактерии растворимых токсинов не образуют, их токсичность связана с действием эндотоксина.

Антигенная структура. В капсульных бактериях содержатся три различных антигена: капсульный (К-антиген), соматический гладкий (О-антиген) и соматический шероховатый (R-антиген). К- и О-антигены являются углеводами, R-антиген — протеином. О-антиген подразделяется на три группы: О-группа 1, О-группа 2, О-группа 3, причем О-группа 1 имеет общие антигены с кишечной палочкой.

К-антиген состоит из 14 антигенов (1, 2, 3, 4 и т. д.). Его получают из 4—6-часовых бульонных культур, убитых 0,5% раствором формалина, спиртом или ацетоном. Дифференциацию производят по обнаружению О- и К-антигенов. Для выявления антител ставят реакцию агглютинации с бескапсульным штаммом, содержащем О-антигены, и реакцию связывания комплемента с капсульным антигеном.

Классификация капсульных бактерий представлена в табл. 25.

Таблица 25

Дифференциация капсульных бактерий

Название бактерий	Строение колоний при агармикроскопии	Рост в желчи или в 50% желчном бульоне	Ферментация углеводов			Серологический тип
			лактозы	глюкозы	сахарозы	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (К. Фридендер, 1888)	Петлеобразное	+	КГ	КГ	КГ	III
<i>Klebsiella ozaenae</i> (Р. Абель, 1893)	Рассеянно-концентрическое	+	КГ	КГ	КГ	III
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> (С. Фриш, Н. Волкович, 1882)	Концентрическое	—	—	—	К	I
<i>Aerobacter aerogenes</i> (М. Бейеринк, 1900)	Террасовидное	+	КГ	КГ	КГ ±	II

Условные обозначения. К — кислота; КГ — кислота и газ; + рост в желчи; — не ферментирует, нет роста.

Резистентность. При комнатной температуре капсульные бактерии сохраняются неделями и месяцами. От нагревания при 65° они погибают в течение 1 часа. Чувствительны к действию растворов хлорамина, фенола, дитрала 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 капсульных бактерий связана с наличием капсулы: бактерии, утратившие способность капсулообразования, становятся непатогенными и при введении их в организм животного быстро подвергаются фагоцитозу.

Патогенез и заболевания у человека. Наибольшее значение в патологии человека имеют три вида капсульных бактерий: возбудители пневмонии, озы и риносклеромы.

БАКТЕРИИ ПНЕВМОНИИ

Klebsiella pneumoniae — морфологическую характеристику см. стр. 288. Хорошо растут на плотных средах с образованием мутных слизистых колоний; в юных колониях на агаре бактерии расположены петлеобразно (рис. 98), серологически неоднородны. При заражении у морских

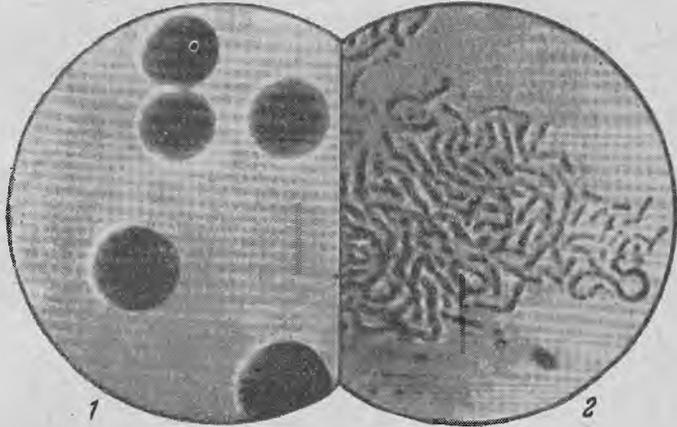


Рис. 98. Колонии (1) и петлистое расположение 3-часовой культуры бактерий пневмонии (2).

свинок и белых мышей возникает септицемия. Возбудители обнаруживаются в крови и тканях; наиболее вирулентными являются типы А и В.

Бактерия пневмонии вызывает воспаление легких. Пневмония (бронхопневмония) протекает с поражением одной или нескольких долей легкого, иногда возникают сливные очаги и абсцессы легких. Летальность довольно высокая. В некоторых случаях пневмония вызывает менингит, аппендицит, пиелит, мастоидит, цистит. Встречается в качестве возбудителя воспалительных процессов при смешанной инфекции.

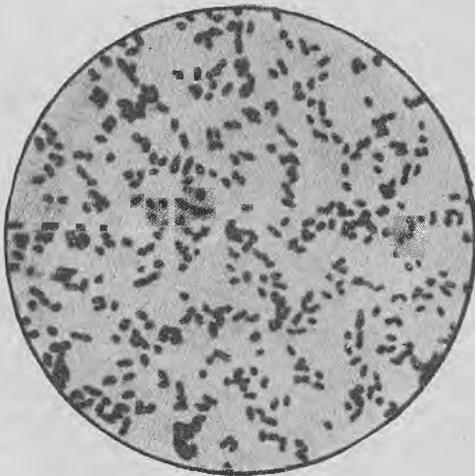


Рис. 99. Бактерии озены.

БАКТЕРИИ ОЗЕНЫ

Klebsiella ozaenae — морфологическую характеристику см. на стр. 288 (рис. 99). 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 — малоконтагиозная болезнь, передается воздушно-капельным путем. Возможно, ее возникновение связано и с другими причинами (нарушение трофики, эндокринных функций и др.). Болезнь распространена в Испании, Индии, Китае, Японии, спорадически встречается в СССР.

БАКТЕРИИ РИНОСКЛЕРОМЫ

Klebsiella rhinoscleromatis — морфологическую характеристику см. на стр. 288. Дифференцируют их по росту на агаре и другим признакам. В юных колониях бактерии располагаются концентрически (рис. 100).

Бактерии риносклеромы можно обнаружить в узелках ткани (инфекционных гранулемах) в виде коротких капсульных микробов. Они локализируются внутри- и внеклеточно.

Бактерии риносклеромы вызывают хронический гранулематозный процесс на коже, слизистой оболочке носа, глотки, гортани, трахеи, бронхов



Рис. 100. Бактерии риносклеромы.

1 — агармикроскопия 3-часовой культуры; 2 — колония 18-часовой культуры.

с образованием узелков. Риносклерома — малоконтагиозная 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 капсульными патогенными бактериями, иммунитет малонапряженный. При озене и риносклероме в крови больных людей обнаруживаются агглютинины и комплементсвязывающие антитела, защитная роль которых незначительна. Вероятно, хронический характер течения этих заболеваний объясняется отсутствием инфекционного иммунитета.

Лабораторная диагностика производится следующими путями: 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, 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, фаголизабильным и серологическим признакам;

3) постановка реакции связывания комплемента с сыворотками жидких и капсульным антигеном. Эта реакция наиболее часто дает положительные результаты. Ее лучше ставить в разведении сывороток от 1 : 5 до 1 : 400; ставят также реакцию агглютинации с бескапсульным штаммом;

4) в качестве вспомогательного метода применяется кожная аллергическая проба. Она менее специфична, чем реакция связывания комплемента и реакция агглютинации.

Лечение. Применяют стрептомицин, левомицетин, колимицины, тетрациклин и препараты сурьмы (соллюсурьмин). Назначают также витаминотерапию. Вакцину готовят из капсульных штаммов бактерий, высушенным нагреванием.

Профилактика обеспечивается выявлением ранних форм рожи, рожи и озоны, активных методов лечения их антибиотиками и предупреждением возможности заражения здоровых людей от больных.

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЛЮЭНЦЫ, МЯГКОГО ШАНКРА И КОКЛЮША

В семейство *Brucellaceae* входят возбудители инфлюэнцы, мягкого шанкра и коклюша. Для развития все они нуждаются в присутствии крови (гемоглобина) и других факторов роста, без которых не могут жить и размножаться.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЛЮЭНЦЫ

В 1889 г. М. И. Афанасьев и в 1892 г. Р. Пфейффер и С. Китазато обнаружили во время пандемии гриппа в мокроте больных очень мелкие грам-отрицательные 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 μ в длину и 0,2—0,3 μ в ширину, имеют форму прямых палочек с закругленными концами, неподвижны, не образуют спор; вирулентные гладкие формы образуют капсулу, грамотрицательны. Сравнительно хорошо окрашиваются слабым раствором фуксина и более интенсивно по полюсам.

Бактерии инфлюэнцы обладают полиморфизмом. Они образуют иногда нитевидные формы с шаровидными и веретенообразными вздутиями.

Культивирование. Бактерия инфлюэнцы — аэроб и факультативный аэроб. Не растет на обычных питательных средах, хорошо размножается на кровяном агаре рН 7,3—7,5 при 37°, крайние границы роста 25 и 43°. Через сутки на среде появляются мелкие прозрачные похожие на капельки росы колонии (рис. 101). В кровяном бульоне бактерии развиваются с образованием белых хлопьев или легкой мути.

Бактерию инфлюэнцы можно культивировать на обычных средах вместе со стафилококками — кишечной и чудесной палочками, вибрионом Мечникова, которые продуцируют в питательную среду витамины (факторы роста) и называются поэтому «микробами-кормилками».

На кипяченом агаре с кровью (шоколадном агаре) растет с образованием крупных прозрачных плоских колоний. По форме колоний бактерии подразделяются на два типа: гладкие (типичные) и шероховатые (атипичные). На искусственных средах возбудитель инфлюэнцы развивается в присутствии двух факторов: так называемого X-фактора, термостабильного,

не разрушающегося при нагревании до 120° , и V-фактора, термолабильного, находящегося в крови, свежем картофеле, животных и растительных тканях и во многих бактериях.

В культурах часто отмечается появление атипичных форм. Различают М- и N-штаммы. М-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.

Токсинообразование. Бактерии инфлюэнцы экзотоксина не продуцируют. Патогенное действие их обуславливается эндотоксином, образующимся в результате распада бактерий.

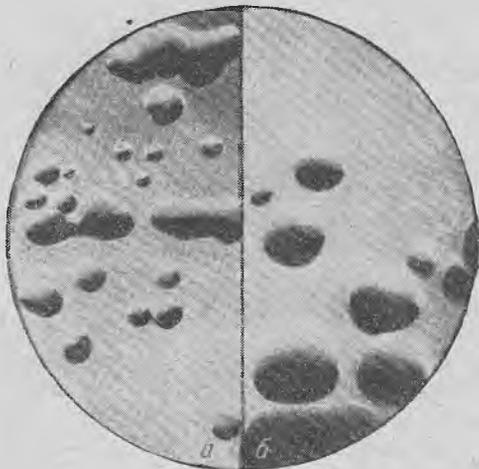


Рис. 101. Колонии бактерий коклюша (а) и инфлюэнцы (б).

Антигенная структура и классификация. Бактерии инфлюэнцы серологически неоднородны. Гладкие формы характеризуются типоспецифичностью, обусловленной наличием полисахаридов. По антигенному строению различают шесть (а, в, с, d, е, f) серологических типов, 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 (белых мышей), 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 иммунобиологических защитных свойств организма в результате резкого охлаждения и под влиянием вируса гриппа обуславливает активизацию целого ряда микробов — 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, ангину, бронхит, пневмонию, 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 катаров.

Невосприимчивость к острым катарам дыхательных путей зависит от состояния общефизиологических защитных механизмов, от способности организма сравнительно легко переносить различные колебания температуры, влажности и другие изменения внешней среды.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат мокрота и отделяемое из носа. Отделяемое слизистой оболочки миндалин и носоглотки снимают с помощью ватного тампона и производят:

1) приготовление мазков из мокроты, окраска фуксином в течение 5—10 минут;

2) посев гнойных комочков мокроты, отмытых в 0,85% растворе поваренной соли, на кровяной агар, «шоколадный» агар или на среду Левинталя. Посев можно делать методом «кашлевых» пластинок (во время кашля перед ртом больного держат открытую чашку со средой на расстоянии 5—8 см). Посевы выращивают при 37°. Для подавления кокковой микрофлоры в чашки добавляют 15—25 единиц 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 патогенной.

Лечение. Назначают стрептомицин в комбинации с сульфаниламидами, хлоромидетин, хлортетрациклин, окситетрациклин, полимиксин, неомицин, сульфаниламидные препараты, 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 ducreyi*) была открыта в 1885 г. П. Феррари. Ее этиологическая роль доказана экспериментально О. В. Петерсенем в 1887 г., подробно описана А. Дюкреем в 1889 г. и изучена П. Унна в 1892 г.

Морфология. Бактерия мягкого шанкра имеет овальную форму, длину 1,5—2 μ и ширину 0,5 μ , в мазках из язвы располагается группами или длинными цепочками (рис. 102), не образует спор, капсул и жгутиков, грам-отрицательна, лучше окрашивается по полюсам.

Культивирование. Возбудитель мягкого шанкра — аэроб и факультативный аэроб. Не растет на обычных средах, культивируется на кровяном агаре при 37° (35—38°), pH 7,2—7,8, на бульоне Мартена с 20% дефибринированной 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 размером 1—2 мм в диаметре, гемолизующие.

Ферментативные свойства. Возбудитель мягкого шанкра не обладает протеолитическими свойствами, ферментирует с образованием кислоты глюкозу, лактозу, сахарозу, маннит.

Токсинообразование. Растворимого токсина не продуцирует. Патологические изменения обуславливаются действием эндотоксина.

Антигенная структура и классификация не разработаны. Возбудитель мягкого шанкра следует дифференцировать с гемофильными микробами, обнаруживаемыми при язвенных поражениях. Бактерия Мяыхара не образует цепочек, бактерия Фрея более нежная, мономорфная и не имеет параллельного расположения.

Резистентность. Бактерия мягкого шанкра чувствительна к действию различных факторов внешней среды, погибает при 55° в течение 15 минут и от действия слабых растворов дезинфицирующих веществ.



Рис. 102. Возбудитель мягкого шанкра (мазок из отделяемого язвы).

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 лимфангоиты 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 грамотрицательных 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, про-

ституцию, обусловили повышение общекультурного и гигиенического уровня населения, укрепили прочность семьи и улучшили быт.

В Советском Союзе эта болезнь с 1951 г. ликвидирована, в то время как в капиталистических странах (США, Франция, Италия и др.) мягкий шанкр регистрируется среди как городского, так и сельского населения.

ВОЗБУДИТЕЛЬ КОКЛЮША

Бактерия коклюша (*Bordetella pertussis*) была обнаружена и получена в чистой культуре у больных коклюшем в 1906 г. Ж. Борде и О. Жангу.

Морфология. Возбудитель коклюша представляет собой мелкие овальные неподвижные палочки шириной 0,2—0,3 μ и длиной 1 μ , не образующие спор и капсул. Сама бактерия слабо окрашивается обычными анилиновыми красителями, концы ее окрашиваются более интенсивно, она грамотрицательна, менее полиморфна, чем бактерия инфлюэнцы.

Культивирование. Бактерия коклюша не растет на простых средах, хорошо культивируется при 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. 103) блестящих колоний,

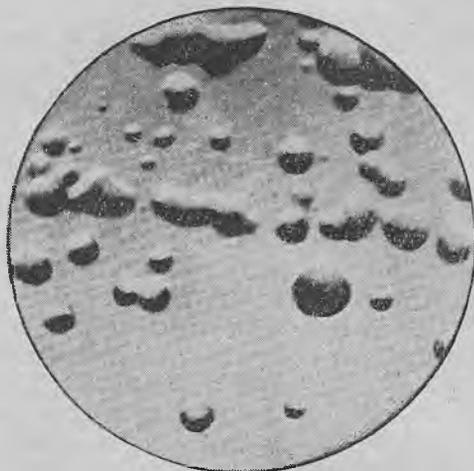


Рис. 103. Колонии возбудителя коклюша.

напоминающих капельки ртути. Колонии бактерии коклюша бывают зернистыми и гладкими. В кровяном бульоне эта бактерия образует муть и небольшой осадок. В настоящее время высокую оценку получила казеиново-угольная агаровая среда, на которой бактерия коклюша растет довольно хорошо и без добавления крови.

Коклюшные бактерии, культивируемые в средах без крови, диссоциируют на четыре различные фазы: первые две фазы представляют собой вирулентные культуры, третья и четвертая фазы — не вирулентные культуры.

Колонии первой и второй фаз (S-формы) мелкие (1—2 мм), с ровными краями, выпуклые. При микроскопии мазков обнаруживаются мелкие с закругленными 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 фаз, но агглютинируются до титра гомологичными 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.

Возбудитель коклюша обладает способностью коагулировать плазму крови кролика, барана, теленка и человека.

Антигенная структура. Бактерии коклюша содержат соматический О-антиген и поверхностные капсульные антигены (а, е, f, h). Бактерии из гладких колоний существенно 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 термолабильные относительно устойчивый и термостабильный капсульные антигены. Вторая и третья фазы являются переходными, четвертая фаза ассоциации 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. 26).

Резистентность. Возбудитель коклюша очень чувствителен к факторам внешней среды. Он погибает от действия прямого солнечного света в течение 1 часа, при температуре 56° через 10—15 минут, 3% растворы фенола и лизола 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 (кроликов, морских свинок, белых мышей) при заражении их культурами развиваются явления интоксикации с геморрагическими очагами во внутренних органах.

Патогенез и заболевание у человека. Болезнь передается от больных к здоровым воздушно-капельным путем. Наиболее заразительными являются 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 характеризуется типичными симптомами и цикличностью течения (три периода):

- а) катаральный период длится около 2 недель;
- б) конвульсивный период (судорожный) 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 (токсинов 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, места жительства, при подъеме больного на самолете, увлекательной игре.

Иммунитет. После перенесения болезни вырабатывается прочный и длительный иммунитет. В крови накапливаются агглютинины, преципитины, комплементсвязывающие антитела.

Лабораторная диагностика. Объектами исследования являются мокрота больных или отделяемое слизистой оболочки носоглотки. Материал берут специальными тампонами. Мокроту сеют на среду Борде — Жангу, молочно-кровяной агар, гидролизатно-казеиновую среду, казеиновую 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. 26).

Таблица 26

Дифференциация возбудителей коклюша, паракоклюша и инфлюэнцы

	<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Bordetella parapertussis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
Восстановление нитратов в нитриты	Не восстанавливает	Не восстанавливает	Восстанавливает
Изменение лакмусового молока	Щелочит на 12—14-й день	Щелочит на 2—4-й день	+
Усвоение цитратов в качестве углерода	—	—	+
Ферментация мочевины	Не ферментирует	Обычно ферментирует	+
Ферментация углеводов	Не ферментирует	Не ферментирует	Ферментирует с образованием кислоты глюкозу
Образование каталазы	Образует	Образует	Не образует
Патогенность для кроликов (при внутрикожном заражении)	Образует некроз	Образует некроз	Образует инфильтрат или эритему, редко некроз

Возбудитель коклюша не ферментирует углеводов. У кроликов-альбиносов внутрикожное заражение обуславливает образование геморрагий на месте введения, внутрибрюшинное заражение морских свинок приводит к их гибели. Высеваемость коклюшных бактерий в катаральном периоде и в 1-ю неделю конвульсивного периода достигает 75—100%.

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. Применяют антибиотики (стрептомицин, синтомицин, левомицетин, окситетрациклин, хлортетрациклин, тетрациклин), человеческую сыворотку, гамма-глобулин, витамины. Дети во время лечения должны быть обеспечены свежим воздухом, для чего необходимы частые проветривания помещения и прогулки.

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 менингококковую вакцину, которая представляет собой взвесь коклюшных бактерий (20 млрд в 1 мл). Ее готовят из убитых мертиолятом 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.

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 погибло 100 000 лошадей. В Германии она получила название «антонов огонь селезенки».

Возбудитель сибирской язвы (*B. anthracis*) 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 бациллы имеют крупные размеры: 3—10 μ в длину и 1—1,3 μ в ширину, располагаются попарно или короткими цепочками в организме и длинными цепями на питательных средах (рис. 104, а). 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 и 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, в, см. рис. 117, 9). Капсулы образуются и 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, оптимум его роста 30—70°, крайние границы 35 и 43°, хорошо развивается на обычных средах при рН 7,2—7,6. На мясо-пептонном агаре образует шероховатые (R) колонии с неровными краями в виде головы медузы (рис. 104, 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, который напоминает комочек ваты, бульон же остается прозрачным. Добавление 1% раствора хлористого кальция в пи-

тательную среду задерживает спорообразование; в присутствии нейтрального щавелевокислого натрия, наоборот, спорообразование значительно увеличивается.

Сибиреязвенная бактерия при переходе из R-формы в S-форму изменяет свою морфологию. Она утрачивает способность располагаться в мазке цепочками; образуются кокковидные, диплобациллярные формы или клетки располагаются скоплениями. Культивирование при 42,5° обуславливает образование нитевидных, не образующих спор, слабо вирулентных форм. На мясо-пептонном агаре с пенициллином наблюдают распад «бацилл в отдельные шары, располагающиеся в виде ожерелья («жемчужное ожерелья»). Диссоциация сибиреязвенных бацилл происходит обычно от R-формы (типичной, с шероховатыми колониями, вирулентной) к S-форме (атипичной, с гладкими колониями, правильными краями, а вирулентной) через O-форму — промежуточную (со слизистыми, пигментными, зорчатными колониями).



Рис. 104. Бациллы сибирской язвы.

а — мазок из культуры со спорами; б — строение края колонии; в — мазок из тупа.

Ферментативные свойства. Сибиреязвенные бациллы обладают высокой биохимической активностью. Они содержат ферменты дегидразу, пептазу, диастазу, пероксидазу, каталазу. Бациллы в желатине столбиком растут в виде елочки, опрокинутой вниз вершиной (рис. 105), причем желатина разжижается полностью; медленно разжижают свернутую сыроватку; 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 содержится агглютинин Байля; утрата капсулы сопровождается потерей вирулентности.

Установлено, что некоторые штаммы сибиреязвенных бацилл продуцируют в организме животного токсин («летальный фактор»). Сыроватка морских свинок, погибших от сибирской язвы обладает способностью вызывать гибель белых мышей и морских свинок при внутрибрюшинном или внутривенном введении им небольших доз.

Антигенная структура. Сибиреязвенная бактерия содержит протейновый (P) и полисахаридный (C) антигены. Полисахаридный антиген находится в теле микроба, протеиновый в капсуле.

Полисахаридный антиген, состоящий из α -глюкозамина, галактозы и уксусной кислоты, обладает термоустойчивостью. Он длительно сохраняется в трупном материале. На этом принципе построена реакция термипреципитации по Асколи. Подвергнутый кипячению сибиреязвенный экстракт содержит полисахаридную фракцию (термоустойчивую), которая при

взаимодействии с преципитирующей сывороткой обуславливает реакцию преципитации.

Капсула содержит протеиноподобное вещество полипептид, в состав которого входит α -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 протеин, обладающий весьма выраженной иммунизирующей способностью, хотя и лишенный антигенной функции (он не вызывает выработки антител).

Классификация (см. стр. 306, табл. 27).

Резистентность. Сибиреязвенные бациллы в бульонной культуре в запаянных ампулах сохраняются 40 лет, а споры — 58—65 лет. В сухом состоянии споры сохраняются до 28 лет, в почве — десятилетиями; они более устойчивы к действию дезинфицирующих веществ. Вегетативные формы при 55° погибают за 40 минут, при 60° — за 15 минут, от кипячения — за 1—2 минуты; споры термоустойчивы, выдерживают кипячение на протяжении 15—20 минут; от автоклавирования при 110° они погибают в течение 5—10 минут, разрушаются через 2 часа от воздействия 1% раствора формалина и 10% раствора едкого натра. Капсулы обладают большей резистентностью, чем тело микробов. При исследовании трупов животных, подвергнутых действию гнилостной микрофлоры, можно довольно часто обнаружить пустые капсулы («тени») микробов, лишенные цитоплазмы.

Патогенность для животных. Из домашних животных восприимчивыми являются овцы, коровы, лошади, олени, верблюды и свиньи. Животные чаще заражаются через рот, 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 формы 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 бритвы 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, соприкасающиеся с больными животными и животным сырьем, зараженным сибиреязвенными бациллами.

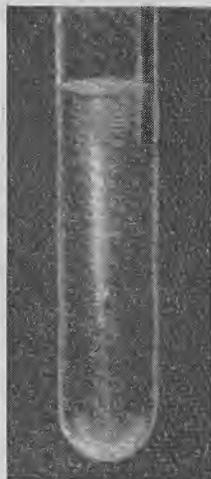


Рис. 105. Рост *Bac. anthracis* на желатине столбиком.

реязвенными 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, зараженными спорами сибиреязвенных бацилл. Болезнь протекает по типу тяжелой бронхопневмонии. Бациллы выделяются 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 утверждает, 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 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 защитных (протективных) антигенов. Фагоцитоз при сибирской язве защитной роли не играет. Протективный антиген не обладает способностью вызывать выработку антител, но стимулирует образование антракоцидных веществ, под влиянием которых вирулентные сибиреязвенные бациллы разрушаются.

В сыворотке лиц, переболевших сибирской язвой, обнаруживают вещества, способные разрушать капсульную субстанцию сибиреязвенных бацилл, нейтрализовать агрессивные и токсины (летальный фактор).

Лабораторная диагностика. При кожной форме исследуют экссудат карбункула, который берут из толщи отека на границе со здоровой тканью, при легочной — мокроту, при кишечной — испражнения и мочу, при септицемии — кровь.

1. Патологический материал микроскопируют, мазки окрашивают по Граму и Романовскому — Гимзе. Обнаружение характерных по морфологии капсульных бацилл, расположенных цепочками, дает возможность поставить предварительный диагноз.

2. Для выделения чистой культуры исследуемые объекты сеют на мясо-пептонный агар и в мясо-пептонный бульон. По характеру роста, морфологии, биохимическим свойствам 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 мазков обнаруживают сибиреязвенные бациллы, окруженные капсулой.

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 бацилл 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 антраксином (очищенный сибиреязвенный аллерген). При внутрикожном введении 0,05 мл

препарата в положительных случаях реакция становится заметной через 6 часов и учитывается окончательно через 24 часа.

Трупный материал, кожевенное и меховое сырье, из которого трудно выделить сибиреязвенные бациллы, подвергают серологическому исследованию путем постановки реакции термореципитации (реакция Асколи).

Из 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, 6-й контрольных пробирках результат всегда должен быть отрицательным.

При лабораторной диагностике сибирской язвы необходимо помнить о микробах, биологически близких к *B. anthracis* (табл. 27), споровых аэробах, широко распространенных в природе, и, как правило, спороносных сапрофитах: *B. cereus* (рис. 107), *B. subtilis*, *B. megaterium* и др.

Для дифференциации сибиреязвенных бацилл от антракоидов, ложносибиреязвенных бацилл и других сходных спорообразующих аэробов применяют фагодиагностику. Специфический фаг лизирует только культуры сибирской язвы.

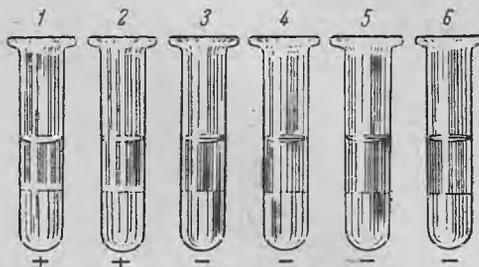


Рис. 106. Реакция термореципитации (реакция Асколи) положительная.

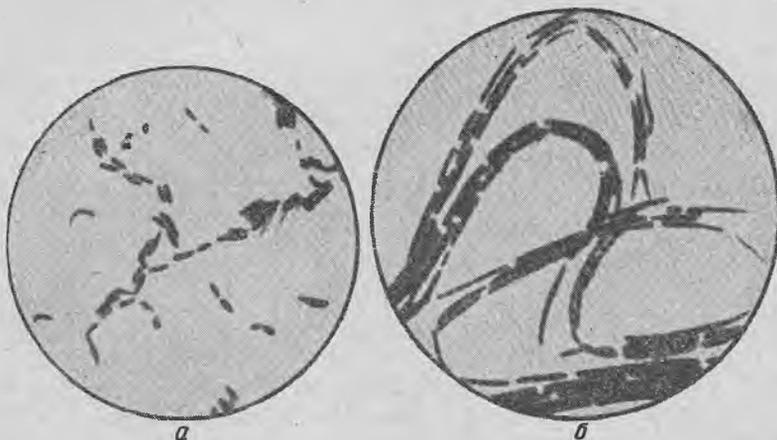


Рис. 107. *B. cereus*: начало образования спор (а); препарат-отпечаток из культуры 72-часового роста (б).

Лечение проводится своевременным внутримышечным введением антимикробной противосибиреязвенной сыворотки, антибиотиков (пенициллин, хлортетрациклин, окситетрациклин, 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, тщательную дезинфекцию помещения, территории и всех предметов, где находилось больное животное, перепаживание выпасов. Трупы животных, погибших от сибирской язвы, сжигают или закапывают в спе-

Дифференциальные признаки *B. anthracis*, антракоидов и почвенных бацилл

Название бацилл	Подвижность	Капсулообразование	Характер роста		Патогенность для:		
			в бульоне с кровью	в лакмусовой молочной сыворотке	мышей	морских свинок	кроликов
<i>B. anthracis</i>	—	+	Нет гемолиза	Покраснение	Погибают за 24 часа	Погибают за 24—36 часов	Погибают за 36—72 часа
<i>B. anthracoides</i>	Слабая	—	Гемолиз	Посинение	Патогенна иногда для мышей при инъекции больших количеств культуры в брюшную полость	Непатогенна	
<i>B. subtilis</i>	Оживленная	—	Гемолиз	Посинение	Некоторые штаммы в больших дозах патогенны для мышей и морских свинок. У людей в редких случаях вызывает пан-офтальмию	Непатогенна	
<i>B. megaterium</i>	Умеренная	—	Нет гемолиза	—		Непатогенна	
<i>B. cereus var. mycoides</i>	Слабая	—	Нет гемолиза	—		Непатогенна	

Условные обозначения: + наличие подвижности, капсулы; — отсутствие подвижности, капсулы.

циально отведенном месте (скотомогильнике) на глубину не менее 2 м и засыпают хлорной известью.

Кроме того, ветеринарная служба обеспечивает предупредительные мероприятия для недопущения в пищу мяса сибиреязвенных животных, а также тщательный контроль за выпуском для реализации кожевенных и меховых изделий из животного сырья.

В настоящее время 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 1 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 язвой. Ревакцинация 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 25—50—100 мл сибиреязвенной сыворотки 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 Советском Союзе благодаря систематическим профилактическим мероприятиям ветеринарной и медицинской служб сибирская язва встречается редко. В дореволюционный период (1905—1914) в России ежегодно заболело сибирской язвой 7000—10 000 человек. В капиталистических странах в 1951—1956 гг. было зарегистрировано 51 778 случаев сибирской язвы.

ПАТОГЕННЫЕ АНАЭРОБЫ

Патогенные анаэробы принадлежат к порядку Eubacteriales, семейству Bacillaceae, роду Clostridium. Сюда входят возбудители столбняка, газовой анаэробной инфекции и ботулизма (табл. 28). 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 выделяют в 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. Китагато.

Морфология. Возбудитель столбняка (*Clostridium tetani*) — тонкая подвижная палочка 4—8 μ длиной и 0,4—0,6 μ шириной. 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 рН 7,0—7,9 растут при 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 столбиком рост имеет вид елочки или щеточки, появляются нежные колонии, напоминающие комки ваты, облачка (рис. 108, б). Среда Китта—Тароцци 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, медленно свертывают молоко с образованием мелких хлопьев, не ферментируют углеводов.

Токсинообразование. Возбудитель столбняка вырабатывает чрезвычайно сильный экзотоксин, который состоит из двух фракций: тетаноспазмина,

Общая характеристика основных видов патогенных анаэробов

Название микроба	Клинические проявления	Подвижность	Форма колоний на кровяном агаре	Рост в молоке	Рост в желатине	Изменение мозговой среды	Ферментация углеводов												
							глицерин	маннит	глюкоза	галактоза	левулеза	сахароза	лактоза	мальтоза	инулин	салицин			
<i>Cl. tetani</i>	Столбняк	Перитрих	Две формы колоний: 1) нежный кружевной рост в виде мелких паучков, 2) гладкие прозрачные колонии в виде росинок	Очень слабое свертывание	Разжижение	Заметное почернение	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cl. perfringens</i>	Газовая гангрена	Неподвижен	Круглые сочные колонии, вначале сероватые, затем оливковые и зеленые с зоной гемолиза	Бурное свертывание	То же	Не чернеет	+	-	+	+	+	+	+	+	+	±	-	-	-
<i>Cl. novyi (Cl. oedematiens)</i>	Студенисто-серозный отек	Перитрих	Шероховатые, серые, выпуклые в центре, с изрезанными краями, с зоной гемолиза, отростки колоний двуконтурные	Свертывание	» »	То же	±	-	+	-	+	-	-	±	-	-	-	-	-
<i>Cl. septicum</i>	Серозно-крово-вая отек	То же	Нежные кружевные извитые нити, завитки с зоной гемолиза	То же	» »	» »	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+
<i>Cl. histolyticum</i>	Расплавление ткани	» »	Мелкие, гладкие, похожие на росинки, без гемолиза	Полная пептонизация	Сильное помутнение	Медленное почернение	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Cl. botulinum</i>	Ботулизм	» »	Как у <i>Cl. novyi</i>	То же	Разжижение	То же	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Условные обозначения: + ферментирует углеводы с образованием кислоты и газа; — не ферментирует

поражающего клетки нервной ткани и вызывающего спастическое сокращение мышц, и тетанолизина, растворяющего эритроциты.

Токсин, полученный из фильтрата бульонной культуры, в дозе 0,000005 мл убивает белую мышь весом 20 г; сухой токсин, полученный осаждением сернокислым аммонием, в дозе 0,0000005 г является смертельным для белой мыши. 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, имеется 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 погибают от действия всех применяемых дезинфицирующих веществ. Споры клостридий столбняка обладают большой устойчивостью. Они длительно сохраняются в почве и на различных предметах, выдерживают кипячение в течение 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 в течение 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 обнаруживаются 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 $\frac{2}{3}$ заболевших приходится на лиц, занятых в сельском хозяйстве, более $\frac{1}{3}$ 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 возбудитель инфекции может проникнуть через пупочный канатик, у рожениц — через нарушенную слизистую оболочку матки.

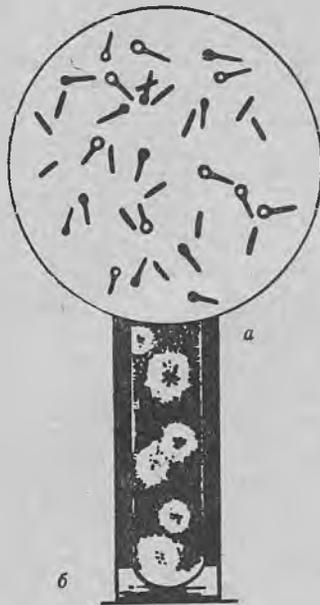


Рис. 108. Бациллы столбняка с концевыми спорами (а) и колонии (б).

На месте внедрения клостридии выделяют экзотоксины (тетаноспазмин и тетанолизин). 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 в начале болезни, затем инфекционный процесс подчиняется иным закономерностям и в первую очередь нервнодистрофическому воздействию. Под влиянием раздражений создаются пункты с резко повышенной 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 повышением 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 sardoniacus), 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 колеблется от 30 до 50%, в среднем составляя около 40%.

Иммунитет при столбняке является преимущественно антитоксическим, слабо напряженным, возможны повторные заболевания.

Лабораторная диагностика обычно не проводится ввиду выраженной картины болезни. 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 подкожного введения, производят заражение соответствующими объектами белых мышей. При положительном результате через 1—2 суток у них развивается столбняк с поражением мышц хвоста, а затем всего тела, и животные погибают.

Посев, выделение чистой культуры и ее идентификацию производят в специальных лабораториях. Для этой цели 3—4-дневную культуру в среде Китта—Тароцци прогревают при 60—65° в течение 1—1½ часов. Одну каплю засевают в конденсационную воду свернутой сыворотки. Через 24 часа роста в анаэробных условиях появляется тонкий налет по всей поверхности среды. Через 4—5 дней выдерживания при 37° культурой заражают лабораторных животных.

С целью обнаружения в смешанных культурах экзотоксина ставят биологическую пробу. Центрифугат или фильтрат культуры в дозе 0,3—0,4 мл вводят внутримышечно белой мыши. Такое же количество фильтрата смешивают с антитоксической сывороткой, ставят на 1 час в термостат и вводят

второй мыши. Если в фильтрате содержался экзотоксин, то через 2—4 дня первая мышь погибает, вторая же остается живой.

Лечение. Антитоксическую противостолбнячную сыворотку вводят внутримышечно в больших количествах (100 000—200 000 АЕ). В качестве противосудорожных средств делают внутримышечные инъекции 25% раствора сернокислой магнезии или внутримышечно вводят внутрь курареподобные препараты (диплацин, кондельфин или аминазин), 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. В комплекс предупредительных мероприятий входит хирургическая обработка ран, введение противостолбнячной сыворотки вблизи раны не позднее 12 часов после ранения в дозе 1500—3000 АЕ, при тяжелых ранениях — 3000 АЕ сыворотки и 1 мл столбнячного анатоксина в разные места, через 2 недели — 2 мл анатоксина.

Профилактика осуществляется путем предупреждения травм на производстве и в быту.

Активную иммунизацию проводят столбнячным анатоксином; он применяется вместе с тетравакциной или поливакциной или же входит в состав химической ассоциированной адсорбированной вакцины (см. стр. 198). Кроме того, в практику специфической профилактики столбняка у детей введены коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина и ассоциированный дифтерийно-столбнячный анатоксин.

Иммунизация анатоксином вызывает образование вполне достаточного количества антитоксина. Иммунитет сохраняется 2—3 года.

КЛОСТРИДИИ ГАЗОВОЙ АНАЭРОБНОЙ ИНФЕКЦИИ

Газовая анаэробная инфекция (газовая гангрена) является заболеванием полимикробного характера. Она обуславливается действием нескольких видов возбудителей из рода *Clostridium* в ассоциации с различными аэробными микроорганизмами (патогенные стафилококки и стрептококки).

К возбудителям газовой анаэробной инфекции относятся: 1) *Cl. perfringens*, 2) *Cl. novyi*, 3) *Cl. septicum*, 4) *Cl. histolyticum*.

Патогенны для животных *Cl. chauvoei*, *Cl. fallax*, *Cl. sporogenes*.

К непатогенным клостридиям, играющим роль в патогенезе гангрены только в сочетании с патогенными микробами, принадлежат *Cl. aerofoetidum*, *Cl. tertium*.

Первые четыре 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 организма 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. *Cl. perfringens* представляет собой толстую полиморфную с закругленными концами неподвижную палочку, ее размеры 4—8 μ в длину

и 1—1,5 μ в ширину (рис. 109). В организме животных и человека она образует капсулу, во внешней среде — овальной формы споры, расположенную центрально или субтерминально и превышающую поперечник самой клостридии. Возбудитель хорошо окрашивается всеми анилиновыми красителями, грамположителен, в старых культурах чаще бывает грамотрицательным.

Культивирование. *Cl. perfringens* — менее выраженный анаэроб, чем остальные возбудители газовой анаэробной инфекции. Растет во всех питательных средах, применяемых для культивирования анаэробов. Оптимальная температура для ее роста 35—37° (крайние границы 16 и 50°), pH 6,0—8,0. В среде Китта — Тароцци она дает равномерную муть с обильной выработкой газа. Мозговая среда не чернеет. В глубине агара столбиком колонии имеют вид дисков или чечевичек (см. рис. 109). На кровяном агаре с глюкозой образует гладкие дискообразные колонии серого цвета с ровными краями и возвышением в центре.

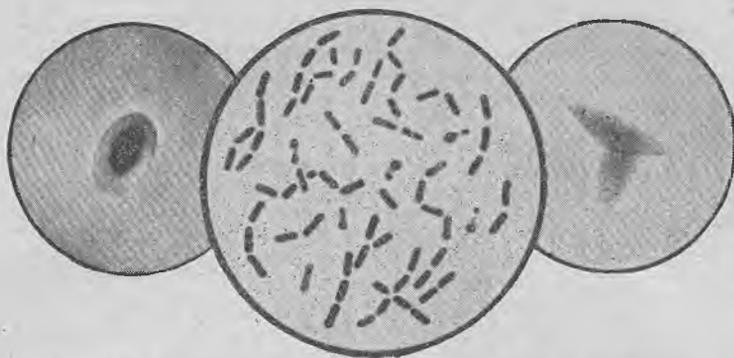


Рис. 109. Чистая культура и колонии *Clostridium perfringens*.

Под влиянием антибиотиков, фага, рентгеновых лучей многие типы *Cl. 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. *Cl. perfringens* медленно разжижает желатину, свернутые кровяную сыворотку и белок куриного яйца, восстанавливает нитраты в нитриты, индола обычно не образует или же 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 (CO_2 , H_2 , H_2S , NH_3). Ферментирует с образованием кислоты и газа глюкозу, левулезу, галактозу, мальтозу, сахарозу, лактозу, крахмал, гликоген, не разлагает маннита.

Токсинообразование. Микроб продуцирует сложный по химическому составу токсин (летальный токсин, гемотоксин, нейротоксин, некротический токсин). Кроме того, он продуцирует лецитиназу С, которая обладает свойствами фермента и способностью расщеплять лецитин на фосфорилхолин и диглицерид. Лецитиназу отождествляют с альфа-токсином. Кроме того, *Cl. perfringens* образует протеиназу, фибринолизин, коллагеназу, гиалуронидазу. В кишечнике человека лецитиназа С выполняет функцию пищеварительного фермента.

В связи с таким сложным составом токсических веществ и ферментов *Cl. 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. *Cl. perfringens* имеет 6 типов: А, В, С, D, Е, 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 у ягнят, тип С и D — энтеротоксемию у овец, тип F — некротический энтерит у овец и других животных, обуславливающий довольно часто смертельный исход.

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 наиболее восприимчивыми являются морские свинки, кролики, голуби, мыши. На вскрытии погибших зараженных животных в месте введения отмечают отек, расплавление ткани, скопление газа, в крови почти всегда находят клостридий.

CLOSTRIDIUM NOVYI (CL. OEDEMATIENS)

Микроб открыт Ф. Нови в 1894 г. Этиологическая роль его при газовой инфекции была доказана в 1915 г. М. В. Вейнбергом и К. Сереном. В возникновении газовой анаэробной инфекции занимает второе место; в почве обнаруживается в 64% случаев.

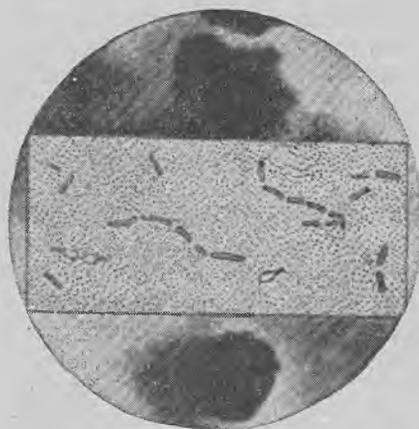


Рис. 110. Культура и глубинные колонии *Clostridium novyi*.

Морфология. *Cl. novyi* — крупная полиморфная палочка с закругленными концами; длина ее 5—14 μ , ширина 0,8—2 μ . Часто располагается короткими цепочками (рис. 110), подвижна, перитрих, имеет до 20 жгутиков; во внешней среде образует овальные споры, расположенные обычно субтерминально, в организме животных и человека капсулы не продуцирует, окрашивается грамположительно.

Культивирование. *Cl. novyi* — наиболее строгий анаэроб. Оптимальная температура роста 35—38° (крайние границы 16 и 50°), рН 7,8. В среде Китта—Тароцци растет с накоплением газа, выпадением осадка и просветлением среды. На сахарно-кровяном агаре образует шероховатые колонии с приподнятым центром и бахромчатыми краями 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 спирты.

Токсинообразование. *Cl. novyi* продуцирует сильный экзотоксин, более стабильный, чем токсин *Cl. perfringens*. В культурах выделяет активный гемолитин, который обладает свойствами лецитиназы.

Антигенная структура и классификация. *Cl. novyi* имеет три типа: А, В, С. Тип А является возбудителем газовой анаэробной инфекции у человека, тип В вызывает инфекционный гепатит — «черную болезнь овец», тип С — возбудитель бациллярного остеомиелита у буйолов.

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 через 10—15 минут, от 3% раствора формалина — через 10 минут. Весьма активным дезинфицирующим веществом является каменноугольный деготь.

Патогенность для животных. У овец *Cl. novyi* вызывает некротизирующий гепатит («черную болезнь»); в ассоциации с непатогенными клостридиями — бродячий (острое геморрагическое воспаление слизистой оболочки сычуга и двенадцатиперстной кишки с развитием газов в пищеварительном канале, некротическим поражением печени).

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 до 50 мк длины (рис. 111); подвижны, перитрихи, капсулы в организме животных не продуцируют, споры располагаются центрально или субтерминально, грамположительны; в старых культурах появляются граммотрицательные особи.

Культивирование. Клостридии злокачественного отека — строгие анаэробы, температурный оптимум их 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-кровяном агаре они образуют сплошной нежный налет в виде причудливо переплетающихся нитей на фоне гемолиза. В агаре столбиком колонии имеют вид клубков шерсти. В бульоне вызывают равномерную муть с последующим выпадением рыхлого беловатого слизистого обильного 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 с образованием кислоты и газа глюкозу, левулезу, галактозу, мальтозу, лактозу, салицин, молоко свертывает медленно.

Токсинообразование. 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 четыре 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. novyi*.

Патогенность для животных. Из домашних животных заболевают лошади, овцы, свиньи, крупный рогатый скот. Зараженные морские свинки погибают через 18—48 часов. На вскрытии обнаруживают крепитирующие

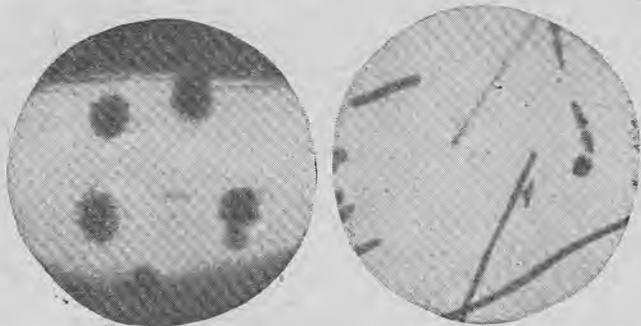


Рис. 111. Глубинные колонии и культура *Clostridium septicum*.

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 клостридий (см. рис. 111).

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 его роль в качестве возбудителя газовой анаэробной инфекции была незначительной.

Основные свойства патогенных видов представлены в табл. 28.

Патогенез и заболевания у человека. Газовая анаэробная инфекция характеризуется многообразием клинического проявления, 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 паразитоценоза, характера раны, иммунобиологического состояния организма.

Для развития внедрившихся возбудителей газовой инфекции необходима благоприятная среда (наличие мертвой или поврежденной ткани), а также низкий окислительно-восстановительный потенциал (состояние анаэробноза), который создается наличием мертвой ткани и аэробной микрофлорой. В дальнейшем патогенные анаэробы сами некротизируют здоровую ткань.

Этот процесс особенно интенсивно развивается в мышечной ткани, содержащей большое количество гликогена, который является благоприятной средой для патогенных анаэробов — возбудителей газовой анаэробной ин-

фекции. В первый 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. Наряду с действием специфических экзотоксинов на организм оказывают влияние токсические продукты распада тканей. Как установлено в исследованиях С. М. Минервина с сотрудниками, экзотоксины возбудителей газовой анаэробной инфекции обладают потенцирующим действием. Совместное введение по $\frac{1}{4}$ 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 инвазивностью. Чрезвычайно большую роль играет в развитии болезни состояние реактивности макроорганизма (травма, сопутствующие заболевания и т. д.).

М. В. Вейнберг установил три основные клинические формы газовой гангрены.

1. Эмфизематозная форма, характеризующаяся обильным и быстро распространяющимся газообразованием вокруг места ранения; некротизированная ткань имеет серовато-зеленоватый цвет, при надавливании из нее вытекает пенная жидкость, без запаха; при этой форме обнаруживаются *Cl. perfringens* и *Cl. septicum*.

2. Отечно-токсическая форма (Н. И. Пирогов назвал ее белой рожей), при которой быстро развивается отек и резкое побледнение кожи, интоксикация весьма сильная, в ранах преимущественно выявляют *Cl. novyi*.

3. Смешанная форма, характеризующаяся отеком и газообразованием; ее обуславливают множественные ассоциации анаэробных и аэробных микробов.

При употреблении пищевых продуктов (брынза, 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 или повышенной до 38° , ознобом, сердечной слабостью, судорогами икрожных 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 α -токсина *Cl. perfringens*, лецитиназная активность полностью исчезает.

Реакция между токсином и антитоксином в значительной степени зависит от присутствия лецитина, являющегося субстратом для действия токсина. Если антитоксин добавляют через некоторые промежутки времени после того, как токсин находился вместе с лецитином, то он не в состоянии обусловить нейтрализацию лецитиназы 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, перевя-

зочный 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 кластридий, капсулообразованию, подвижности, свертыванию молока, характеру роста на железо-сульфитном агаре, разжижению желатины, ферментации углеводов (см. табл. 28);

3) заражение белых мышей фильтрами бульонной культуры или кровью больных для выявления токсина;

4) реакция нейтрализации токсина антитоксином в опытах на белых мышках (ускоренный метод диагностики).

Лечение и профилактика состоят из следующих мероприятий: 1) хирургическая обработка ран; 2) раннее введение с профилактической целью поливалентной антитоксической очищенной и концентрированной сыворотки «Диаферм 3» в дозах 10 000 АЕ против *Cl. perfringens*, 15 000 АЕ против *Cl. povui* и 5000 АЕ против *Cl. septicum*; с лечебной целью дозы сыворотки увеличивают в 5 раз; 3) применение антибиотиков (стрептомицин, пенициллин, синтомицин, хлортетрациклин, грамицидин), сульфаниламидных препаратов, анаэробных фагов и дифага.

Активную иммунизацию проводят трианатоксином, тетраанатоксином, пентаанатоксином (анатоксинами против газовой анаэробной инфекции, столбняка, ботулизма типов А и В), полианатоксином, который содержит в себе анатоксины против газовой анаэробной инфекции, столбняка и ботулизма (А, В, С, Е).

КЛОСТРИДИИ БОТУЛИЗМА

Возбудитель ботулизма (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 μ и шириной 0,5—0,8 μ , которая иногда образует короткие формы или длинные нити; слабо подвижна, имеет от 4 до 30 жгутиков; во внешней среде продуцирует овальные споры, расположенные терминально или субтерминально, придающие микробу вид теннисной ракетки (рис. 112); грамположительна.

Культивирование. Кластридии ботулизма — строгие анаэробы, оптимальная температура роста для типов А, В, С, D — 34—35°, для типа Е — 25—28° (крайние границы 18—37°), выращиваются на обычных средах, рН 7,3—7,6, лучше на мясной или мозговой кашнице, которая темнеет; культуры издадут 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 возбудители ботулизма образуют круглые прозрачные колонии, окруженные небольшими зонами разжижения, в дальнейшем колонии становятся мутными, бурыми, с отростками в виде шипов.

В печеночном бульоне (среда Китт—Тароцци) кластридии 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, они расщепляют в жидкой среде кусочки тканей и яичный белок, разжижают желатину, выделяют сероводород, аммиак, летучие амины, кетоны, алкоголи, уксусную, масляную и молочную кислоты, молоко пептонизируют с образованием газа, ферментируют с образованием кислоты и газа глюкозу, левулезу, мальтозу, глицерин.

Токсинообразование. Клостридии ботулизма продуцируют экзотоксин очень большой силы. Токсинообразование 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%, а также кислая реакция среды препятствуют размножению микроба и накоплению токсина. Нагревание до 90° в течение 40 минут или кипячение в течение 10 минут разрушает токсин.

Ботулинический токсин в отличие от столбнячного, дифтерийного является устойчивым к действию желудочного сока и всасывается неизменным. Токсин возбудителя ботулизма в дозе 0,0000001—0,0000001 мл убивает морскую свинку весом 250 г; в 1 мг очищенного токсина содержится 1 000 000 000 смертельных доз для мышей. Токсин ботулизма получен в кристаллическом состоянии, его сила действия превосходит все известные до сих пор токсины. 10 мг кристаллического токсина может вызвать смертельное отравление всего населения людей земного шара.

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 отравления.

Антигенная структура и классификация. Установлено наличие пяти серологических типов возбудителя ботулизма: А, В, С, D, E. Наибольшей силой токсического действия обладают тип А, В, E. Каждый тип характеризуется специфической иммуногенностью, связанной с Н-антигеном, и нейтрализуется соответствующей антитоксической сывороткой. Типы С и D являются возбудителями нервно-паралитических заболеваний 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 80° за 30 минут, споры выдерживают кипячение от 1 1/2 до 6 часов, при 115° они гибнут в течение 5—40 минут, при 120° — за 3—22 минуты. В больших кусках мяса, в банках большой емкости они могут оставаться живыми и после автоклавирования их при 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, из экс-

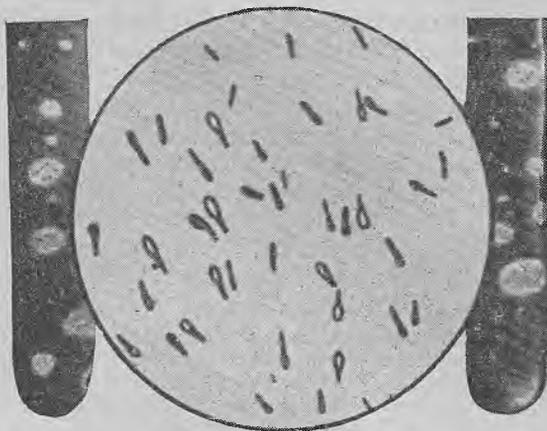


Рис. 112. Культура и колонии *Clostridium botulinum*.

периментальных животных — 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 развивается паралич мышц глаз, нарушение аккомодации, афония, выпадение языка, понос.

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, мяса кур, уток и других продуктов, инфицированных возбудителем ботулизма. Клостридии ботулизма с испражнениями животных (лошади, крупный и мелкий рогатый скот, норки, домашние и дикие птицы), рыб поступают в почву, в которой они сохраняются в виде спор.

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.

Споры возбудителя ботулизма обнаруживают не только в культивированной 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 исследованиями К. И. Матвеева, С. М. Минервина и др. 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 антинфекционный (антитоксический и антибактериальный) иммунитет.

Лабораторная диагностика. Объектами исследования служат остатки пищи, обусловившей отравление, кровь, моча, рвотные массы, испражнения, промывные воды, а от трупа — содержимое желудка, отрезки тонких и толстых кишок, лимфатические узлы, головной и спинной мозг.

Для выделения культуры исследуемый материал засевают на питательную среду Китта—Тароцци, предварительно прогрев при 100° в течение 10 минут. Пробирки с посевами прогревают при 80° в течение 20 минут и выра-

периментальных животных — 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 развивается паралич мышц глаз, нарушение аккомодации, афония, выпадение языка, понос.

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, мяса кур, уток и других продуктов, инфицированных возбудителем ботулизма. Клостридии ботулизма с испражнениями животных (лошади, крупный и мелкий рогатый скот, норки, домашние и дикие птицы), рыб поступают в почву, в которой они сохраняются в виде спор.

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 анаэробногниения. 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.

Споры возбудителя ботулизма обнаруживают не только в культивированной 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 исследованиями К. И. Матвеева, С. М. Минервина и др. 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, обусловившей отравление, кровь, моча, рвотные массы, испражнения, промывные воды, а от трупа — содержимое желудка, отрезки тонких и толстых кишок, лимфатические узлы, головной и спинной мозг.

Для выделения культуры исследуемый материал засевают на питательную среду Китта—Тароцци, предварительно прогретую при 100° в течение 10 минут. Пробирки с посевами прогревают при 80° в течение 20 минут и выра-

щают в анаэробных условиях. Выделенную чистую культуру идентифицируют по культуральным, биохимическим и токсигенным свойствам.

Для обнаружения токсина подкожно или внутрибрюшинно вводят морским свинкам, белым мышам или кошкам фильтрат бульонных культур, кровь, 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.

Применяют также метод определения фагоцитарного показателя, который значительно снижается в присутствии токсина.

С целью выявления в воде ботулинических токсинов типов А, В, С, D, Е разработан ускоренный метод, который заключается в том, что токсин адсорбируют на тальке, затем взвесь талька с токсином вводят животным.

Лечение. Больным ботулизмом промывают желудок раствором марганцовокислого калия или соды. Внутримышечно (внутривенно или в спинномозговой канал) вводят поливалентную (типов А, В, Е) противоботулиническую сыворотку в дозах 50 000—100 000 АЕ; 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 25 000—50 000 АЕ. Для выработки активного иммунитета одновременно с сывороткой вводят и ботулинический анатоксин по 0,5 мл каждого типа, трехкратно, с интервалом 3—5 дней. Из антибиотиков рекомендуют 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 в предупреждении 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 обычно изготавливают без соблюдения санитарных правил.

Пойманную рыбу необходимо освободить от внутренностей и поместить в холодильник. Транспортировку рыбы следует производить с соблюдением установленного температурного режима и предохранения ее от загрязнения почвой, содержимым кишечника. Овощи нужно тщательно мыть. Варить мясо, рыбу рекомендуется небольшими кусками, не допускать хранения продуктов (окороков, балыков) большим весом и многослойно, не производить консервов весом более 0,5 кг. Клостридии ботулизма, сохранившиеся после стерилизации, вызывают вздутие банок. Содержимое их издает запах прогорклого масла. Такие консервы нельзя выпускать в продажу, они подлежат изъятию и тщательному исследованию. Засолку рыбы следует производить в крепком солевом растворе (тузлук) не ниже 10%. Консервы необходимо хранить в холодном месте.

В связи с широким распространением возбудителей ботулизма в природе многие авторы рекомендуют проводить активную иммунизацию анатоксином людей, лошадей и коров.

Благодаря непрерывному повышению материального благосостояния советского народа, 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 нашей стране стал исключительно редким заболеванием.

ПАТОГЕННЫЕ КОРИНЕБАКТЕРИИ

К семейству Corynebacteriaceae, порядку Eubacteriales относятся бактерии, имеющие булавовидные утолщения на концах: возбудитель дифтерии (греч. diphthera — кожа, перепонка), дифтероиды (непатогенные коринебактерии), листерии, Erysipelothrix.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ДИФТЕРИИ

Открытию возбудителя дифтерии предшествовали обширные клинические, патологоанатомические, эпидемиологические и экспериментальные исследования, которые в значительной степени подготовили почву для его обнаружения (Э. Клебс, 1883), выделения в чистой культуре (Ф. Леффлер, 1884), получения токсина (Э. Ру и А. Иерсен, 1888), антитоксической сыворотки (Э. Беринг и С. Китазато, 1890) и дифтерийного анатоксина (Г. Рамон, 1923).

Морфология. Дифтерийные коринебактерии (лат. согуа — булава) — прямые или слегка изогнутые палочки длиной 1—8 μ и шириной 0,3—0,8 μ , полиморфные, лучше окрашиваются по полюсам (см. рис. 5 и 117,3), на которых расположены гранулы волютина (зерна Бабеша — Эрнста, метакроматин). У дифтерийных коринебактерий можно часто наблюдать булавовидные утолщения по концам; иногда появляются ветвистые формы, а также короткие формы, почти кокковидные. В мазках они располагаются под углом, принимая вид растопыренных пальцев, не образуют спор, капсул и жгутиков, грамположительны.

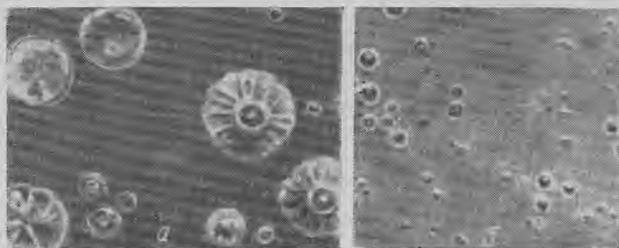
Дифтерийные коринебактерии могут переходить в колбовидные, нитевидные, дрожжеподобные и кокковидные формы (см. рис. 50—51). При старении цитоплазма дифтерийных коринебактерий приобретает «зебровидную», неравномерно окрашивающуюся полосатость.

Культивирование. Возбудитель дифтерии — аэроб или факультативный аэроб, оптимум роста 34—37° (крайние границы 15 и 40°), 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 теллуритовом агаре, содержащем дефибрированную кровь и теллурид калия, образуют крупные, шероховатые, розеткообразные колонии (рис. 113, *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 блестящих колоний (рис. 113, *б*). Они не ферментируют крахмала и гликогена, декстрин ферментируют непостоянно, вызывают гемолиз эритроцитов всех видов животных, в бульоне образуют диффузное помутнение. Культуры этого типа, как правило, менее токсигенны и инвазионны, чем коринебактерии *gravis*.



а

б

Рис. 113. Колонии дифтерийных коринебактерий.

а — *gravis*; *б* — *mitis*.

Коринебактерии типа *intermedius* занимают промежуточное положение. Они образуют мелкие 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 мочевины, не выделяют индола, слабо образуют сероводород, восстанавливают нитраты в нитриты, а также теллурид калия, вследствие чего колонии дифтерийных коринебактерий на теллуритовом агаре становятся черными или серыми. Дифтерийные коринебактерии ферментируют глюкозу и левулезу, непостоянно галактозу, мальтозу, крахмал, декстрин, глицерин. Дифтерийные коринебактерии при воздействии факторов внешней среды утрачивают способность ферментации углеводов.

Токсинообразование. Дифтерийные коринебактерии продуцируют в бульонных культурах сильный экзотоксин, в малых дозах вызывающий интоксикацию морских свинок.

Дифтерийный токсин имеет большое количество свободного аминокислота, он 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 38—40° в течение 3—4 недель происходит превращение его в анатоксин, который обладает большей устойчивостью по отношению к физическим и химическим воздействиям, чем исходный токсин. Получен очищенный адсорбированный анатоксин.

Под влиянием умеренного фага бактерий типа *gravis* в ряде случаев происходит лизогенная конверсия, и тогда дифтерийные коринебактерии типа *mitis* становятся более токсигенными.

Антигенная структура. Путем реакции агглютинации у возбудителя дифтерии установлено несколько серологических типов. Имеются указания о наличии у дифтерийных коринебактерий 57 серотипов. 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 протеиновых антигенов (К-антигенов) и группоспецифических термостабильных соматических полисахаридных антигенов (О-антигенов).

Классификация. Род коринебактерий включает патогенный для человека вид и непатогенные для человека виды, условно объединенные в группу дифтероидов. Большинство из них принадлежит к обитателям внешней среды (вода, почва, воздух), некоторые из дифтероидов — к комменсалам организма человека. Среди дифтероидов имеются виды, патогенные для животных (*Corynebacterium enzymicum*). Дифференциальные признаки дифтерийных коринебактерий и дифтероидов приведены в табл. 29. Наиболее веский критерий дифференциации дифтерийных коринебактерий и дифтероидов — токсинообразование. Однако и это свойство не может служить надежным признаком для идентификации, так как среди дифтерийных коринебактерий имеются штаммы, не образующие экзотоксина, но обладающие способностью вызывать заболевания у человека.

Таблица 29

Основные свойства возбудителя дифтерии и дифтероидов

Название вида	Патогенность для человека и некоторых животных	Образование экзотоксина	Гемолиз эритроцитов барана	Образование гранул волютина	Отношение к кислороду	Разжижение желатины	Ферментация углеводов, мочевины, цистина						
							глюкозы	мальтозы	сахарозы	маннита	крахмала	мочевины	цистина
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> t. <i>gravis</i>	+	+	++	+	Факультативные анаэробы	-	+	+	-	-	+	-	-
t. <i>mitis</i>	+	+	++	+		-	+	+	-	-	-	-	-
t. <i>intermedius</i>	+	+	-	+		-	+	+	-	-	-	-	-
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	-	-	-	+	Аэроб	-	-	-	-	-	+	-	-
<i>Corynebacterium xerosis</i>	-	-	-	+	Факультативный аэроб	-	+	+	+	-	-	-	-
<i>Corynebacterium enzymicum</i>	+	-	-	-	То же	-	+	+	-	-	?	-	-
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	-	+	+	-	» »	+	+	+	+	-	-	-	-

Резистентность. Дифтерийные коринебактерии сравнительно устойчивы к вредному влиянию факторов внешней среды. На свернутой сыворотке остаются живыми 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 развитием 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 колеблется в пределах 3—5%.

По времени года наибольшая заболеваемость отмечена 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 вызываться 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, конъюнктивы глаз, 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, обуславливает 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 наблюдается дифтерия зева и дифтерийный круп, затем — дифтерия носа. Сравнительно редко встречается дифтерия глаз, ушей, половых органов, кожи. На дифтерию зева приходится более 90% всех заболеваний, второе место занимает дифтерия носа.

Иммунитет. При дифтерии невосприимчивость зависит главным образом от содержания антитоксина в крови. Нельзя, однако, исключать опре-

деленной роли и антибактериального компонента, связанного с фагоцитозом и наличием опсопинов, агглютининов, преципитинов и комплементсвязывающих веществ. Следовательно, иммунитет при дифтерии носит антиинфекционный (антитоксический и антибактериальный) характер.

Реакция Шика. Определяют наличие антитоксина в крови у детей при помощи реакции Шика. $\frac{1}{40}$ D1m токсина для морской свинки в объеме 0,2 мл вводят в предплечье, внутрикочно. 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.

Реакция Шика у новорожденных в 80—90 % случаев бывает отрицательной, в возрасте 9—12 месяцев процент положительных реакций возрастает до 90 и к 16—17-летнему возрасту количество отрицательных реакций снова увеличивается до 80 %.

Наиболее восприимчивыми к дифтерии являются дети в возрасте от 1 года до 4 лет. В последние годы отмечено относительное увеличение заболеваемости среди лиц в возрасте 15 лет и старше.

Перенесение дифтерии оставляет менее прочный иммунитет, 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 часто допускаются ошибки, когда исследование ограничивается только методом микроскопии. За дифтерийные коринебактерии могут быть ошибочно приняты другие виды микробов или непатогенные коринебактерии, морфологически сходные с дифтерийными. Кроме того, образование гранул волютина 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 внутрикочным 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. 179) и образовывать преципитат в виде стрелусиков (рис. 114).

В качестве вспомогательного и ретроспективного метода применяют реакцию агглютинации с сыворотками больных (по типу реакции Видаля). Ее ставят с 5 серологическими типами дифтерийных коринебактерий; реакцию считают положительной, начиная с разведения сыворотки 1 : 50—1 : 100.

Лечение. Больным дифтерией вводят антитоксическую сыворотку по назначению врача в дозах 10 000—50 000 АЕ при средней тяжести заболевания и 100 000 — 250 000 АЕ при тяжелых формах, а также хлортетрациклин, пенициллин, стрептомицин, окситетрациклин, эритромицин, сульфаниламидные препараты, сердечные средства. Для повышения иммунобиологического состояния организма — выработки собственного антитоксина — в определенных дозах рекомендуется введение дифтерийного анатоксина.

Для санации носителей назначают антибиотики. Хороший результат получают от применения 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 иммунизации. Существует несколько препаратов, используемых для специфической профилактики дифтерии: коклюшно-дифтерийная вакцина, очищенный адсорбированный анатоксин, коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина, ассоциированный дифтерийно-столбнячный анатоксин, дифтерийно-коклюшно-скарлатинозная вакцина. 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 гипоагаммаглобулинемии (см. стр. 166—167), толерантности (см. стр. 168).

При невозможности обеспечить медицинское наблюдение за контактировавшими антитоксическую сыворотку вводят внутримышечно в дозе 1000—3000 АЕ; в этих случаях одновременно производят и иммунизацию анатоксом.

Благодаря введению обязательной иммунизации против дифтерии достигнуты большие успехи в борьбе с этой грозной инфекцией детского возраста. Поставлена задача полной ликвидации дифтерии в ближайшие годы.

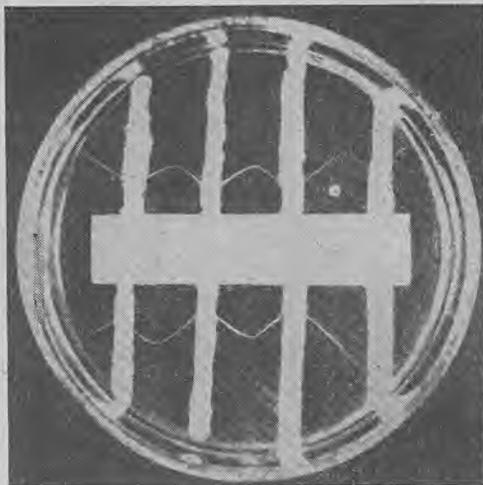


Рис. 114. Образование преципитатов токсигенными культурами дифтерийных коринебактерий.

ЛИСТЕРИИ

Бактерия листериоза (*Listeria monocytogenes*) была открыта в 1926 г. Э. Марреем и названа в 1940 г. Г. Пири в честь Д. Листера *Listeria*.

Морфология. Листерии представляют собой мелкие бактерии (рис. 115) длиной 0,5—2 μ и шириной 0,4—0,5 μ , подвижные, с полярными жгути-

ками, грамположительные, слегка искривленные. Располагаются поодиночке или попарно, в мазках из органов — нередко под углом в форме римской цифры V, иногда в виде цепочки; спор и капсул не образуют.

Культивирование. Листерии — факультативные аэробы, неприхотливы. развиваются при 37° (крайние границы 2,5—59°) на обычных средах при pH 7,0—7,2. На плотных питательных средах растут в виде мелких, беловатых с перламутровым оттенком, плоских, гладких, блестящих колоний, на печеночном агаре колонии имеют слизистую консистенцию. В бульоне листерии вызывают небольшое помутнение среды с образованием слизистого осадка. На кровяном агаре вокруг колоний образуется узкая зона гемолиза.

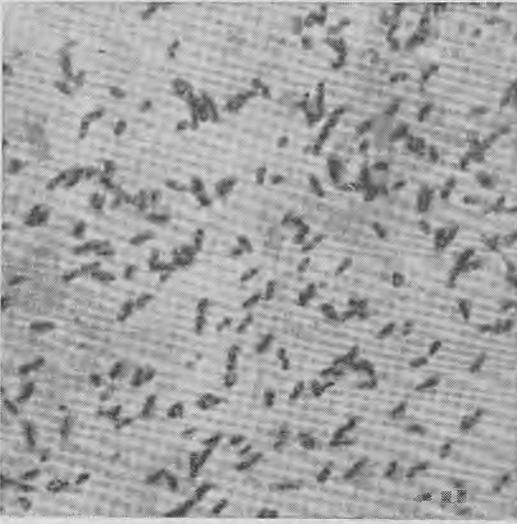


Рис. 115. Листерии.

Листерии образуют устойчивые к антибиотикам формы, а также и антибиотикозависимые варианты. Листерии в S-форме характеризуются фаголизабильностью. R-формы являются фагорезистентными. С помощью фаголиза установлено 8 фаготипов.

Ферментативные свойства. Лакмусовое молоко краснеет, но не свертывается. Индола и сероводорода листерии не выделяют, не восстанавливают нитратов в нитриты, желатину не разжижают. Листерии ферментируют с образованием кислоты без газа глюкозу, левулезу, трегалозу, непостоянно и медленно — мальтозу, лактозу, сахарозу, декстрин, салицин, рамнозу, растворимый крахмал.

Токсинообразование. Листерии растворимого токсина (экзотоксина) не продуцируют. При распаде из микробных клеток освобождается эндотоксин, который и обуславливает при листериозе характерные изменения у животных и людей.

Антигенная структура и классификация. Листерии имеют два основных серотипа: «грызуний» и «жвачный». Первый серотип был выделен от грызунов. Он имеет наибольшее распространение. Второй серотип выделен от жвачных животных (крупного рогатого скота). Однако как первый, так и второй серотипы были выделены и от других животных, птиц и человека, в связи с чем эта классификация является относительной. Основные серотипы имеют соматические (O) и жгутиковые (H) антигены. В соматическом O-антигене имеется 4 термостабильных антигена (I, II, IV, V) и вариабильный антиген (III). В H-антигенах (жгутиковых) содержатся антигены A, B, C, D, которые разрушаются действием формалина.

Резистентность. Листерии устойчивы к факторам внешней среды. В высушенном состоянии они сохраняют свои патогенные свойства в продолжение 7 лет. Резистентны к замораживанию. Выдерживают воздействие температуры 55° в течение 1 часа, 58°—30 минут. Погибают от кипячения через 3 минуты, от температуры 70°—через 20 минут, губительно действуют 1 и 0,5% растворы формалина, 5% раствор фенола и другие дезинфицирующие вещества.

Патогенность для животных. В естественных условиях листериозом болеют крупный и мелкий рогатый скот, лошади, свиньи, кролики, куры, голуби. Встречается эта болезнь среди домашних и полевых мышей, диких крыс, которые, вероятно, и служат основным резервуаром возбудителя в природных условиях.

Из экспериментальных животных наиболее восприимчивы кролики, морские свинки и мыши; при внутримозговом заражении у них возникает сепсис, который приводит к гибели в течение 1—4 дней, при затяжном течении развивается менинго-энцефалит. Лабораторные животные заболевают и при подкожном, внутримышечном, интраназальном заражении.

Патогенез и заболевания у человека. Листериоз — зоонозная болезнь. Человек заражается от больных грызунов, свиней, лошадей. Наиболее опасны для человека мясные продукты от больных листериозом свиней. Заражение возможно и при укусе клещей в энзоотических очагах листериоза. Возбудитель проникает в организм через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки рта, носоглотки, конъюнктивы глаза и пищеварительного тракта. Заболевания характеризуются сепсисом (острым и хроническим), явлениями менинго-энцефалита, который в большом проценте случаев заканчивается смертельно, особенно среди новорожденных и раненных в головной мозг. В зеве отмечаются воспалительные процессы, иногда на коже появляется сыпь. Наряду с тяжелыми клиническими проявлениями встречаются легкие формы заболевания и носительство.

В патогенезе листериоза большое значение придают насыщению всего организма или отдельных тканей и органов эндотоксинами возбудителя, интенсивно размножающегося в организме инфицированных животных и людей.

Наиболее сильно поражаются печень, селезенка, лимфатические узлы, сердце, центральная нервная система, мозговые оболочки, матка и внутренние органы новорожденных.

У человека основные формы листериоза — ангинозно-септическая и нервная. Первая заканчивается обычно выздоровлением. В ряде случаев как при первой, так и второй форме наступает смертельный исход. Кроме указанных основных форм, у человека встречаются септико-гранулематозная (у плодов и новорожденных) и глазо-железистая формы.

Иммунитет. Среди животных, перенесших листериоз, вырабатывается невосприимчивость, несмотря на наличие резервуаров возбудителя (инфицированные крысы и клещи). У человека иммунитет изучен недостаточно; в крови больных обнаруживают агглютинины, преципитины, комплемент-связывающие антитела, которые в опытах лабораторного исследования не оказывают антибактериального действия. Гипериммунная сыворотка лечебным свойством не обладает. Нарастание титра антител используют в лабораторной диагностике.

Лабораторная диагностика производится путем выделения культуры листерий из крови больных. При исследовании трупов для посева берут мозговую ткань, кусочки печени, селезенки. Культивирование дает наилучший результат в глюкозо-сывороточном бульоне. Кроме того, заражают экспериментальных животных.

Серологический метод диагностики заключается в постановке реакции агглютинации, которая бывает положительной в разведении сывороток больных от 1 : 250 до 1 : 5000. Применяют также реакции преципитации и связывания комплемента.

При идентификации листерий необходимо дифференцировать их с возбудителем рожи свиней, который в отличие от листерий неподвижен, не ферментирует салицила и непатогенен для морских свинок; по антигенной структуре они различны и строго специфичны.

Лечение проводится симптоматическими средствами и антибактериальными препаратами хлортетрациклинового ряда и сульфаниламидами.

Профилактика обеспечивается проведением общих санитарно-гигиенических мероприятий совместно с ветеринарной службой, лабораторным контролем выпускаемого в продажу мяса, систематическим наблюдением за состоянием домашних животных, своевременным выявлением энзоотий среди грызунов, защитой лошадей от пораженных грызунов и домашних животных.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЭРИЗИПЕЛОИДА

Бактерия эризипелоида (*Erysipelothrix insidiosa*) была выделена из кожи больных людей Ф. Розенбахом в 1884—1886 гг.

Морфология. Микроб представляет собой неподвижную тонкую прямую или слегка изогнутую (рис. 116) полиморфную грамположительную палочку, не образующую спор и капсул; размеры ее 0,5—2,5 μ в длину и 0,2—0,4 μ в ширину.

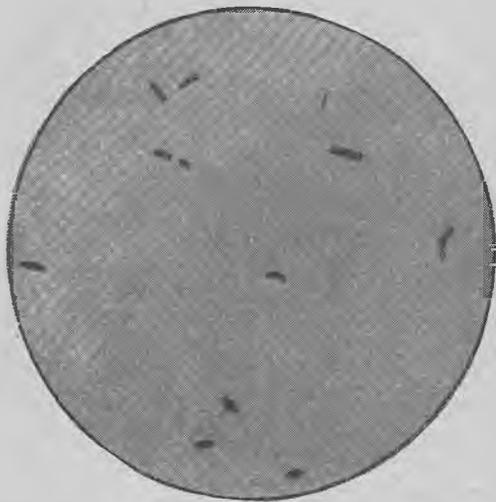


Рис. 116. *Erysipelothrix insidiosa*.

Культивирование. Бактерии эризипелоида хорошо развиваются на обычных питательных средах с рН 7,4—7,8 при температуре 37° (крайние границы 16—41°), факультативные аэробы. При выращивании на плотных средах через сутки появляется нежный рост в виде мелких прозрачных колоний; в полужидком агаре рост более пышный. В бульоне образуется равномерное помутнение, выпадающий осадок при встряхивании поднимается в виде облачка. При добавлении глюкозы или сыворотки рост значительно усиливается. В желатине бактерия растет весьма характерными образованиями в виде гори-

зонтальных нежно ветвящихся отростков. На желатине в чашках рост колоний бывает двух типов: 1) подобно туманному пятну и 2) в виде локончатого сплетения. На агаре бактерии диссоциируют на S- и R-формы.

Ферментативные свойства. Возбудитель эризипелоида желатину не разжижает, молоко не свертывает, ферментирует с образованием кислоты лактозу, глюкозу, левулезу, галактозу. Биохимические свойства весьма вариabильны.

Токсинообразование. Экзотоксина не образует. Заболевания носят преимущественно септический и аллергический характер.

Антигенная структура и классификация. Возбудитель эризипелоида содержит два антигена: термолабильный групповой и термостабильный видовой. Некоторые авторы различают два типа: А и В. Тип В менее вирулентный, чем тип А. При иммунизации животных типом В образуются антитела против обоих типов. Тип А характеризуется более выраженной специфичностью. Он вызывает выработку типоспецифических антител.

Резистентность. Бактерии эризипелоида сравнительно устойчивы, они переживают в течение зимы в почве, месяцами сохраняют жизнеспособность в продуктах, в том числе соленых и копченых. От нагревания при 80° мик-

робы погибают в течение 30—45 минут, весьма чувствительны к ультрафиолетовым лучам, пенициллину.

Патогенность для животных. Бактерии эризипелоида патогенны для свиней, особенно молодых, вызывают у них рожу, у мышей — септицемию. Имеются указания на заболевания рожей ягнят, кур, уток, индеек, голубей, воробьев и других птиц. К эризипелоиду восприимчивы морские свинки, кролики.

Патогенез и заболевание у человека. Источником болезни являются больные свиньи, мыши, инфицированные рыба, гниющие трупы животных, пищевые продукты, почва, вода и т. д. Возбудитель эризипелоида широко распространен в природе. Среди здоровых свиней встречается носительство до 50%.

Заражаются чаще люди, контактирующие с инфицированным мясом свиней, рогатого скота, рыбы. Большую эпидемиологическую роль играют крысы и мыши, которые могут сами заражаться и инфицировать продукты, воду, предметы. При эризипелоиде под влиянием эндотоксинов возбудителя происходит нарушение тонуса сосудов с повышением проницаемости капилляров, отмечается варикозное утолщение нервных волокон. В патогенезе эризипелоида определенную роль играют предрасполагающие факторы: охлаждение рук и длительная сенсбилизация кожи гетерогенными веществами.

Иммунитет. Эризипелоид, как правило, заканчивается выздоровлением. Очень быстро наступает излечение после введения противорожистой сыворотки и пенициллина.

Лабораторная диагностика. Проводится при помощи микроскопического исследования мазков из отделяемого воспалительного участка. Выделяют также чистую культуру и испытывают ее на патогенность путем заражения голубей в грудную мышцу и мышцей подкожно. Зараженные животные погибают на 3—5-й день. С целью диагностики рожи свиней используют реакцию агглютинации.

Лечение. Применяются иммунная сыворотка, антибиотики (пенициллин и др.).

Профилактика. Предупредительные мероприятия заключаются в раннем выявлении больных свиней, систематической дератизации, проведении очистки территории, соблюдении санитарного режима при хранении и перевозке мясных и рыбных продуктов. Большое значение в профилактике эризипелоида имеет обеспечение санитарной охраны водоемов рек, озер, морских берегов, соблюдение правил личной гигиены при работе с животными, подозрительными на заболевание рожей свиней.

ПАТОГЕННЫЕ МИКОБАКТЕРИИ

К роду *Mycobacterium*, семейству *Mycobacteriaceae*, порядку *Actinomycetales* принадлежат бактерии, характеризующиеся способностью к ветвлению, кислото-, спирто- и щелочеустойчивостью.

В род микобактерий входят возбудители туберкулеза, лепры и ряд кислотоустойчивых сапрофитов (см. табл. 30), обнаруживаемых в организме холоднокровных, на различных злаках, в почве, навозе, молоке, масле и т. д.

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 А. Кальметтом и Ш. Гереном в 1919 г. живой вакцины против туберкулеза, с помощью которой стало возможным широкое проведение специфической профилактики этой болезни. Введение в практику стрептомицина, фтивазида, 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 μ и шириной 0,3 μ . Они иногда имеют небольшие вздутия на концах, неподвижны, грамположительны, не образуют спор и капсул, полиморфны. Микобактерии плохо окрашиваются обычными методами, но хорошо красятся (рис. 117,4) по Цилю—Нильсену.

Выявлены палочковидные (рис. 118, в), нитевидные, ветвящиеся (рис. 118, а и б), зернистые (рис. 118, г), кокковидные, фильтрующиеся формы.

И. И. Мечников и В. И. Кедровский нашли в культурах колбовидные, нитевидные и ветвистые формы, сходные с актиномицетами. Такие же изменения были найдены у туберкулезных микобактерий, выделенных из тканей.

А. Фонтес и др. доказали существование фильтрующихся форм туберкулезных микобактерий; при введении в организм морской свинки они превращаются в кислотоустойчивые и видимые в световой микроскоп. Установлены также «абациллярные» G-формы, которые в большинстве своем образуются при неблагоприятных условиях.

Электронной микроскопией на концах микобактерий выявлено наличие гранул и вакуолей. Цитоплазма молодых культур гомогенна, старых — зерниста. Кислотоустойчивость объясняется наличием у туберкулезных микобактерий миколовой кислоты и липидов.

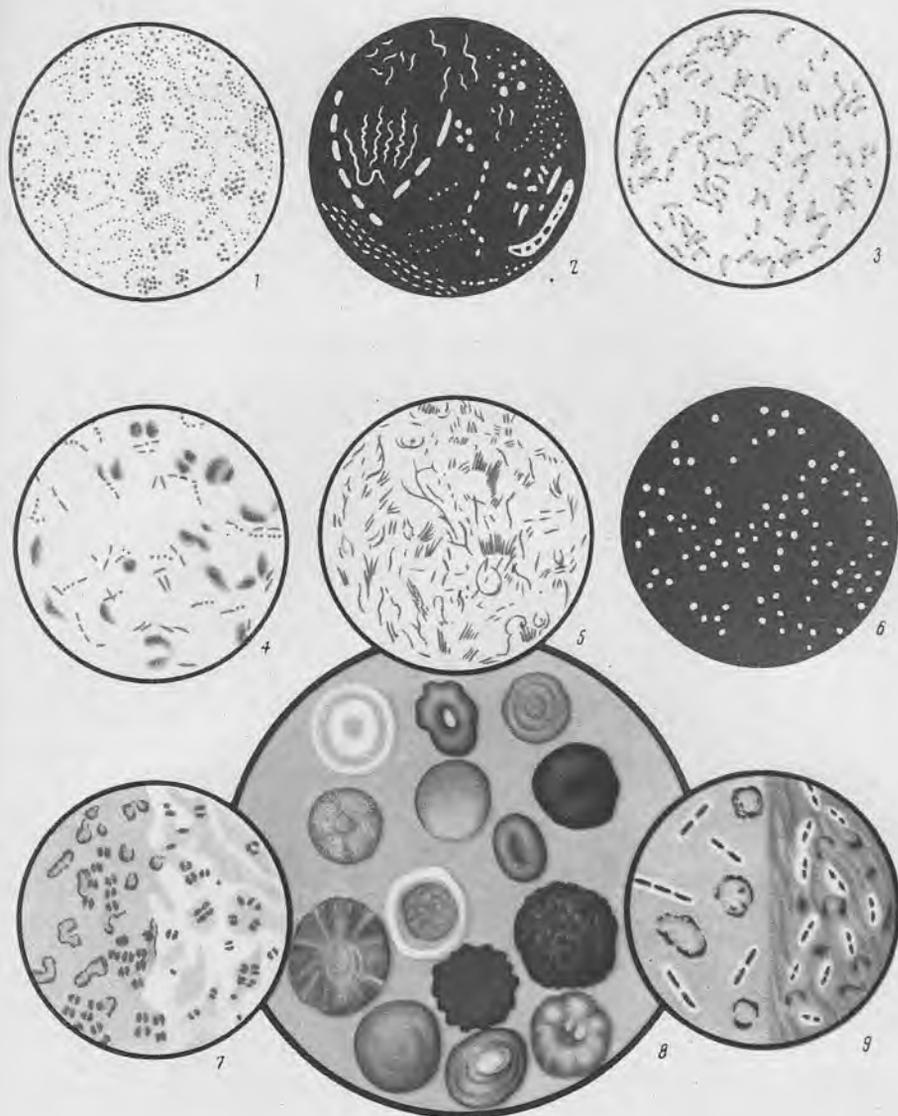


Рис. 117.

1 — стафилококки и бруцеллы, окрашенные по Граму; 2 — микроорганизмы полости рта в жемчужном препарате; 3 — дифтерийные коринебактерии, окрашенные по Нейссеру; 4 — микобактерии туберкулеза, окрашенные по Цилю—Нильсену; 5 — микобактерии лепры, окрашенные по Цилю—Нильсену; 6 — колонии фотобактерий; сфотографированные в собственном свете; 7 — гонококки, окрашенные метиленовой синью; 8 — колонии пигментных бактерий; 9 — бактерии сибирской язвы и пневмококки с капсулами (негативная обработка).

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 Муха, и кислотоустойчивые фрагменты микобактерий туберкулеза — «осколки» Шпенглера.

Культивирование. Туберкулезные микобактерии растут на элективных средах: свернутой сыворотке, глицериновом агаре, глицериновом картофеле, в глицериновом бульоне и яичных средах (Петрова, Петраньяни, Дорсе,



Рис. 118. Микобактерии туберкулеза.
а, б — разветвленные формы; в — палочковидная; г — зернистая.

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) развиваются туберкулезные микобактерии на яичной среде Петрова, состоящей из яичного желтка, мясного экстракта, агара, глицерина и генциана 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, оптимум роста 37°, крайние температурные пределы 24—42°, реакция среды почти нейтральная (рН 6,8—7,2), но рост может иметь место 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, алкоголи, глицерин и многочисленные углеводы. Туберкулезные микобактерии обладают редуцирующей способностью (восстанавливают соли теллуристой кислоты — теллурит калия, расщепляют оливковое, касторовое мало и др.), продуцируют лецитиназу и глицерофосфатазу, уреазу, ферментирующие лецитин, фосфатиды, мочевины.

Токсинообразование. Туберкулезные микобактерии экзотоксина не продуцируют. Они содержат токсические вещества, освобождающиеся при распаде клеток.

Р. Кох в 1890 г. из туберкулезных микобактерий получил вещество «туберкулин». Имеется несколько препаратов туберкулина. «Старый» туберкулин Коха представляет собой 5—6-недельную культуру в глицериновом бульоне, стерилизованную текучим паром (100°) в течение 30 минут, выпаренную при 70° до $\frac{1}{10}$ первоначального объема и профильтрованную через фарфоровые свечи. «Новый» туберкулин Коха — высушенные микобактерии туберкулеза, растертые

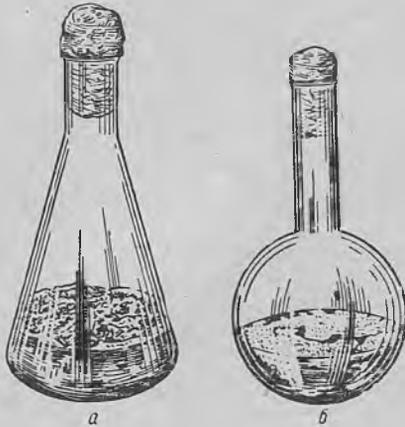


Рис. 119. Рост туберкулезных микобактерий на глицериновом агаре. а — человеческий вид; б — бычий.

в 50% глицерина до получения гомогенной массы. Получен туберкулин из туберкулезных микобактерий бычьего типа, он содержит белковые вещества, жирные кислоты, липиды, нейтральные жиры, кристаллический алкоголь. Кроме того, имеется туберкулин, свободный от балластных веществ PPD (purified protein derivative), РТ (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 сего времени точно не определен. Известно, что токсин туберкулезных микобактерий состоит из белковых веществ (альбуминов и нуклеопротеидов). Из вирулентных туберкулезных микобактерий выделены фосфатиды, которые обладают способностью 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 невирулентных содержат в большом количестве липидно-полисахаридные компоненты.

Антигенная структура. Среди микобактерий реакции агглютинации и связывания комплекта установлено наличие нескольких видов: млекопитающих (человека, крупного рогатого скота, грызунов), птиц, холодно-

кровных, сапрофитов. Человеческий вид не отличается серологически от бычьего и мышиного видов. Антигены микобактерий вызывают выработку в низких титрах агглютининов, опсопинов, преципитинов и комплемент-связывающих антител. Считают, что туберкулин является своеобразным антигеном (гаптеном). Одни его относят 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 реакцию.

По данным целого ряда исследователей, антиген туберкулезных микобактерий содержит протеины, липиды, особенно много имеется в нем фосфатидов и липидо-полисахаридов. В опытах на животных установлено, что липидно-полисахаридо-протеиновые комплексы защищают организм против заражения его микобактериями туберкулеза.

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. 30. Имеются туберкулезные микобактерии холоднокровных и кислотоустойчивые сапрофиты.

Таблица 30

Общая характеристика патогенных микобактерий

Название	Морфология бактерий	Форма колоний	Скорость роста в днях	Оптимальная температура роста
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Тонкие, зернистые, слегка изогнутые	Шероховатые, плоские, патогенны в R-форме	15—20	37—37,5°
<i>Mycobacterium bovis</i>	Толстые, короткие	Гладкие, полушаровидные, мелкие, патогенны в S- (или R-) форме	25—30	37—37,5°
<i>Mycobacterium microti</i>	Тонкие, полиморфные	Шероховатые, патогенны в R-форме	30—40	37°
<i>Mycobacterium avium</i>	Тонкие, зернистые	Гладкие, полушаровидные, патогенны в S-форме	10—20	41—42° (45°)
<i>Mycobacterium leprae</i>	Тонкие, зернистые, прямые	—	—	—

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 листах книг — свыше 3 месяцев, в высушенной мокроте — 2 месяца, в дистиллированной воде — несколько недель, в желудочном соке — 6 часов. В 5% растворе микобактерии туберкулеза погибают в течение 6 часов. Они легко обезвреживаются при 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 свинки, заражение которых заканчивается генерализованной инфекцией и гибелью животных; при заражении кроликов развивается хронический туберкулез.

Бычий вид микобактерий туберкулеза патогенен для многих видов млекопитающих домашних (коровы, овцы, козы, свиньи, лошади, кошки, собаки) и диких животных. Кролики, морские свинки при заражении заболевают острым туберкулезом, который всегда заканчивается летально.

Крупный рогатый скот и, реже, мелкий рогатый скот могут болеть паратуберкулезом (хроническим специфическим гипертрофическим энтеритом), который вызывается *Mycobacterium paratuberculosis*. Болезнь характеризуется длительным латентным периодом, хроническим течением с явлениями кишечных диспепсий, поносов. В результате истощения животные погибают. Паратуберкулез иногда принимает эпизоотический характер.

Птичий вид микобактерий туберкулеза вызывает заболевание в естественных условиях у кур, индеек, цесарок, павлинов, фазанов, голубей, а также водоплавающей птицы. В естественных условиях птичьим видом туберкулеза могут заразиться и заболеть домашние животные (лошади, свиньи, козы, реже — крупный рогатый скот), а также в некоторых случаях и люди.

Из экспериментальных животных к птичьему виду туберкулеза очень восприимчивы кролики, которые при заражении малыми дозами заболевают генерализованным туберкулезом. Морские свинки относительно устойчивы: подкожное введение культуры вызывает у них поражение лимфатических узлов с образованием казеозных очагов.

Мышиный вид микобактерий туберкулеза весьма патогенен для полевых. 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*).

Заражение туберкулезом происходит через дыхательные пути — воздушно-капельным и пылевым путем, иногда *per os* через пищевые продукты, инфицированные туберкулезными микобактериями, через кожу и слизистые оболочки, а также внутриутробно 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. В настоящее время имеется точка зрения, согласно которой локализации инфекционного очага в легких предшествует лимфогематогенное рассеивание туберкулезных микобактерий в организме.

При благоприятных условиях жизни и отсутствииотягощающих факторов первичный туберкулезный очаг развивается доброкачественно. Он заканчивается обычно рассасыванием и рубцеванием казеозных очагов, которые пропитываются известью с образованием плотной соединительнотканной капсулы. Однако доброкачественный исход первичного инфекцион-

ного 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, относительным иммунитетом, а с другой — потенциально скрытой формой туберкулеза, которая активизируется под влиянием целого ряда инфекционных заболеваний, психических и физических травм.

В ряде случаев среди 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.

Заболеваемость 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 смертью 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 целый 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). Обычно считают, что противотуберкулезный иммунитет нестерилен (инфекционный). Однако при туберкулезе, так же как и при бруцеллезе, фаза нестерильного иммунитета сменяется фазой стерильного иммунитета.

В сыворотках больных туберкулезом можно обнаружить агглютинины, преципитины, опсоины, 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 восपालению, способному обезвреживать туберкулезные микобактерии путем образования гранулем, которые состоят из эпителиоидных клеток с периферической зоной лимфоидных клеток и гигантских клеток Ланганса.

В общем комплексе защитных приспособлений макроорганизма определенную роль играет интерференция, которая происходит между туберкулезными микобактериями, штаммами БЦЖ и другими невирулентными микобактериями, способными блокировать чувствительные клетки тканей и органов к вирулентным туберкулезным микобактериям.

Открыт новый компонент, который находится в крови людей и действует на туберкулезных микобактерий. Лица, у которых он отсутствует, в большей степени подвержены заболеванию туберкулезом.

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. Такими свойствами характеризуются ферменты из группы нуклеаз.

Большое значение в устойчивости организма к туберкулезу имеют барьерная функция тканей и органов, приводящая к фиксации туберкулезных микобактерий и препятствующая распространению их в организме, а также антибактериальные вещества против туберкулезных микобактерий, которые найдены в крови, мышцах, коже, щитовидной и поджелудочной железах, селезенке, 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 отмечает отсутствие параллелизма между аллергией и иммунитетом при туберкулезе.

Лабораторная диагностика. 1. *Микроскопия мазков из мокроты или гноя, 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 (гомогенизированную мокроту помещают в колбу с резиновой пробкой, прогревают на водяной бане при 55° в течение 30 минут, разводят дистиллированной водой и добавляют 1—2 мл ксилола, бензина или газаolina, 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 флуоресцентной микроскопии с аурамино и микроскопия в фазово-контрастном микроскопе.

2. *Выделение чистой культуры.* Обработанную мокроту, гной, от трупов взвесь паренхиматозных органов 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 промывают в стерильном растворе хлористого натрия. Препараты помещают во флаконы с цитратной кровью и ставят в термостат на 2—3, максимум на 7—10 суток. Препараты можно окрашивать после 2 суток культивирования. Вирулентные микобактерии в микрокультурах образуют извитые тяжи, авирулентные — аморфные скопления.

Для дифференциации вирулентных и невирулентных штаммов микобактерий туберкулеза используют выращивание культур на маслянокислом альбуминовом агаре по Дюбо и Мидлбруку. Вирулентные штаммы обычно растут в виде «кос» (рис. 120), невирулентные штаммы образуют беспорядочные скопления. Дифференциацию вирулентных штаммов от невирулентных этими же авторами предложено производить путем окраски мазков нейтральным красным, который обладает выраженным средством к вирулент-

ным микобактериям, окрашивающимся в розово-пурпурный цвет (авирулентные — в желтый).

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.

4. *Реакция связывания комплемента* (при легочных хронических формах бывает положительной в 80%, при туберкулезе кожи — в 20—25% и у здоровых людей — в 5—10% случаев).

5. *Постановка непрямой реакции гемагглютинации* (реакции Мидлбрука—Дюбо). 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.



Рис. 120. Рост туберкулезных микобактерий вирулентных штаммов на маслянокислом альбумин-агаре.

Лечение проводится антибактериальными препаратами. К ним относятся стрептомицин и химиотерапевтические средства (ПАСК, фтивазид, изониазид, тибон, салюзид и др.). Применяют также хирургическое, климатическое (курортное), диспансерное лечение, лечебное питание, десенсибилизацию организма туберкулином и эльпимедом (препарат получен из сыворотки лошадей, содержит ненасыщенные жирные кислоты, восстанавливает нормальную реактивность макроорганизма). При хроническом легочном туберкулезе рекомендуют комбинацию циклосерина и изониазида в сочетании с эльпимедом.

В настоящее время некоторым больным по определенным показаниям назначают преднизон, который дают совместно с химиопрепаратами и антибиотиками.

Профилактика обеспечивается путем проведения целого комплекса мероприятий: ранняя диагностика, диспансеризация, выявление носителей, рациональное питание, обезвреживание молока и др.

Большую роль в развитии туберкулеза играют условия жизни, нарушение которых увеличивает заболеваемость (войны, голод, безработица, экономические кризисы и другие бедствия). Капитализм обрекает миллионы людей на гибель от туберкулеза.

Специфическая профилактика. С 1963 г. в СССР повсеместно применяется метод внутрикожной вакцинации и ревакцинации. Для этой цели выпускают специальную сухую вакцину БЦЖ, которую вво-

дят новорожденным в дозе 0,01 мг, детям раннего и дошкольного возраста — 0,02 мг, детям школьного возраста, подросткам и взрослым — 0,05 мг. Ревакцинацию проводят в возрасте 2, 11—12, 14—15, 17—18, 22—23 и 27—30 лет.

Противотуберкулезная вакцинация значительно снижает заболеваемость, уменьшает тяжесть болезни и летальность, понижает чувствительность организма к действию туберкулезных бактерий и продуктов их расщепления. Она стимулирует организм к фиксации и обезвреживанию возбудителя при помощи внутриклеточных и внеклеточных ферментов, повышает биохимическую активность тканей и более усиленную выработку антибактериальных веществ. Иммунизация обуславливает выработку своего рода инфекционного иммунитета. Продолжаются поиски более эффективных методов вакцинации и улучшения качества вакцин.

В настоящее время проводят испытание вакцинных штаммов из культур, выделенных от полевых мышей. Мышиный вид (штамм OVS) туберкулезных микобактерий совершенно безвреден для многих животных и вместе с тем обладает иммуногенными свойствами, создает иммунитет против туберкулеза человека и крупного рогатого скота. Поствакцинальный иммунитет развивается через 3—4 недели и сохраняется 1—1½ года. Он связан с измененной реактивностью организма, который становится способным обезвреживать туберкулезных микобактерий.

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 перорально по 100 мг.

В СССР созданы весьма благоприятные условия для ликвидации туберкулеза в ближайшие 10—15 лет. В капиталистических странах заболеваемость туберкулезом очень высокая: в Таиланде больны туберкулезом 6,4% населения, в Индии — 5%, в странах Африки — 2%, в Швейцарии — 1%.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЛЕПРЫ

В 1874 г. норвежский ученый А. Гансен открыл возбудителя болезни — *Mycobacterium leprae*. В 1901 г. В. И. Кедровский установил наличие кислотоподатливых форм у микобактерий лепры и их ветвистость.

Морфология. Микобактерии лепры имеют очень много общих свойств с туберкулезными. Они прямые или слегка изогнутые, иногда встречаются булавовидные вздутые и зернистые формы. Размеры их 1—8 μ в длину и 0,3 — 0,5 μ в ширину. Располагаются чаще группами в виде пачек сигар (см. рис. 117, 5) или скоплений (шаров), легче обесцвечиваются, 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, сегментированные, дегенеративные (распадающиеся на зерна).

По химическому составу микобактерии лепры сходны с микобактериями туберкулеза. Количество липидов в них находится в пределах 9,7 — 18,6%. Кроме миколовой кислоты, они содержат лепрозиновую оксикислоту, свободные жирные кислоты, воск (лепрозин), алкоголи, полисахариды.

Культивирование. Попытки получить культуры возбудителя лепры на питательных средах, применяемых для выращивания микобактерий туберкулеза, дали отрицательные результаты. Микобактерии лепры культиви-

руют в жидких яичных средах, содержащих лизаты из семенников животных и рыб. Возбудитель лепры развивается в средах с образованием нежной пленки, желтого пигмента и крупинок на дне. Однако культуральные формы микобактерий лепры в значительной степени отличаются от тканевых и не являются патогенными для животных и людей.

Путем введения кусочков лепром в коллодийных 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 не получило удовлетворительного разрешения.

Токсинообразование. У микобактерий лепры продукции токсина не установлено. Вероятно, они образуют аллергические вещества. Трудность изучения этого вопроса связана с тем, что до настоящего времени не получены культуры этого микроорганизма, а также не найдено экспериментального животного, чувствительного к микобактериям лепры.

Антигенная структура и классификация не разработаны.

Резистентность микобактерий лепры очень высокая. В трупах людей они сохраняются 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. Микобактерии лепры патогенны только для человека.

Патогенез и заболевание у человека. Лепра была известна в Египте за 3000—4000 лет до нашей эры. В средние века и в период Крестовых походов лепра распространялась эпидемически. Это время характеризовалось непрерывными войнами, обусловившими антисанитарные условия жизни людей. В 1429 г. во Франции было 2000 лепрозориев.

В конце XVII века лепра в Европе исчезла. 24 августа 1693 г. все лепрозории во Франции были закрыты. С 1867 г. вновь отмечен подъем заболеваемости лепрой, который в начале XX столетия сменяется значительным снижением. Однако уровень заболеваемости все еще высок. В 1960 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира зарегистрировано 10—12 млн. людей, больных лепрой.

Источник инфекции — больной человек. Возбудитель лепры передается воздушно-капельным путем, через носоглотку, поврежденную кожу, 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 микобактерии лепры в большинстве своем погибают. 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. Лепроминовая проба отрицательная.

2. Туберкулоидный тип отличается высокой сопротивляемостью микро-организма 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 микобактерии лепры обнаруживаются не всегда. Аллергические пробы при этом типе отрицательны или слабо положительные.

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 организма 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 огромном большинстве случаев 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 лепромина (взвесь лепрозного узла, растертого в ступке и длительно кипяченого) появляется эритема и небольшая папула (ранняя реакция), которая к концу 1-й недели полностью исче-

зает 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. Диагностического значения эта проба не имеет, ее применяют для установления клинического типа лепры.

Для диагностики лепры используют реакцию связывания комплемента и непрямую реакцию гемагглютинации Мидлбука — Дюбо.

Лечение. Назначают сульфоновые препараты: диамино-дифенилсульфон и его производные (сульфетрон, промин, diaзон, промацетин). Менее токсичным являются карбонилдид (Su 1906). Кроме того, назначают контебен, десенсибилизирующие средства, кортикостероидные препараты, кортизон, преднизолон и др. Хороший результат дают стрептомицин и ди-гидрострептомицин в комбинации с ПАСК и изониазидом, тибон, фтивазид, биостимуляторы.

В течение длительного периода для лечения больных лепрой использовали хаульмугровое масло, которое применяли перорально. В настоящее время его вводят внутримышечно или внутрикожно. 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 родителей, больных лепрой, помещают в детские дома или отдают на воспитание родственникам и исследуют не реже 2 раз в год.

В СССР лепра стала спорадической болезнью. Регистрируются единичные случаи в некоторых районах страны.

ПАТОГЕННЫЕ АКТИНОМИЦЕТЫ

Возбудители актиномикоза были обнаружены в 1877 г. К. Гарцем, выделены в чистой культуре Э. Бостромом в 1891 г. Актиномицеты 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 имеют длину 100—600 μ и толщину 0,5—1,2 μ . Хорошо окрашиваются всеми анилиновыми красителями, грамположительны. Некоторые актиномицеты вокруг нитей имеют капсулу.

Культивирование. Актиномицеты хорошо развиваются при 25—30° (оптимальная температура 37°) на обычных средах с рН 4,4—9,0 в аэробных условиях, имеются и анаэробные виды. Они кислотоустойчивы, в свежих культурах образуют полярную 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 развиваются споры, придающие колониям определенный цвет.

Ферментативные свойства, токсинообразование, антигенная структура и классификация. К патогенным видам относят: 1) *Actinomyces bovis* — ферментирует белки с образованием сероводорода, не разжижает желатин, 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, молоко 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 1 часа, длительно сохраняются в высушенном состоянии. Особенно устойчивы споры.

Патогенность для животных. Патогенные актиномицеты вызывают поражения крупного рогатого скота, реже — свиней, лошадей. Заболевания

протекают 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 оболочки, особенно наличие кариозных зубов.

Наиболее частым и распространенным возбудителем актиномикоза является *Actinomyces israelii*.

Внедрившийся возбудитель постепенно распространяется по соединительнотканному 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 флегмоноподобные инфильтраты или узлы, кожа становится сине-багровой, инфильтраты размягчаются и некротизируются с выделением гноя, имеющего неприятный запах. В гное обнаруживаются 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 животных 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, рН 6,8, сахарный агар или среду Сабуро (100 мл дрожжевой воды, 1 г пептона, 4 г мальтозы, 2 г агара стерилизуют при давлении 0,5 атмосферы в течение 20 минут) и культивирование в аэробных и анаэробных условиях при 35—37°;



Рис. 121. Друза патогенных актиномицетов.

- 3) реакция связывания комплемента с сыворотками больных;
- 4) реакция аллергии — внутрикожная проба с экстрактами из актиномицетов.

Лечение. Применяются актинолизаты, сульфодимезин, пенициллин, стрептомицин, хлоромидетин, хлортетрациклин, окситетрациклин, фтивазид, изониазид и др. в комбинации с йодом, рентгенотерапией, а также хирургическим вмешательством.

Профилактика сводится к соблюдению личной гигиены — устранение предрасполагающих моментов, особенно травм кожи и слизистых оболочек, санация ротовой полости и зева, уход за зубами, мытье рук.

К семейству Actinomycetaceae относят род *Nocardia* (Э. Нокар, 1888). Некоторые его виды обладают способностью вызывать заболевания у человека. Микроорганизмы обнаруживаются у больных в гное и мокроте в виде разветвленных нитей и палочковидных форм, окрашивающихся грамположительно. Они кислотоустойчивы, легко культивируются в анаэробных условиях на обычных средах при температуре 22—37°. Этот род актиномицетов широко распространен в природе. Патогенные виды у человека вызывают тяжелые заболевания, сходные с актиномикозом. Поражаются легкие с последующим развитием плевропневмонии или метастазов в почках, кожных абсцессов с тенденцией к генерализации процесса. Болезнь характеризуется развитием аллергии. Лабораторная диагностика такая же, как при актиномикозе. Лечение проводят сульфаниламидными препаратами, антибиотики не дают эффекта.

К актиномикозам человека относится мадурская болезнь, вызываемая *Nocardia madurae* (Г. Венсан, 1894) и другими актиномицетами. При мадурской болезни развивается хроническая инфекция стопы (мадурская стопа, мицетома стопы); при этом она увеличивается и деформируется; иногда процесс локализуется в голени, на кистях рук, животе и др. В месте внедрения возбудителя образуются узлы, кожа принимает красно-фиолетовый или бурый оттенок, узлы размягчаются и вскрываются наружу с образованием свищей, из которых выделяется гной, содержащий белые, желтые, оранжевые зерна, состоящие из сплетения мицелия, клеточных элементов и детрита. Лечение проводят пенициллином и сульфаниламидными препаратами, хлортетрациклином, окситетрациклином.

ВОЗБУДИТЕЛИ ВОЗВРАТНОГО ТИФА, ФУЗОСПИРОХЕТОЗА, СИФИЛИСА, ЛЕПТОСПИРОЗОВ

Общая характеристика класса спирохет дана в разделе «Морфология микроорганизмов» (стр. 34—35). Ферментативными свойствами, используемыми в лабораторной диагностике, не обладают, растворимых токсинов не продуцируют.

ВОЗБУДИТЕЛИ ВОЗВРАТНОГО ТИФА

По характеру переносчиков возвратный тиф подразделяют на эпидемический, передаваемый вшами, и эндемический, 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, имеющие длину 8—16 μ и ширину 0,35—0,5 μ , с 4—12 завитками, концы их заострены (рис. 122); они подвижны, грамтрицательны, хорошо окрашиваются по методу Романовского — Гимзы в сине-фиолетовый цвет.

Культивирование. Возбудителя 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 капель засевают в питательные среды, заливают маслом и ставят при 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, 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, кролики и белые мыши 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. Николем, Э. Консейем и др. Источник болезни —

больной человек, переносчик — платяная и головная вши (*Pediculis vestimenti*, *Pediculis capittis*). Вошь, насосавшись крови 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. По временам года возвратный тиф чаще наблюдался 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



Рис. 122. Возбудитель возвратного тифа.

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 боррелией тромбоцитами, которые задерживаются в капиллярах внутренних органов. При воздействии лизинов 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 нее

не оказывают действия антитела, образовавшиеся при первом приступе. Размножение новой разновидности боррелий обуславливает очередные приступы болезни, число которых колеблется от 3 до 5; они продолжают 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 апиреksии удлиняется.

Во время эпидемического распространения возвратного тифа (в 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, тромбоцитобарины, вызывающие феномен нагрузки Риккенберга—Брусина).

Лабораторная диагностика заключается в следующем:

1) исследование толстых капель и мазков крови, взятой во время приступа. Окраска по методу Романовского—Гимзы, фуксином, по Бурри, серебрянием; исследование капель крови в темном поле на подвижность боррелий; в период апиреksии обнаружение боррелий производят методом обогащения (кровь больного в количестве 8—10 мл свертывают, сыворотку отсасывают и центрифугируют ее 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, высушивают на воздухе, фиксируют смесью Никифорова, окрашивают по Романовскому — Гимзе и микроскопируют); этот метод используют для ретроспективного диагноза, а также для оценки и контроля специфического лечения;

2) в период апирексии можно ставить серологическую пробу, предложенную Г. Н. Габричевским и Г. А. Левенталем. 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 ставится так: сыворотку больного смешивают с цитратной плазмой нормальной морской свинки в равных объемах. К трем объемам этой смеси прибавляют один объем культуры боррелей, смесь тщательно перемешивают в остроконечных пробирках, ставят в термостат на 15 минут при 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 (клещевого) возвратного тифа морская свинка заболевает и в крови легко находят боррелии.

Обнаружение боррелий в толстых каплях и мазках в период лихорадочного расстояния 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 нашей стране было зарегистрировано более 4 млн. больных возвратным тифом с летальностью 10—26%. Увеличилась заболеваемость этой инфекцией 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 был обнаружен в крови больных в 1904 г. Р. Россом. Затем были описаны *Borrelia persica* (Е. П. Джунковский, 1913), *Borrelia caucasica* (С. П. Канделаки, 1928), *Borrelia latyschewii* (М. С. Софиев, 1941), которые являются возбудителями зоонозных заболеваний.

Морфология. Боррелии клещевого возвратного тифа морфологически сходны с возбудителем эпидемического возвратного тифа.

Культивирование производят в среде Гельтцера, состоящей из грейной при 56—58° сыворотки кролика и одинакового объема изотонического раствора поваренной соли с кусочками свернутого белка куриного яйца.

Антигенная структура и классификация. Известно несколько видов боррелий, патогенных для человека и животных. В СССР описано три вида. 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 *Ogithodogus*. Из экспериментальных животных морская свинка восприимчива к боррелиям клещевого возвратного тифа и устойчива 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. Распространен 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, гроты, в которых и происходит циркуляция возбудителя от диких млекопитающих к клещам и обратно.

Клещи гнездятся в щелях и мусоре глинобитных построек, кибиток, сараев, в норах грызунов, 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, по данным Е. Н. Павловского — 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 тифа иммунологически различны. Среди населения эндемических районов иммунитет приобретается с раннего детства, что доказывается обнаружением антител в сыворотках крови местного населения. Заболевают главным образом приезжие.

Лабораторная диагностика. Производят: 1) микроскопию крови — толстой капли 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 хлортетрациклин, окситетрациклин, хлоромитетин, альбомуцин, 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.

Заболевания возвратным тифом различной этиологии встречаются во многих странах мира. В 1957—1958 гг. в странах Африки, Европы и Азии было зарегистрировано 9508 больных.

ВОЗБУДИТЕЛИ ФУЗОСПИРОХЕТОЗА

Borrelia vincenti (Г. Венсан, 1906) представляет собой грамтрицательные спирально извитые нити длиной 8—12 μ и толщиной 0,3 μ , имеющие 3—8 завитков; в ассоциации с фузобактериями (рис. 123) боррелии вызывают у человека язвенно-пленчатую ангину, фузоспирохетозы (ангину Плаута-Венсана, язвенный стоматит, ному и другие язвенно-некротические процессы).

Fusobacterium fusiforme (А. Вейон и А. Цубер, 1898) имеют форму длинных веретенообразных палочек длиной 5—16 μ и шириной 0,5—1 μ с заостренными концами; встречаются нитевидные формы до 100—200 μ с длиной, которые распадаются на короткие палочки и кокки. Цитоплазма фузобактерий однородная или зернистая. Клетки неподвижные, грамтрицательные. Растут при 37° в анаэробных условиях в средах, содержащих белок (кровь, сыворотку); на плотных средах образуют гладкие бесцветные или слегка буровато-желтые колонии, желатину не разжижают, образуют индол; ферментируют с образованием кислоты глюкозу, сахарозу, мальтозу, левулезу, иногда и лактозу. Обнаруживают фузобактерии при язвенных поражениях в полости рта человека, на половых органах, при аппендиците.



Рис. 123. Боррелии и фузобактерии.

Эти два вида условно патогенных микробов очень часто находятся в ассоциации, проявляющейся в различных формах паразитоценоза. Ослабление сопротивляемости организма обуславливает активизацию и развитие клинически выраженных форм фузоспирохетозов.

Для лечения применяют пенициллин или новарсенол.

Профилактику обеспечивают общими санитарно-гигиеническими мероприятиями: санация полости рта, предупреждение местного и общего охлаждения, систематическое закаливание организма, своевременное лечение воспалительных процессов носа и носоглотки, тонзиллитов, хронических насморков и других заболеваний.

ВОЗБУДИТЕЛЬ СИФИЛИСА

Бледная трепонема открыта в 1905 г. Ф. Шаудином и Э. Гофманом.

Морфология. Возбудитель сифилиса (*Treponema pallidum*) принадлежит к роду трепонем. Тело микроорганизма представляет собой нить спиралевидной формы, образующей 14—17 мелких и равномерных завитков (рис. 124). Величина трепонем 6—14 μ в длину и 0,25—0,3 μ в ширину. 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.

Культивирование. Бледная трепонема—весьма требовательный микроорганизм. Она не растет в обычных средах, развивается при 35° в анаэробных

условиях в средах, содержащих асцитическую жидкость, мозговую ткань. Крайние границы роста — 34—40°. Возбудитель сифилиса культивируется 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.

В. М. Аристовский и Р. Р. Гельтцер успешно культивировали бледную трепонему 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

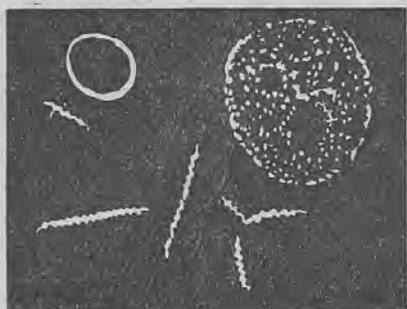


Рис. 124. Возбудитель сифилиса в темном поле.

не вызывает сомнения; некоторые из них используют для лабораторной диагностики в качестве антигенов в постановке реакции Вассермана. Культуральные штаммы отличаются между собой по целому ряду признаков: изменению рН среды, степени анаэробнозa, индолообразованию, 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 протеиновый 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 1 часа, чувствительна к кислотам и другим дезинфицирующим веществам, а также к высушиванию.

Патогенность для животных. Бледная трепонема малопатогенна для животных. В 1903—1905 гг. И. И. Мечников и Э. Ру доказали возможность заражения сифилисом обезьян. В дальнейшем рядом авторов был 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).

Различают три 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 (откуда и название *ulcus durum*, первичный склероз, твердый шанкр). Первичной сифиломе сопутствует возникновение регионарного аденита в виде увеличенных плотных лимфатических узлов. Продолжительность первой стадии болезни около 6 недель.

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.

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.

В некоторых случаях через 9—10 лет наступает прогрессивный паралич или спинная сухотка, во время которых 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.

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 или пунктата 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 с непатогенными представителями этого рода, обитающими на наружных половых органах (*Borrelia refringens*, *T. genitalis*) и полости рта (*T. microdentium*, *T. mucosum*), которые значительно грубее и отличаются по характеру движения и количеству завитков.

Хорошие результаты получены от применения реакции иммобилизации трепонем, основанной на способности антител, находящихся в сыворотке больных, приостанавливать движение трепонем. Для постановки этой реакции берут взвесь трепонем, получаемых из ткани яичка зараженного кролика, комплемент и испытываемую сыворотку больного. Смесь этих трех ингредиентов ставят в термостат при 35° на 30 минут в атмосферу, содержащую 5% углекислоты и 95% азота. Реакция иммобилизации отличается высокой специфичностью и, как правило, не дает ложных положительных результатов.

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 комплемента 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. Следовательно, в реакции Вассермана наличие специфического антигена необязательно.

Реакция Вассермана в первичном периоде сифилиса 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 реакция Вассермана становится положительной в 90% всех случаев, в третичном периоде — в среднем у 75%, преимущественно нелеченных или плохо леченных больных; при прогрессивном параличе — у 95—98% и при спинной сухотке — у 50—70%. У новорожденных и грудных детей, больных сифилисом, реакция Вассермана бывает отрицательной; у детей с врожденным сифилисом она становится 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 серопозитивного 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.

Сущность реакции Вассермана до сего времени окончательно не выяснена. При сифилисе происходит глубокое изменение тканей с образованием гетерогенных комплексов, в частности нарушение липидного обмена. Это обуславливает возникновение аутоантигенов, которые вызывают образование соответствующих антител в крови больного.

Согласно другой точке зрения, у больных сифилисом наблюдается повышение количества глобулинов и уменьшение их дисперсности, что и обуславливает взаимодействие их с липидными экстрактами различных органов животных. При этом образуются разной величины комплексы, которые могут адсорбировать комплемент. Эта теория в определенной степени объясняет механизм неспецифических реакций. Однако в настоящее время трепонемы рассматриваются как полноценные антигены. Так как между липидами трепонем и органов животных нет принципиальной разницы, то при внедрении трепонем в организм они вызывают выработку антител-антилипидов, способных вступать в соединения в реакциях осаждения и связывания комплемента как с антигенами трепонем, так и с липидами органов животных.

Более вероятной является точка зрения, согласно которой реакция Вассермана обусловлена иммунологическими и физико-химическими факторами. Подтверждением этого положения является то, что реакция связывания комплемента с антигеном из сифилитических трепонем, полученных из тканей кроликов, зараженных *Treponema pallidum*, оказалась более эффективной и чувствительной.

Реакция Вассермана может быть положительной 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, наркотика, 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 (при свежем вторичном сифилисе наблюдают высокий титр; у лиц, больных сифилисом, но давших ложноположительную реакцию, отмечается низкий титр).

В практике диагностики сифилиса широко используют осадочные реакции: 1) реакцию Закса—Витебского (цитохолевую), 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.

Лечение. Назначают пенициллин, препараты мышьяка, ртути, висмута и йода. Для лечения больных в стадии прогрессивного паралича А. С. Розенблум в 1876 г. и Ж. Вагнер-Яурег в 1917 г. предложили пиротерапию путем заражения малярией; в дальнейшем для этой цели использовалось заражение возвратным тифом, содоку. В настоящее время в качестве пирогенных средств применяют пирогенал в комбинации с пенициллином и бийохинолом.

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.

В капиталистических странах отмечается рост заболеваемости и смертности от сифилиса. Около 9 млн. американцев болеют или болели сифилисом. Зарегистрировано 200 000 новых заболеваний и ежегодно умирает от сифилиса 4000 человек. В 1961 г. в США 4000 детей родились с признаками врожденного сифилиса.

С сифилисом сходен эндемический, арабский сифилис под местным названием «беджель». В отличие от сифилиса беджель поражает кожу, слизистые оболочки и костную систему, но не сердечно-сосудистую и нервную систему. Болезнь широко распространена в сельской местности арабских стран, преимущественно среди детского населения.

К разновидностям сифилиса относится также фрамбезия, которая вызывается *Treponema pertenue*. Фрамбезия встречается в тропических странах (Африка, Цейлон, Южная Америка, Центральная Америка, Индия, Индокитай, Южный Китай, Индонезия, Северная Австралия). Эта болезнь поражает преимущественно местное население, живущее в тяжелых условиях. Она является типичной эндемической социальной болезнью. Фрамбезия и сифилис обладают способностью вызывать перекрестный иммунитет.

В южной Америке, Колумбии; Центральной Америке, Западной Индии, иногда на Кубе встречается болезнь «пинта», которая вызывается разновидностью бледной трепонемы *Treponema carateum*.

Для лечения применяют противосифилитические препараты (пенициллин пролонгированного действия, а также хлортетрациклин, окситетрациклин, хлоромидетин).

ПАТОГЕННЫЕ ЛЕПТОСПИРЫ

Патогенные лептоспиры являются возбудителями зоонозных заболеваний, которые подразделяют на желтушный и безжелтушный лептоспирозы.

Желтушный лептоспироз (болезнь Васильева—Вейля, иктеро-геморрагический лептоспироз) вызывается *Leptospira icterohaemorrhagiae* (Р. Инадо и У. Идо, 1915).

К возбудителям безжелтушного лептоспироза (водная лихорадка, покосно-луговая, водно-полевая, гриппо-тифозная, иловая, жатвенная, семидневная, осенняя и т. д.) относят несколько разновидностей и серологических типов лептоспир: *Leptospira grippotyphosa* (С. И. Тарасов, 1928), *Leptospira tarassowi* (С. И. Тарасов, В. С. Киктенко, Э. А. Гальперин, 1938), *Leptospira ropoma* (С. И. Тарасов, В. С. Киктенко, Э. А. Гальперин, В. И. Терских, 1937—1938) и многие другие, описанные в ряде стран.

Морфология. Лептоспиры представляют собой микроорганизмы с мягкими первичными завитками в количестве 12—18, плотно прилегающими друг к другу и напоминающими плотную пружину с загнутыми и утолщенными концами. Они состоят из цитоплазматического цилиндра и ригидной осевой нити, имеют вторичные завитки, придающие им S-образную форму (рис. 125). Длина лептоспир 6—9 μ (иногда 20—25 μ), толщина — 0,25—0,3 μ . 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 слабо воспринимают анилиновые красители, по Романовскому—Гимзе окрашиваются в слабо-розовый цвет. При протравлении мазков лептоспиры окрашиваются более отчетливо. Они могут быть



Рис. 125. Лептоспиры инфекционной желтухи.

выявлены по Бурри и методом серебрения по Морозову. Лептоспиры слабо преломляют свет. Окраска их различными красителями сопровождается изменением морфологии.

Лептоспиры обладают полиморфизмом. У них могут быть утрачены свойства образовывать С- и S-образные формы. В одной и той же культуре отмечается полиморфизм, причем эти изменения могут носить симметричный характер, когда изменены оба конца лептоспиры, и асимметричный, при котором изменен лишь один ее концевой крючок. Могут встречаться длинные и короткие особи. Морфологические изменения лептоспир появляются 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 фосфатной буферной смеси Зеренсена, 10% инактивированной сыворотки кролика. Лептоспиры хорошо развиваются в среде, состоящей из гемолизированной кроличьей крови с добавлением к ней 0,1% мясопептонного агара с рН 7,2—7,4.

Оптимальная температура культивирования 25—37°, выращивание производят в анаэробных условиях в течение 7—10 дней, посевы покрывают жидким парафином или вазелиновым маслом.

Антигенная структура и классификация. По серологическим признакам лептоспиры подразделяют на группы, типы и штаммы. Д. Берджи выделяет 7 групп и 20 серотипов, Г. Вильдфур — 44 серотипа. 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 продолжении многих месяцев. Они весьма чувствительны к высушиванию, кислотам, от действия температуры 56° погибают через 30 минут. Быстро растворяются в желчи и желчных кислотах.

Патогенность для животных. В естественных условиях лептоспиры инфекционной желтухи патогенны для крыс. Безжелтушным лептоспирозом

заражаются мышевидные грызуны и крупный рогатый скот. Из лабораторных животных восприимчивы к возбудителю желтушного лептоспироза морские свинки, при внутрибрюшинном заражении которых через 2—3 дня развиваются кахексия, множественные геморрагии, желтуха и 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 заболеваний, иногда с проявлением желтухи.

Патогенез и заболевания у человека. Источником желтушного лептоспироза являются крысы, которые с мочой выделяют лептоспиры в окружающую среду (воду, почву, предметы, продукты), а факторами передачи — вода и пищевые продукты, инфицированные лептоспирами. Источником и резервуаром безжелтушного лептоспироза служат мелкие мышевидные грызуны (полевки, полевые мыши, дикие крысы и др.) и крупный рогатый скот, свиньи, собаки, которые выделяют с мочой лептоспиры. Заражение человека происходит при купании в загрязненных водоемах, при употреблении воды, 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 крысами, 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 лептоспиры концентрируются в печени, селезенке, лимфатических узлах, костном мозгу, затем они проникают в почки и выделяются с мочой в течение 4—6 недель. 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 с пищевыми продуктами или с водой во время купания в загрязненных водоемах и при контакте с заразными материалами. Резервуаром являются мелкие грызуны (полевки) и крупный рогатый скот, у которых установлено длительное носительство.

Заболеваемость регистрируется в весенне-летний период.

Безжелтушный лептоспироз (водная лихорадка) 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 обнаруживаются 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 толстых капель и мазков цитратной крови;

2) выделение гемокультуры и уринокультуры. На 3—4-й день болезни берут кровь у больных и засевают в три пробирки по 10, 20, 40 капель, заливают вазелиновым маслом и выращивают при 25—30°. Для выделения уринокультуры на 2—3-й неделе болезни засевают мочу;

3) реакция агглютинации (см. рис. 70) и лизиса с сыворотками реконвалесцентов с момента падения температуры и до 2 месяцев после болезни со всеми видами лептоспир. Диагностическое 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 внутривенно. Через 2—3 дня исследуют экссудат и кровь на наличие лептоспир.

Лечение. Применяют пенициллин, хлортетрациклин, окситетрациклин и антилептоспирозную поливалентную сыворотку.

Профилактика. Желтушный лептоспироз предупреждается мероприятиями общесанитарного характера, проведением дератизации. В некоторых случаях вакцинируют население.

Для профилактики безжелтушного лептоспироза выявляют заболевания среди рогатого скота, проводят обезвреживание воды, запрещают купание в грязных водоемах, рекомендуют защиту рук при работе с навозом, дератизацию.

С профилактической целью применяют вакцину, состоящую из взвеси убитых нагреванием наиболее распространенных типов лептоспир.

РИККЕТСИИ

В 1910 г. американские исследователи Г. Риккетс и Р. Уайдлер нашли в крови больных мексиканским сыпным тифом («табардилло») и в зараженных вшах неподвижные овальной формы мелкие окрашивающиеся биполярно 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. португальский исследователь Э. Роша-Лима обобщил литературный материал и на основании своих многолетних исследований пришел к заключению, что сыпной тиф вызывают мелкие полиморфные микроорганизмы, обнаруживающиеся в крови больных и кишечнике зараженных вшей.

В Советском Союзе проблеме риккетсиозов уделялось и уделяется большое внимание. Изучению этой группы инфекционных заболеваний были посвящены исследования многих советских ученых (Г. В. Эпштейн, В. А. Барыкин, Л. В. Громашевский, П. Ф. Здродовский, И. В. Давыдовский, Е. Н. Павловский, В. М. Жданов и др.).

Риккетсии принадлежат к классу *Microtatiobites*, порядку *Rickettsiales*, семейству *Rickettsiaceae*. Данные о морфологии, культивировании, ферментативных и антигенных свойствах, токсинообразовании представлены в соответствующих разделах общей части микробиологии.

Классификация риккетсий дана в общей части (стр. 37), а основных риккетсиозов — в табл. 31.

ВОЗБУДИТЕЛЬ СЫПНОГО ТИФА

Морфология. Риккетсии Провачека (*Rickettsia prowazekii*) — полиморфные микроорганизмы. Они имеют шаровидную, чаще в виде гантелей (рис. 126), палочковидную, нитевидную (см. рис. 18) форму; средние размеры их 0,5—1 μ , максимальные 0,3—0,8 μ , нитевидные формы достигают 40 μ в длину. Они грамтрицательны, хорошо окрашиваются феноловым фуксином в красный цвет (рис. 127, 1) по Романовскому—Гимзе, серебрением по Морозову.

Культивирование. Риккетсии размножаются преимущественно в клетках эндотелия сосудов и серозных оболочек. Методы культивирования см. стр. 75.

Токсинообразование. Риккетсии содержат в своем составе токсическое вещество, которое не удается отделить от самих риккетсий ни фильтрованием, ни центрифугированием. Риккетсиозный токсин термолабилен, разрушается при 66°, относится к белковым веществам. Внутривнутрибрюшинное или

**Краткая характеристика основных риккетсиозов и заболеваний,
вызываемых возбудителями из семейства Chlamydiaceae порядка Rickettsiales**

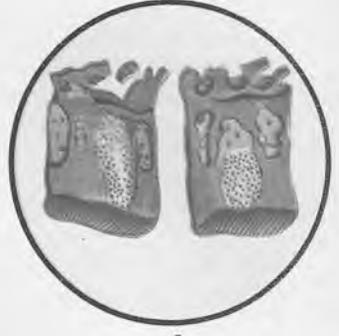
Возбудитель	Название болезни	Переносчик	Место распространения
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Эпидемический, или вшивый, сыпной тиф	Платяные и головные вши	Во многих странах мира преимущественно с умеренным и холодным климатом
<i>Rickettsia typhi</i>	Эндемический, или крысиный, сыпной тиф	Крысиные блохи и вши, вероятно, крысиные клещи	Северная и Южная Америка, побережье Балтийского, Северного, Средиземного, Черного, Каспийского морей, Азия, Африка, Северная Австралия
<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	Лихорадка тсутсугамуши	<i>Trombicula akamushi</i> , <i>Trombicula schueffneri</i>	Япония, о. Тайвань, Индонезия, Новая Гвинея, Северная Австралия
<i>Rickettsia rickettsi</i>	Пятнистая лихорадка Скалистых гор	Иксодовые клещи <i>Dermacentor andersoni</i> , <i>Dermacentor variabilis</i>	США, Канада, Мексика, Бразилия, Колумбия
<i>Rickettsia conori</i>	Марсельская, или средиземноморская лихорадка	Собачьи клещи <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Побережье Средиземного, Черного и Каспийского морей. Индия, Тропическая Африка
<i>Rickettsia sibirica</i>	Североазиатский риккетсиоз	<i>Dermacentor nuttali</i> , <i>Dermacentor silvarum</i> , <i>Dermacentor pictus</i>	Сибирь, Дальний Восток, Забайкалье
<i>Rickettsia australis</i>	Североавстралийский риккетсиоз	<i>Ixodes holocyclus</i>	Северный Квинсленд в Австралии
<i>Rickettsia acari</i>	Осповидный, или везикулезный, риккетсиоз	<i>Allodermanyssus sanguineus</i>	Окрестности Нью-Йорка, некоторые местности СССР
<i>Rickettsia quintana</i>	Вольская, или траншейная, лихорадка	Платяные вши	Наблюдалась в период первой и второй мировых войн на различных фронтах (в Польше, на Волыни), встречается в Японии и Китае
<i>Rickettsia quintana</i>	Клещевой пароксизмальный риккетсиоз	<i>Ixodes ricinus</i>	Некоторые местности Украины
<i>Coxiella burnetii</i>	Ку-лихорадка	Иксодовые клещи	Австралия, США, Европа, Малая Азия, СССР
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Трахома	Переносчиков нет	Индия, а также другие страны Азии и Африки
<i>Miyagawanella ornithosis</i>	Орнитоз	» »	Повсеместно
<i>Miyagawanella psittaci</i>	Пситтакоз	» »	Южная Америка, Австралия и другие страны
<i>Miyagawanella pneumoniae</i>	Атипичная пневмония	» »	Повсеместно
<i>Miyagawanella lymphogranulomatosis</i>	Паховой (венерический) лимфогранулематоз	» »	Субтропические страны (в СССР этого заболевания нет)



1



2



3



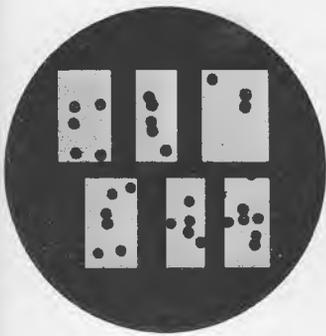
4



5



6



7



8



9

Рис. 127.

1 — риккетсии Провачека; 2 — риккетсии Музера; 3 — возбудитель пситтакоза; 4 — возбудитель орнитоза; 5 — возбудитель пахового венерического лимфогранулематоза; 6 — возбудитель трахомы; 7 — вирус вакцины; 8 — тельца Негри (красные) в клетках аммонова рога; 9 — включения при бленнорее новорожденных.

внутривенное введение белым мышам взвеси риккетсий вызывает у них через 2—24 часа острую интоксикацию со смертельным исходом.

Антигенная структура. 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 OX₁₉*, который обладает способностью агглютинироваться в присутствии сыворотки больных сыпным тифом и реконвалесцентом. Как было выяснено, протей имеет общий с риккетсиями полисахаридный гаптен (O-антиген). Для дифференциальной диагностики риккетсиозов используют и другие штаммы протей (*OX₂*, *OXK*, *OXL*).

Резистентность. В высушенных и неповрежденных вшах риккетсии сохраняются до 30 суток, а в сухих фекалиях вшей — до 6 суток. От действия температуры 50° риккетсии гибнут в течение 15 минут, от 56° — за 10 минут, от 80° — за 1 минуту и от 100° — за полминуты. Губительное действие на них оказывают все применяемые дезинфицирующие вещества (0,5% раствор фенола, 0,25% раствор формалина и др.), от которых риккетсии погибают в течение 1—2 часов.

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 при внутрибрюшинном заражении кровью сыпнотифозных больных через 8—12 суток развивается лихорадка, температура повышается на 1—1,5°, возбудитель находится в крови, внутренних органах, особенно много его накапливается в мозгу. 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 заразность крови людей, больных сыпным тифом. Он высказал предположение, что сыпной тиф передают кровососущие насекомые. В 1909 г. Ш. Николь с сотрудниками подтвердил это положение на обезьянах и установил 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 солдат 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 японские врачи, применявшие бактериологическое оружие в войне под Халхин-Голом в 1939 г. и в войне с Китаем в 1942—1943 гг.

Источником болезни — больной человек, переносчик — платяная вошь. Насосавшись крови сыпнотифозного больного, платяная вошь на 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 укус вшей, а втиранием риккетсий, которые выделяются при дефекации или раздавливании вшей и проникают в ссадины, царапины кожи и слизистые оболочки.

Заражение сыпным тифом возможно и через дыхательные пути, когда вместе с пылью высохших фекалий вшей попадают в организм человека рик-



Рис. 126. Риккетсии, имеющие форму гантелей.

кетсии Провачека. Подобного рода заражения наблюдаются среди работников дезинфекционной службы, а также в лабораториях, где производят исследования на белых мышах при изучении некоторых вопросов сыпного тифа и изготовлении вакцинных препаратов.

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 стенки сосудов — *periarteritis nodosa*. Множественный тромбоз конечных разветвлений артериальной системы приводит к нарушению питания ткани, гибели клеток, особенно центральной нервной системы. На поверхности 1 см² мозга насчитывается несколько тысяч гранулем.

В послевоенные годы сыпной тиф встречается спорадически, клиническая картина его изменилась, болезнь стала протекать легче, летальность почти не регистрируется.

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. Большинство исследователей считает, 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. (В США такого рода сыпной тиф называют болезнью Брилля.) Они наступают после различных неблагоприятных воздействий на организм, который в течение длительного времени являлся носителем риккетсий.

Гипотеза о нестерильном иммунитете при сыпном тифе была высказана в 1934 г. Х. Цинссером и в 1937—1939 гг. Г. Парро. В Советском Союзе рецидивную теорию повторных случаев сыпного тифа поддерживают К. Н. Токаревич, Г. С. Мосинг, П. Ф. Здродовский и др. Указанные авторы привели многочисленные наблюдения и клинико-экспериментальные исследования в защиту этой концепции.

Представляют определенный интерес сообщения У. Прайса и сотрудников о выделении риккетсий из паховых лимфатических узлов у лиц, перенесших в прошлом сыпной тиф. Эти люди проживали в местности, в которой за последнее время не было установлено ни одного случая заболеваний сыпным тифом.

Лабораторная диагностика. В основу лабораторной диагностики положен серологический метод исследований:

1) реакция агглютинации с риккетсиями Провачека (реакция Вейля — Феликса с протеом ОХ₁₉ в настоящее время утратила свое практическое значение вследствие ее низкой специфичности);

2) реакция связывания комплемента.

Кроме того, используют реакцию Нобля (ускоренная реакция агглютинации), кровянокапельный метод по Минкевичу, 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 проводят хлортетрациклином, окситетрациклином, левомецетином, синтомицином.

Профилактика 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 20—25 дней; систематическое проведение мер по ликвидации завшивленности среди населения и повышение его санитарной культуры; 4) специфическую вакцинацию как подсобное мероприятие.

Существует несколько видов вакцин. Вакцина Вейгля представляет собой эмульсию из риккетсий, полученных из кишечников вшей, обработанную фенолом. Метод ее приготовления труден, особенно в больших количествах. А. В. Пшеничнов изготовил формализированную вакцину из риккетсий личинок вшей, которых кормил дефибрированной кровью через мембрану из кожи трупа. Формализированную вакцину Кокса готовят из риккетсий, выращенных на куриных зародышах. Хороший результат получен от применения живой вакцины из авирулентного штамма. Ее изготавливают из риккетсий, культивируемых на 7-дневных куриных зародышах. Выпускают в сухом виде.

Наибольшее распространение получили формализированная депонированная вакцина из риккетсий, адаптированных к легочной ткани белых мышей, и концентрированная эфирная вакцина.

Сыпной тиф в прошлом был грозной инфекцией. Заболеваемость резко увеличивалась в период народных бедствий (голод, войны). В русско-турецкую войну (1758—1775) в русских войсках заболело около 200 000 человек и умерло более 40 000. Известно, что во время наполеоновских войн сыпной тиф принимал характер крупнейших эпидемий. Только в одной Германии за 1812—1814 гг. переболело свыше 2 млн. человек. Первая мировая война также сопровождалась обширными эпидемиями сыпного тифа. В 1915 г. в Сербии половина населения страны (1,5 млн.) была поражена сыпным тифом и 150 000 человек умерли.

Гражданская война и экономическая разруха обусловили массовое заболевание сыпным тифом, которым за период с 1 января 1918 г. по 1 октября 1920 г. переболело более 6 млн. человек. В. И. Ленин, придавая большое значение эпидемиям сыпного тифа, в 1919 г. сказал: «Или вши победят социализм, или социализм победит вшей»¹. Высока была заболеваемость и в период второй мировой войны; особенно сильно пострадало население стран, временно оккупированных немецкими захватчиками. Так, например, в сельских районах Белоруссии за 1943—1944 гг. более 60% всего населения переболело сыпным тифом.

Благодаря значительному улучшению условий жизни людей и проведению профилактических мероприятий эпидемический сыпной тиф в СССР ликвидирован.

Значительно снизилась заболеваемость сыпным тифом во всех странах мира. По данным ВОЗ, в 1957 г. в 28 странах мира было зарегистрировано 1936 больных сыпным тифом, в 1958 г.—1418.

ВОЗБУДИТЕЛЬ КРЫСИНОГО РИККЕТСИОЗА

Rickettsia typhi (*R. mooseri*) открыта в 1928 г. Х. Музером. Риккетсии Музера (рис. 127, 2) менее полиморфны, чем риккетсии Провачека. Размеры их 0,35—1,3 μ. Их легко культивировать в курином эмбрионе, они длительно сохраняются во внешней среде, особенно в высушенном состоянии.

¹ В. И. Ленин. Полное собрание сочинений. Изд. 5-е, т. XXXIX, стр. 410.

Обезьяны и кролики относительно устойчивы. У морских свинок (самцов) при накожном заражении в конъюнктиву глаза, слизистую оболочку носовой и ротовой полости появляется лихорадка и наиболее характерным симптомом является риккетсиозный периорхит (скротальный феномен), развивающийся при внутрибрюшинном заражении. Очень чувствительны к риккетсиям Музера крысы и мыши.

Основным резервуаром возбудителя в природе являются крысы и мыши, которые заражаются друг от друга посредством блох, вшей, возможно и клещей, а также пероральным путем.

Люди заражаются эндемическим крысиным 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 контактным путем (втирание фекальных масс зараженных блох при расчесывании кожи), при попадании риккетсий на слизистые оболочки. Заражение человека возможно 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 (в 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 эпидемическим сыпным тифом.

Для дифференциации с эпидемическим сыпным тифом параллельно ставят реакции агглютинации или связывания комплемента с риккетсиями Прова-чека и Музера, а также заражение самцов морских свинок для воспроизведения «скротального феномена».

Лечение больных крысиным сыпным тифом проводят хлортетрациклином, синтомицином, 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, уничтожения препаратами ДДТ и хлорофоса крысиных блох, вшей и клещей. В некоторых случаях делают прививки людям, живущим в эндемических районах.

ВОЗБУДИТЕЛЬ МАРСЕЛЬСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Rickettsia conori впервые была описана в 1910 г. А. Конором и А. Брухом. Риккетсии имеют палочковидную форму. Они очень полиморфны. Их размеры 0,3—0,4 μ в ширину и 1—1,75 μ в длину. Риккетсии хорошо культивируются на переживающих 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 sanguineus*, в организме которых возбудитель сохраняется в различных фазах их развития. Резервуаром являются клещи, у которых установлена транс-вариальная 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. Производят исследование зараженных животных на наличие риккетсий в мезотелии пораженных влагалищных оболочек яичек. Внутриядерное расположение риккетсий подтверждает диагноз болезни.

Лечение проводят хлортетрациклином, окситетрациклином.

Профилактика осуществляется общими противоэпидемическими мероприятиями. В эндемичных 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. советскими учеными (М. К. Кронтовская и др.) были выявлены риккетсиозные заболевания, передаваемые клещами из рода *Dermacentor* и *Haemophysalis*, 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. 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 (*Dermacentor nuttali*, *D. silvarum*, *D. marginatus*, *D. pictus*, *Haemophysalis concina*, *H. punctata*). Клещи 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 поверхностных конечностей розеолезной и папулезной сыпи с геморрагиями. Сыпь может быть на лице, ладонях и подошвах, она сохраняется и после падения температуры, 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, дустами ДДТ и гексахлорциклогексана, хлорофоса, дезинфекцию постоянных и временных жилых помещений.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЛИХОРАДКИ ТСУТСУГАМУШИ

Болезнь была известна очень давно, но риккетсиозная природа ее установлена в 1930 г. М. Нагайо с сотрудниками. Возбудитель — *Rickettsia tsutsugamushi* (*R. orientalis*) представляет собой мелкие полиморфные неподвижные бактериоподобные образования, весьма сходные с другими риккетсиями клещевой группы, паразитируют внутриклеточно, величина их вариабильна: 0,3—0,5 μ в ширину и 0,8—2 μ в длину. В мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому — Гимзе, риккетсии имеют пурпурную окраску и располагаются в цитоплазме мононуклеарных клеток, грамотрицательны. В электронном микроскопе отчетливо видны поверхностная оболочка и рассеянные плотные гранулы в цитоплазме.

Риккетсии тсутсугамуши размножаются в культурах тканей клеток млекопитающих, в хориоаллантоисной оболочке, желточном мешке, агаровых тканевых культурах. Они образуют токсин, при введении которого белым мышам они гибнут в течение нескольких часов.

По отношению к влиянию внешней среды риккетсии тсутсугамуши относительно лабильны, но длительно сохраняются при -70° , устойчивы к высушиванию.

В природных условиях возбудитель находится в организме полевков и различных видов крыс. Переносчиками являются в личиночной стадии клещи-краснотелки (*Trombicula akamushi*, *Trombicula schueffneri*), у которых наблюдается трансвариальная передача риккетсий. К возбудителю восприимчивы обезьяны, кролики, морские свинки, мыши, крысы, хлопковые крысы, хомячки, у которых при заражении развиваются характерные клинические проявления и патологоанатомические изменения.

Человек заражается в результате нападения зараженных личинок клещей-краснотелок. Заболевание протекает с явлениями лихорадки длительностью 2—3 недели, появлением макулезной или макуло-папулезной сыпи; на месте внедрения возбудителя образуется небольшая язва (струя), покрытая темной коркой, развивается регионарный аденит. В тяжелых случаях поражаются сердечно-сосудистая и центральная нервная система, часто отмечаются осложнения (пневмонии). Летальность до применения антибиотиков была очень высокая — от 8 до 60%. Больной человек незаразен. Лихорадка тсутсугамуши распространена в Японии, Индии, Индонезии, Северной Австралии и на островах Индийского и Тихого океанов.

Иммунитет типоспецифический, после перенесения болезни невосприимчивость к этому типу или штамму сохраняется в течение нескольких лет. При заражении другими штаммами риккетсий отмечаются повторные заболевания.

Лабораторная диагностика: реакция агглютинации с протеом ОХК, которая довольно часто становится положительной к концу второй недели болезни вследствие накопления агглютининов в крови больных людей. В период лихорадочного состояния кровью больных внутрибрюшинно заражают белых мышей, при наличии риккетсий в крови больных людей большинство зараженных мышей погибает в течение двух недель. На вскрытии обнаруживают характерные изменения и наличие возбудителя в экссудате.

Лечение проводят антибиотиками тетрациклинового ряда, благодаря которым летальность снизилась до нуля.

Профилактика построена на мероприятиях по истреблению клещей, а также защите человека от их нападения. Химиопрофилактика антибиотиками и вакцинация пока не дали удовлетворительного эффекта.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ВЕЗИКУЛЕЗНОГО РИККЕТСИОЗА

Rickettsia acari была описана Р. Хюбнером, У. Джеллинсоном, К. Померанцем в 1946 г. Переносчик — *Allodermanyssus sanguineus*.

Везикулезный риккетсиоз представляет собой общее инфекционное заболевание с инкубационным периодом в 10—12 дней. Характеризуется лихорадкой; на 3—4-й день появляется обильная везикулезно-папулезная сыпь, напоминающая высыпание при ветряной оспе.

Риккетсий обнаруживают в крови больных в период лихорадки. Они высокопатогенны для белых и серых мышей, морских свинок, белых, серых и хлопковых крыс, культивируются в куриных зародышах, являются внутриклеточными и внеклеточными паразитами, легко размножаются в легких белых мышей при интраназальном заражении.

Для диагностики применяют реакцию связывания комплемента с очищенным и высокоактивным антигеном из риккетсий. Заболевания встречаются в окрестностях Нью-Йорка, в некоторых районах США, Африке, на Украине (Донбасс). Их регистрируют на протяжении всего года с некоторой сезонностью в мае — июне. Резервуаром этой инфекции являются домовые мыши и серые крысы. Переносчики (гамазовые клещи) обладают трансвариальной передачей; вследствие этого они являются и резервуаром инфекции в природе.

Предупреждение везикулезного риккетсиоза проводится так же, как и при крысином сыпном тифе (истребление грызунов, применение инсектицидных средств для уничтожения клещей).

ВОЗБУДИТЕЛИ ПАРОКСИЗМАЛЬНЫХ РИККЕТСИОЗОВ

1. Волынская, или траншейная, лихорадка. Возбудитель *Rickettsia quintana* (Тепфер и др.) — внеклеточный паразит кишечника вшей. Резервуар инфекции — больной человек. Переносчик — платяная вошь. Волынская лихорадка — эпидемическое заболевание, связанное с завшивленностью населения. Заболевание протекает доброкачественно, без сыпи, с мышечными и костными болями и рецидивной лихорадкой. Лабораторная диагностика не разработана.

Волынская лихорадка была распространена в виде значительных вспышек в первую мировую войну, а также на Балканах, в Сирии и Месопотамии, в период второй мировой войны — на различных фронтах Европы. Болезнь может повсеместно встречаться в очагах завшивленности, но не всегда распознается врачами.

2. Клещевой пароксизмальный риккетсиоз. Возбудитель — *Rickettsia quintana*. Заболевание описано Н. Н. Сиротининым и сотрудниками. Переносчиками являются иксодовые клещи — *Ixodes ricinus*, резервуаром — клещи и грызуны (полевки). Болезнь представляет собой спорадическое доброкачественное заболевание с пароксизмальной лихорадкой, без первичного аффекта и сыпи; наблюдалась она в некоторых местностях Украины.

РИККЕТСИ 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. Фрименом 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 (*Coxiella burnetii*) представляет собой мелкие (0,25—0,5 μ) ланцетовидные микроорганизмы (рис. 128), состоящие из оболочки, цитоплазмы и ядерного вещества. Он может быть кокковидным, овоидным, палочковидным, нитевидным; установлены и фильтрующиеся формы. Риккетсии Бернета неподвижны, грамотрицательны, хорошо окрашиваются по Романовскому—Гимзе, Морозову и Здродовскому.

Культивирование. Риккетсии Бернета выращиваются по методу Кокса в желточном мешке куриного эмбриона, в котором происходит накопление большого количества возбудителя, используемого для приготовления как диагностикума, так и вакцинных препаратов. При первом пассаже эмбрионы гибнут на 9—12-е сутки, при последующих пассажах — через 5—7 суток.

Ферментативными способностями риккетсии Бернета не обладают. Наличие токсина 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



Рис. 128. Возбудитель Ку-лихорадки.

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 свою жизнеспособность в продолжении нескольких месяцев, не погибает в молоке от нагревания до 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 холодильнике 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 хлорной извести, 2% раствор формалина, 10% раствор едкого натра и 0,2% раствор активированного хлорамина.

Патогенность для животных. В очагах возбудителя Ку-лихорадки 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 внутрибрюшинно 3—5 мл крови, взятой у больных на высоте лихорадки. У зараженных животных через 5—13 суток развивается лихорадка длительностью от 1 до 6 дней. Болезнь чаще заканчивается выздоровлением. Сравнительно редко бывают смертельные исходы, на вскрытии отмечают поражения селезенки, легких (геморрагическая пневмония) и иногда риккетсионный 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 животных 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; они выделяют с фекалиями огромное количество возбудителей, которые могут проникать в организм человека вместе с пищей, водой и воздушно-пылевым путем.

Риккетсии Ку-лихорадки весьма инвазионные, 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. Больной человек малозаразен, однако мокрота больных должна обезвреживаться, так как 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 явлением 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 менинго-энцефалитическую; каждая из них отличается целым рядом особенностей. Болезнь развивается внезапно после инкубационного периода в 7—28 суток. Начинается она остро с бурного подъема температуры до 39—40° и сопровождается ознобом, сильными головными болями, миалгиями, 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 Кулихорадки. 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. Применяются антибиотики — хлортетрациклин, окситетрациклин, левомицетин, синтомицин.

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 пастеризация молока риккетсий Бернета не обезвреживает. Больных людей госпитализируют, выделения дезинфицируют.

В местах с высокой заболеваемостью проводят иммунизацию вакциной, приготовленной из убитых формалином риккетсий Бернета, выращенных на куриных эмбрионах.

ВОЗБУДИТЕЛИ ОРНИТОЗА, ПСИТТАКОЗА, ПАХОВОГО ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА, ТРАХОМЫ

Микроорганизмы из семейства Chlamydiaceae, порядка Rickettsiales, имеют шаровидную, овоидную или палочковидную форму, видимы в световой микроскоп. 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, эффективных в отношении многих бактерий. Некоторые авторы относят эту группу микроорганизмов к крупным вирусам.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ОРНИТОЗА

Орнитоз (греч. *ornis* — птица) — заболевание многих видов птиц. Возбудитель открыт в 1933 г. К. Мейером.

Морфология. Возбудитель *Miyagawanella ornithosis* имеет размеры 250—300 мк 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, по Морозову в клетках ретикуло-эндотелиальной системы или внеклеточно при их разрыве (см. рис. 127, 3, 4).

Культивирование. Возбудитель развивается в куриных зародышах или в организме белых мышей, а также в культуре тканей и в клетках опухолей. В развитии возбудителя различают четыре стадии: 1) отсутствие видимых образований; 2) появление крупных частиц; 3) нарастание количества мелких частиц; 4) образование 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, которая разрушается при температуре свыше 60°.

Антигенная структура. Возбудитель имеет два антигена: термостабильный, выдерживающий нагревание при 135°, состоящий из полисахаридов, являющийся общим для группы орнитоза — пситтакоза — лимфогранулематоза, и термолабильный, разрушающийся при 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° остаются заразными на протяжении нескольких недель. Нагревание при $60-70^{\circ}$ убивает его в течение 10—15 минут. Чувствителен к действию обычных дезинфицирующих растворов (хлорамина, фенола, формалина).

Патогенность для животных. К возбудителю орнитоза весьма чувствительны попугаи, 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 прорывает многогранные циклы, которые обуславливают нарушение клеточного метаболизма, развитие интоксикации и аллергии. Для орнитоза характерно возникновение пневмического 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 являются птицы (больные или носители): домашние и дикие голуби, утки, куры, индейки и дикие птицы. Взрослые птицы выздоравливают, молодой 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 тифом, сыпным тифом, крупозной и катаральной пневмонией, туляремией и Ку-лихорадкой.

Иммунитет после перенесения болезни относителен и непродолжителен. Отмечены повторные заболевания, особенно среди лабораторных работников. Механизм защиты организма связан с наличием антител.

Лабораторная диагностика. Возбудителя 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 ткани легкого, селезенки, экссудата. Распознавание орнитоза производят микроскопией по Морозову, реакцией связывания комплекта с парными сыворотками (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 и печени и в срезах мозга подопытных животных, зараженных внутрибрюшинным способом. Выделение возбудителя возможно и при заражении куриных эмбрионов в желточный мешок. Хороший результат дает аллергическая проба с орнитином.

Лечение. Назначается хлортетрациклин, окситетрациклин, тетрациклин, стрептомицин.

Профилактика орнитоза достигается последовательными мероприятиями: ранней диагностикой, изоляцией и госпитализацией больных в инфекционные больницы (в изолированные палаты или боксы). Обслуживающий пер-

сонал должен носить маски, а руки регулярно дезинфицировать 0,5% раствором хлорамина; выписку больных следует производить только после полного излечения. В очаге инфекции дезинфицируют помещение и личные вещи больного; мокроту 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 значительного усиления санитарно-ветеринарного контроля, ограничения или полного запрещения разведения голубей в городах и вблизи птицеводческих хозяйств.

Разновидностью орнитоза является **пситтакоз** (греч. psittacos — попугай). Возбудитель *Miyagawanella psittaci* — вызывает заразную болезнь у попугаев и человека. Пситтакоз у попугаев характеризуется насморком, энтеритом, изнурительным поносом и обычно заканчивается летальным исходом. Заболевания наблюдаются 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 АТИПИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Возбудитель *Miyagawanella pneumoniae* (М. Итон и др., 1944) по морфологическим и тинкториальным свойствам сходен с возбудителем орнитоза. Имеет размеры 200—350 мк, чувствителен к пенициллину, устойчив к сульфаниламидным препаратам.

К возбудителю восприимчивы белые мыши, морские свинки, белые и хлопковые крысы, у которых развиваются пневмония и сепсис.

Резервуаром возбудителя, по-видимому, является человек. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Болезнь протекает как тяжелая пневмония с высокой летальностью.

Лабораторная диагностика включает постановку реакции связывания комплемента и заражение лабораторных животных мокротой или кровью больных людей.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ВЕНЕРИЧЕСКОГО ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗА

Микроорганизм *Miyagawanella lymphogranulomatosis* (К. Гамма, 1924) имеет размеры 200—250 мк, кокковидную форму, располагается внутри- и внеклеточно, попарно, группами и цепочками или образует компактные скопления величиной 1—10 м (см. рис. 127, 5). По химическому составу и тинкториальным свойствам сходен с возбудителем орнитоза. Чувствителен к пенициллину, сульфаниламидам и некоторым соединениям сурьмы. Не сохраняется в 50% глицерине.

У человека вызывает паховой лимфогранулематоз (болезнь Никола—Фавра). Инфекция передается половым путем. Встречается в жарких субтропических странах. В СССР этого заболевания нет.

Лабораторная диагностика производится при помощи микроскопии с обработкой мазков по Морозову или окраской по Романовскому—Гимзе. Диагностическое значение имеет реакция связывания комплемента и аллергическая проба (проба Фрея). Используют внутримозговое заражение белых мышей, у которых развивается менингит со смертельным исходом.

Для лечения применяют хлортетрациклин, окситетрациклин, пенициллин и сульфаниламидные препараты.

ВОЗБУДИТЕЛЬ ТРАХОМЫ

Возбудитель *Chlamydia trachomatis* имеет кокковидную форму (см. рис. 127, 6), размеры 200—500 мк, иногда 800 мк, окрашивается по Романовскому—Гимзе в голубой или фиолетовый цвет. В цитоплазме эпителиальных клеток конъюнктивы Л. Гальбершtedтер и С. Провачек (1907) обнару-

жили включения, величина которых около 10 μ . 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 конъюнктивита 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, синтомицин) и сульфаниламидными препаратами, которые вместе с другими мероприятиями входят в комплекс лечебного курса. 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 отмечается в Индии (поражено 80—90% населения) и других странах Азии и Африки.

ВИРУСЫ

Данные о размерах, морфологии, строении, природе, культивировании, патогенезе, иммунитете вирусных заболеваний освещены в разделах общей части медицинской микробиологии.

Ввиду общности принципов лабораторной диагностики для большинства вирусных инфекций описанию отдельных возбудителей целесообразно предпослать основные методы лабораторных исследований вирусных заболеваний.

В связи с отсутствием в литературе убедительных данных о ферментативной способности вирусов и токсинообразовании эти сведения при описании характеристики возбудителей не приводятся.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Для распознавания вирусной природы многих инфекционных заболеваний применяются вирусоскопические, серологические и биологические методы.

Вирусоскопия. Для изучения морфологии и в ряде случаев диагностики некоторых вирусных заболеваний применяют метод вирусоскопии (А. Боррель), метод серебрения, разработанный М. А. Морозовым. Общие сведения об электронной микроскопии см. стр. 44.

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 флуоресцирующего красителя в продолжение 15 секунд.

Люминесцентную микроскопию используют также для индикации вирусов в срезах инфицированной ткани с помощью специфических противовирусных сывороток, обработанных флюорохромами.

Серологические реакции. К ним относятся реакция связывания комплекта, реакция нейтрализации, реакция агглютинации, реакция гемагглютинации и реакция задержки гемагглютинации.

Реакция связывания комплекта. По своему механизму она сходна с реакциями, применяемыми при диагностике бактериальных и риккетсиозных заболеваний. Антигены готовят из взвеси мозга мы-

шей, зараженных определенными видом вируса, из ткани куриных зародышей, инфицированных вирусом, а также из культур тканей другого происхождения. Антигены подвергают определенной обработке, чтобы устранить антикомплементарные свойства. Они должны быть прозрачными: хранить их следует в замороженном виде. Консервируют антигены добавлением мертиолята 1:10 000.

Реакция связывания комплемента может быть использована для определения в организме человека или животного как антигена, так и антител. Сыворотки, используемые для определения антигена, получают путем иммунизации животных. Для исследования антигенов применяют гомологичные сыворотки, в отношении сывороток реконвалесцентов это условие не соблюдается.

Принцип постановки реакции связывания комплемента такой же, как и при серологической диагностике бактериальных инфекций. В основной опыт входят испытуемые и контрольные антигены, испытуемые и контрольные сыворотки, комплемент и гемолитическая система.

Реакцией связывания комплемента выявляют наличие антигена (вируса) в организме и его нарастание у больных явными или скрытыми формами болезни; у реконвалесцентов обнаруживают наличие антител к определенному антигену. Методы постановки реакции связывания комплемента с каждым годом совершенствуются: реакция связывания на холоду, микрометод и др.

Реакция нейтрализации. С помощью этой реакции может быть выявлена способность вируса обезвреживаться специфическими иммунными сыворотками, довольно широко применяют для диагностики многих вирусных заболеваний. 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.

Существует несколько методов постановки реакции нейтрализации. В ней участвуют два компонента: сыворотка и вирус. Смешивают равные объемы неразведенной сыворотки с возрастающими разведениями вируса или определенную дозу вируса с разными разведениями сыворотки. Смесь вируса и сыворотки вводят животным (подкожно, внутрибрюшинно или внутривенно в зависимости от того, какой метод заражения может вызвать заболевание).

Учет результатов реакции нейтрализации довольно сложен и требует определения индекса нейтрализации (индекс нейтрализации — отношение дозы вируса в смеси с иммунной сывороткой, вызывающей смерть 50% мышей, к дозе вируса, вызывающей такую же летальность в смеси с нормальной сывороткой).

Комитет по стандартизации серологических методов США считает индекс нейтрализации от 1 до 10 отрицательным, от 10 до 50 — сомнительным, от 50 и выше — положительным.

Реакция агглютинации. Установлено, что при некоторых вирусных заболеваниях удается получить взаимодействие между вирусами и сыворотками иммунных животных. Такими свойствами, например, обладают вирусы вакцины, часть вирусов характеризуется способностью адсорбироваться на бактериях и коллоидных частицах, которые с соответствующими сыворотками склеиваются в конгломераты, обнаруживаемые в агглютиноскоп.

Гемагглютинация. Наиболее широкое распространение получила реакция гемагглютинации, основанная на способности определенных вирусов вызывать агглютинацию эритроцитов некоторых видов птиц

и животных. Механизм ее заключается в том, что вирус гриппа содержит ферментоподобное вещество — гемагглютинин, обладающий способностью вступать в соединение с рецепторами эритроцитов. Когда процесс взаимодействия гемагглютинина с эритроцитами заканчивается, то гемагглютинин снова освобождается и вступает в соединение с новыми порциями эритроцитов. Эти свойства, кроме вируса гриппа, имеют вирусы оспы, эпидемического паротита, чумы птиц, экстремелии мышей и др.

Реакция гемагглютинации применяется для диагностики гриппа. С ее помощью определяют наличие как вируса, так и антител.

Для постановки реакции гемагглютинации и реакции торможения гемагглютинации предложены различные модификации, которые в значительной степени повышают качество диагностики.

Биологический метод. Материалом для исследования служат кровь, ликвор, слюна, носоглоточные смывы, мокрота, испражнения, моча, содержимое кожных пузырьков и пустул, пунктаты из органов и др. Вещества, содержащие бактерий, предварительно обрабатывают антибиотиками.

Выделение вирусов производят путем заражения экспериментальных животных (белые мыши и крысы, хлопковые крысы, морские свинки, кролики, африканские хорьки, кошки, собаки, бараны, обезьяны и др.).

К экспериментальным животным предъявляют определенные требования: они должны быть свободными от латентных (скрытых) форм вирусной инфекции и обладать определенной чувствительностью (тропизмом) к исследуемым вирусам и давать отчетливо выраженную клиническую картину болезни и патологоанатомические изменения. Для вирусологических диагностических целей и научных исследований используют специальные породы белых мышей («чистые линии») — швейцарских белых мышей и линию Рокфеллеровского института в США, обладающих высокой чувствительностью к вирусам и устойчивых к бактериям. Заражение животных исследуемым материалом производят с учетом естественного тропизма вирусов к определенным тканям. Методы заражения, наблюдение, вскрытие животных описаны в специальных руководствах.

Лабораторных животных используют для выявления и изучения вирусов бешенства (кролики, белые мыши, хлопковые крысы), энцефалитов (белые мыши), геморрагических лихорадок (котят, взрослые кошки, полевки), оспы (кролики для воспроизведения феномена Пауля), полиомиелита II типа (хлопковые крысы, белые мыши), Коксаки (новорожденные белые мыши, хомяки), ящура (морская свинка).

О классификации вирусов. Как уже сообщалось в общей части (см. стр. 39), общепринятой классификации вирусов пока нет. Подкомитет по вирусам Международного комитета по номенклатуре принял решение подразделять вирусы на следующие естественные группы: арбовирусы, миксовирусы, аденовирусы, паповавирусы (папиллома-полиома-вакуолизирующий вирус), поксивирусы, нитавирусы, энтеровирусы, реовирусы, риновирусы. В основу современной систематики, построенной на анатомии вирусов, положены следующие критерии: тип нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК), строение нуклеокапсида, размеры вирусов, наличие или отсутствие внешней оболочки, чувствительность к эфиру.

В настоящее время обсуждается проект классификации вирусов, предложенный С. Я. Гайдамович и В. М. Ждановым. Авторы предлагают царство *Vira* подразделить на два типа (класса): класс *Ivanovskya* и класс *Jenneria*.

Класс I содержит РНК, в него входит 5 порядков.

П о р я д о к 1. *Phytophaginales* (вирусы растений).

П о р я д о к 2. *Virotricales* (нанивирусы, пикорнавирусы). К ним относятся мелкие вирусы размером 17—25 м μ . Они не содержат липидов, нечувствительны к эфиру и хлористому магнию, состоят из нуклеокапсида

без наружной оболочки. Представителями этого порядка являются вирусы полиомиелита, ЕСНО, Коксаки, ящура, гепатитов, риновирусы.

П о р я д о к 3. Arthropodophilales (арбовирусы). Мелкие вирусы размером 25—45 мк; некоторые из них имеют величину 150—180 мк и палочковидную форму, чувствительны к эфиру и дезоксихолату. Большинство вирусов обладает гемагглютинирующими свойствами. У человека вызывают энцефалиты, геморрагические лихорадки и др. Заболевания передаются членистоногими, которые являются переносчиками и хозяевами.

П о р я д о к 4. Rousales (вирусы опухолей и лейкомий животных). Имеют сферическую форму, размеры их в пределах 60—80 мк. Чувствительны к эфиру, содержат липиды в оболочке. Вызывают опухоли и лейкомии у птиц и грызунов.

П о р я д о к 5. Pneumotropiales (миксовирусы). Крупные вирусы размером 80—200 мк, чувствительны к эфиру. Большинство вирусов этого порядка обладает гемагглютинирующими свойствами. У человека вызывают грипп, парагриппозные заболевания, корь.

Класс II содержит ДНК, он составляет 4 порядка.

П о р я д о к 1. Polyomales (вирус папова). Мелкие сферической формы образования размером 30—50 мк. Не содержат липидов, нечувствительны к эфиру. Представителями этого порядка являются вирусы полиомы, папилломы Шоупа, вакуолизирующий вирус обезьян SV40.

П о р я д о к 2. Adenovirales (аденовирусы). Размер их 70—90 мк, нечувствительны к эфиру. Большинство вирусов обладает гемагглютинирующими свойствами. Вызывают заболевания у млекопитающих и птиц.

П о р я д о к 3. Latentiales (нитавирусы). Крупные образования размером 120—160 мк, чувствительны к эфиру. Паразиты млекопитающих. У человека вызывают герпес, цитомегалию.

П о р я д о к 4. Strongyloplasmatales (вирус оспы). Крупные вирусы размером 300—400 мк. Имеются чувствительные и нечувствительные к эфиру виды. Многие из них обладают гемагглютинирующими свойствами, паразитируют в организме млекопитающих и птиц.

ВИРУСЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (МИКСОВИРУСЫ, АДЕНОВИРУСЫ, ПОКСВИРУСЫ)

ВИРУСЫ ГРИППА И ПАРАГРИППОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Вирусная этиология гриппа была установлена в 1933 г. У. Смитом, К. Эндрюсом и П. Лэддлоу, которые доказали, что фильтраты из смыва носоглотки больных гриппом в ранней стадии заболевания являются заразными.

Морфология. Вирусы имеют бобовидную или шаровидную форму (рис. 129), величина их 70—123 мк.

Вирус гриппа содержит РНК и фермент, разрушающий рецепторный аппарат слизистой оболочки дыхательных путей.

Культивирование. Вирус гриппа растет 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 два основных типа — А и В, 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 че-

ловека, перенесшего грипп А, активно обезвреживает, нейтрализует тип А, не действуя на тип В.

Вирус гриппа имеет два антигена: растворимый антиген, связанный с нуклеопротеидом вируса, и гемагглютинин, содержащийся в белковой оболочке вируса и обладающий свойствами фермента благодаря наличию муциназы. Растворимый антиген является общим для всех типов, гемагглютинины характеризуются специфичностью для каждого типа. Общий антиген лучше выявляется реакцией связывания комплемента, гемагглютинин — реакцией торможения гемагглютинации.

Штаммы вируса гриппа А2 по способности вступать в реакцию торможения гемагглютинации подразделяются на три варианта: 1) невидные штаммы, гемагглютинины которых нейтрализуются только иммунными сыворотками типа А2; 2) авидные штаммы, гемагглютинины которых нейтрализуются не только иммунными сыворотками типа А2, но также и сыворотками А и А1; 3) полиавидные штаммы, гемагглютинин которых нейтрализуется в реакции задержки гемагглютинации с иммунными сыворотками А, А1, А2, В.

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.

Доказано, что вирус гриппа за короткий срок меняет свою антигенную структуру. До 1945—1947 гг. не было вируса гриппа А1, он возник в результате изменчивости антигенных свойств вируса типа А после 1945 г. В 1957 г., как известно, пандемия гриппа, охватившая весь мир, была вызвана новой разновидностью вируса гриппа типа А — вирусом А2 (Азия 57).

Химические изменения в составе тела вируса касаются антигена гемагглютинина и не распространяются на так называемый растворимый 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.

Резистентность. В высушенном состоянии и при низких температурах вирус сохраняется довольно долго. Устойчив к действию глицерина, в котором не теряет своей активности в течение 3 месяцев. Вирус гриппа малоустойчив, при нагревании до 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 они 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.

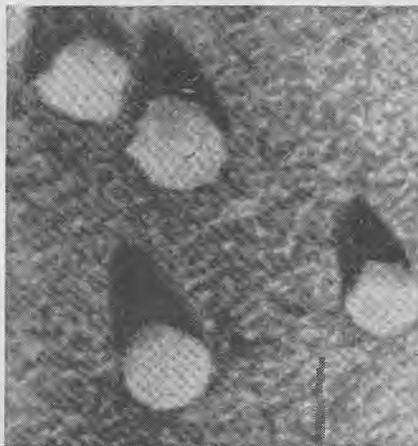


Рис. 129. Вирус гриппа.

Патогенез и заболевание у человека. 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 проникновения вторичной бактериальной флоры (стрептококков, пневмококков, бактерий инфлюэнцы и др.), вызывающей осложнения (бронхит, пневмония, плеврит, энцефалит, гриппозный менингит, воспаление среднего уха). Кроме того, грипп активизирует хронические заболевания (туберкулез) и значительно снижает иммунитет по отношению к целому ряду инфекций.

К группе миксовирусов принадлежат возбудители парагриппозных заболеваний, которые были выявлены в разных странах при поражениях респираторного тракта. Парагриппозные вирусы у взрослых вызывают заболевания, сходные по клиническому течению с гриппом и катарамми. У детей парагриппозный вирус (Сендай-вирус) тип 1 вызывает круп, фарингиты, бронхиолиты или пневмонии; тип 2 обуславливает ларинготрахеобронхиты или катаральные заболевания верхних дыхательных путей; парагриппозные типы 3, 4, М25 и др. выделены у детей, страдающих крупом, поражениями легких. Отмечено, что парагриппозные вирусы вызывают у человека самые разнообразные заболевания и довольно часто находятся в ассоциации с вирусом гриппа и аденовирусами. Дифференциальная диагностика гриппозных и парагриппозных заболеваний представляет большие трудности и производится главным образом на основании вирусологических исследований.

Заболевания респираторного тракта могут быть обусловлены также респираторно-синцитиальным вирусом (RS), который был вначале выделен от обезьян, а затем у детей с заболеваниями дыхательных путей. Название RS было дано в связи с тем, что при размножении вируса образуется синцитий клеток (сетчатая ткань, клетки которой связаны между собой протоплазматическими отростками). RS-вирус культивируется в перевиваемых клетках человека Chang, Hep-2, HeL a. Вирус имеет размеры 105—107 м μ , содержит РНК, чувствителен к эфиру и неустойчив к замораживанию. RS-вирус вызывает поражение нижних дыхательных путей, бронхиолиты, пневмонии. При изучении вируса на добровольцах было установлено, что инкубационный период продолжается 4—9 дней, длительность болезни 5½ дней. Титр антител в крови не оказывал влияния на результат заражения.

Иммунитет связан с наличием вирулицидных и вируснейтрализующих антител, а также с состоянием носоглотки. 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. Это свойство объясняется наличием у вируса гриппа фермента — гемагглютинина, специфичного для каждого типа. При обработке вируса специфической сывороткой гемагглютинин нейтрализуется антителами — антигемагглютинаинами.

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 агглютинироваться.

В связи с тем что реакция гемагглютинации с полоскательными смывами не обладает строго выраженной специфичностью, эта реакция в настоящее время почти не используется. Для обнаружения вируса гриппа в специальных лабораториях производят заражение носоглоточными смывами больных людей 11—12-дневные куриные эмбрионы. 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 трипсинизированных тканях из почек, сердца обезьян и др.

Эти ткани заражают полоскательными смывами больных людей; вирус обнаруживают после 2—3 дней инкубации путем постановки реакции адсорбции. Она заключается в следующем: в пробирку с тканью почек обезьян, в которых культивируют вирус гриппа, добавляют 0,2 мл 0,4% взвеси стерильных эритроцитов морской свинки или курицы в растворе поваренной соли. Пробирку оставляют при комнатной температуре в наклонном положении на 3—5 минут, затем ставят их на несколько минут во вращающийся барабан для удаления с клеточного монослоя неадсорбированных эритроцитов.

Клеточный слой просматривают в микроскоп под малым увеличением. Реакцию считают отрицательной, если эритроциты проплывают в поле зрения без заметной адсорбции на монослое или же адсорбируются одиночные эритроциты. При положительной реакции эритроциты адсорбируются на монослое с образованием скоплений (гроздь, розетки, цепи, ленты).

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.

Общедоступным и менее специфичным является метод риноцитоскопии, при помощи которого в отпечатках, полученных от больных из слизистой оболочки нижних носовых раковин, на узких отшлифованных стеклах в 60—90% случаев у больных гриппом обнаруживают скопление клеток цилиндрического эпителия, а также специфические внутриклеточные включения.

В качестве подсобного метода используют вирусоскопию мазков, обработанных серебром по Морозову. Недостатком этого способа является невозможность дифференциации вируса гриппа от вирусов других заболеваний.

Лечение. Для терапии и профилактики применяются сухие или жидкие сыворотки, которые вводят в верхние дыхательные пути посредством ингаляции или распыления.

Сыворотки изготовляют 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. Профилактика осложнений достигается применением антибиотиков (пенициллин, хлортетрациклин и др.) в сочетании с сульфаниламидными препаратами. Весьма перспективным в лечении больных гриппом является интерферон.

Профилактика. Грипп передается воздушно-капельным путем. Источник 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. 151).

Предупреждение гриппа осуществляют путем изоляции больных, систематического проветривания помещений и уборки их влажным способом (раствором хлорамина), закаливанием организма физкультурой и спортом.

Для иммунизации людей против гриппа используют вакцину, которую готовят из разных штаммов определенных типов вируса гриппа. 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.

В настоящее время выпускают сухие противогриппозные вакцины (моновакцина, состоящая из одного типа вируса, и поливакцина, включающая два или три типа вируса). Однако трудности изготовления противогриппозной вакцины не преодолены в связи с весьма быстрой изменчивостью антигенной структуры вируса гриппа.

ВИРУС ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА

Возбудитель открыт К. Джонсоном и Э. Гудпасчуром в 1934 г.

Морфология. Вирусы в электронном микроскопе имеют куполообразную плоскую удлиненную неправильную форму. Размеры их 150—233 м μ . Хорошо окрашиваются по Морозову.

Культивирование. Вирус размножается в развивающихся куриных эмбрионах. Свежевыделенные штаммы вируса хорошо растут 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. Его можно обнаружить в жидкостях куриного эмбриона. Растворимый антиген значительно меньше размером, не обладает инфекционными свойствами, не адсорбируется на эритроцитах, не вызывает их агглютинации, содержится преимущественно в оболочках куриного эмбриона.

Вирус эпидемического паротита обладает гемагглютинирующими и гемолизирующими свойствами в отношении эритроцитов человека, барана, курицы и др. Гемагглютинины и гемолизины вируса эпидемического паротита нейтрализуются специфическими антителами, а также неспецифическими ингибиторами, 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 лизола, 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 некоторым 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, подъязычных и подчелюстных желез. Заболевают главным образом дети. Паротит (свинка) — очень контагиозная болезнь. В тяжелых случаях наступает вирусемия. При эпидемическом паротите, кроме поражения слюнных желез, вирус проникает в другие органы и вызывает орхиты и менингиты. В качестве осложнений могут развиваться 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 гемагглютинации.

Лабораторная диагностика осуществляется с помощью серологических методов исследования: реакции связывания комплемента и реакции торможения гемагглютинации. 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. Контактировавших 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. Смородинцевым и Н. С. Клячко. Живую вакцину изготовляют из штаммов вируса эпидемического паротита, утративших 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. Размеры возбудителя 90—100 мμ, содержит РНК.

Культивирование. Вирус выращивают на различных тканях, на однослойных культурах почечного эпителия человека, обезьяны, собаки; на культуре клеток амниона человека получен цитопатогенный эффект.

Антигенная структура и классификация. Среди штаммов вируса кори разнообразней и типов не обнаружено. Получены вакцинные 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 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 высыпания. Общая продолжительность заразного периода равняется 8—10 суткам. 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, снижается общий и местный иммунитет. Вследствие изменения иммунологической реактивности при кори довольно часто возникают самые разнообразные осложнения, вызываемые как вирусом кори, так и вторичной бактериальной флорой. Вирус проникает через 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. Так, например, в течение 49 лет кори не было на Колыме. В 1901 г. она была туда завезена и ею переболело все население, причем умерло около 7%. В 1875 г. эпидемия кори была на островах Фиджи: заболело 150 000 и умерло 40 000 человек. Многократно корь заносили на Фарерские острова (1781, 1846, 1862, 1875). В 1951 г. была зарегистрирована эпидемия кори в Южной Гренландии и в 1952 г. в Северной Канаде. Все эти факты говорят о чрезвычайно высокой контагиозности кори в любом возрасте. У детей, которым с профилактической целью вводилась противокоревая сыворотка или гамма-глобулин, корь протекает в легкой (митигированной) форме.

Иммунитет. Перенесение кори сопровождается стойким и длительным иммунитетом гуморального характера. 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. Лабораторная методика исследований пока широкого применения не нашла. В. И. Иоффе предложена реакция связывания комплемента. П. Г. Сергиевым с сотрудниками испытана реакция агглютинации бактерий, нагруженных вирусом.

Лечение. Специфического лечения нет. При осложнениях назначают антибиотики (пенициллин, хлортетрациклин, стрептомицин).

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 противокоревой сыворотки, подлежат изоляции сроком на 17 дней, дети, получившие противокоревую сыворотку или гамма-глобулин, на 21 день. Если больной не был изолирован, то разобщение с ним контактировавших здоровых детей удлиняется на 5 дней.

Помещение, где находился больной корью, проветривают и содержат в должном санитарно-гигиеническом состоянии.

Специфическая серопротекция путем введения сыворотки реконвалесцентов была предложена в 1916 г. Ш. Николлем и Э. Консейем. В 1919 г. Р. Дегквиз вместо сыворотки

реконвалесцентом рекомендовал вводить 30—60 мл сыворотки здоровых лиц, ранее перенесших корь. Советские ученые П. Ф. Беликов, С. О. Дулицкий, Ю. А. Финкельштейн предложили метод получения противокоревой сыворотки из плацентарной крови. В некоторых случаях серопрофилактика может быть осуществлена введением 100—120 мл крови здоровых родителей или других взрослых людей.

В настоящее время для серопрофилактики кори 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 и США производятся интенсивные исследования по изучению вакцины против кори. Противокоревая живая вакцина Смородинцева с хорошим результатом проходит испытание в широком масштабе. Ее вводят подкожно, однократно. В целях снижения ее реактогенности одновременно вводят гамма-глобулин.

АДЕНОВИРУСЫ

Группа вирусов, находящихся в латентном состоянии у большинства людей, была открыта в 1953 г. У. Роу с сотрудниками. Эти вирусы характеризуются цитопатогенным действием в отношении клеток тканей аденоидов и миндалин, в связи с чем и были названы аденовирусами (аденсфарингоконъюнктивальные вирусы). Размеры вирусов 70—90 м μ , содержат ДНК.

Культивирование. Аденовирусы развиваются в клетках тканей человека, обезьян и других животных. Наиболее чувствительными являются клетки HeLa, на которых сравнительно лучше выявляется цитопатогенное действие. Аденовирусы характеризуются неодинаковыми изменениями, вызываемыми в культурах тканей. Вначале образуются конгломераты клеток, которые становятся округленными и их легко снять со стекла. Эти изменения вызываются токсиноподобными факторами, содержащимися в вирусном материале. После удаления их жизнеспособность клеток восстанавливается. Затем развивается дегенерация клеток, обуславливаемая вирусом, и этот процесс является необратимым.

Аденовирусы непатогенны для экспериментальных животных, не развиваются на оболочках куриных эмбрионов.

Резистентность. Аденовирусы легко переносят трехкратное замораживание и оттаивание; от действия температуры 56° погибают в течение 30 минут, нечувствительны к эфиру.

Антигенная структура. У аденовирусов имеется два антигена: групповой и типоспецифический. Известно 18 типов, выделенных у людей, и 5 типов — от обезьян. Из миндалин и аденоидов выделяются 1-й, 2-й и 5-й типы, которые сравнительно редко обуславливают респираторное заболевание. Наиболее часто инфекционный процесс вызывается 3-м, 4-м, 7-м и 8-м типами. 8-й тип является возбудителем главным образом эпидемического кератоконъюнктивита.

Патогенез и заболевания у человека. Аденовирусы вызывают контагиозный ринит, острые катары верхних дыхательных путей, пленчатые конъюнктивиты, гриппоподобные заболевания, тонзиллиты, фарингиты, бронхиты, атипичные пневмонии, фаринго-конъюнктивальную лихорадку и др.

Наибольший интерес представляют пленчатые конъюнктивиты, которые начинаются остро и характеризуются длительной лихорадкой, выраженными катаральными явлениями со стороны дыхательных путей и образованием пленок на конъюнктиве глаз. Их довольно часто по ошибке принимают за дифтерию глаза.

Иммунитет. Перенесение болезни сопровождается выработкой специфического иммунитета.

Лабораторная диагностика. Распознавание вирусных заболеваний по клиническим признакам чрезвычайно затруднено, так как они имеют очень много общего с целым рядом других болезней вирусной и бактериальной природы. Дифференциация аденовирусов с вирусами гриппа, герпеса, полиомиелита производится лабораторным путем. Аденовирусы вызывают дегенерацию культур клеток HeLa и замедленную дегенерацию фибробластов эмбриональной ткани человека с образованием внутриядерных включений. При аденовирусных заболеваниях происходит нарастание титров комплемент-связывающих антител.

Лечение и профилактика. В отношении заболеваний, вызванных аденовирусами, эти вопросы находятся в стадии изучения. Антибиотики и сульфаниламидные препараты не дают эффекта, их назначение имеет целью предупредить развитие вторичной инфекции, вызываемой бактериями. В США применяют иммунизацию людей вакциной, полученной из вируса, обработанного формалином.

ВИРУС НАТУРАЛЬНОЙ ОСПЫ

Оспа была известна за 3000 лет до н. э. в Египте. Следы ее были найдены Руффертом на коже одной египетской мумии. В Китае и Индии оспой болели с незапамятных времен. Из сочинений древних китайских врачей видно, что оспа была занесена в Аравию. В VI веке она проникла в Европу (Францию, Италию). В IX веке арабский врач Разес (850—923) и выдающийся ученый Средней Азии Авиценна установили заразный характер оспы.

Во времена Крестовых походов (XI—XIII века) оспа стала распространяться на большие территории и принимать эпидемический характер. В 1507 г. она была завезена испанцами в Америку. Широкое распространение получила эта болезнь в XVII и XVIII веках. В XVIII веке от натуральной оспы погибло более 60 млн. человек.

В России оспа наблюдалась с 1427 г., в XVI веке она была широко распространена по всей стране. Тяжелейшие эпидемии натуральной оспы были в Сибири, куда она была занесена в 1610 г.; тогда от оспы погибло более половины всего населения Сибири. Велика была смертность от этой инфекции вплоть до Великой Октябрьской социалистической революции. В дореволюционный период в России ежегодно заболевало 100 000—150 000 человек и около 20 000 умирало.

Морфология. В 1892 г. Г. Гварниери получил на гистологических срезах роговицы кролика, зараженного за 2—3 суток вирусом оспы, внутриклеточные включения величиной от 1—4 до 10 μ , имеющие шаровидную или серповидную форму (рис. 130).

В 1906 г. Э. Пашен обнаружил в содержимом оспенных пузырьков вирусные корпускулы размером 125—180 $m\mu$, (рис. 131). В электронном микроскопе они имеют форму кубов (кирпичей) со сглаженными краями величиной 227—305 $m\mu$.

В 1926 г. М. А. Морозов разработал метод окраски вируса оспы, который применяют теперь во всех странах. Вирус содержит ДНК.

Культивирование. Вирус натуральной оспы можно выделить в любой период развития болезни и даже во время выздоровления. Объектами для исследования служат кровь (сыворотка, лейкоциты, кожные поражения, содержимое везикул, пустул). Взятый материал разводят раствором поваренной соли, обрабатывают пенициллином и стрептомицином и в объеме 0,2 мл вводят в хорионаллантоисную оболочку не менее пяти развивающихся куриных эмбрионов и в пробирки с культурами ткани. Оставшийся материал засевают на кровяной агар для выявления патогенной микрофлоры.

Куриные эмбрионы, зараженные патологическим материалом, инкубируются при 35—36° в течение 3—4 суток с ежедневным осмотром и отбором погибших зародышей. В качестве культур тканей используют штаммы HeLa, Нер-2, СОЦ, на которых можно получить размножение вируса и цитопатогенное действие.

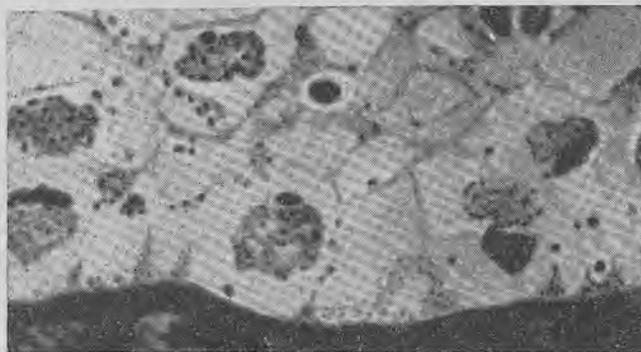


Рис. 130. Тельца Гварниери.

Антигенная структура и классификация. Вирус натуральной оспы не имеет разновидностей или вариантов. По морфологическим, культуральным и иммуногенным свойствам он идентичен вирусу вакцины (см. рис. 127, 7), с которым дает перекрестный иммунитет. На этом принципе построена современная методика вакцинаций людей против натуральной оспы вирусом коровьей оспы.

Резистентность. Вирус 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 100° погибает моментально, при 60° — в течение 1 часа, от марганцовокислого калия — через 70 минут, быстро теряет свою вирулентность при комнатной температуре.

Патогенность для животных. Большинство животных легко заражается вирусом оспы (коровы, тельки, кролики, морские свинки, птицы). 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, чихании, через пылевые частицы и предметы (одежда, белье, посуда).

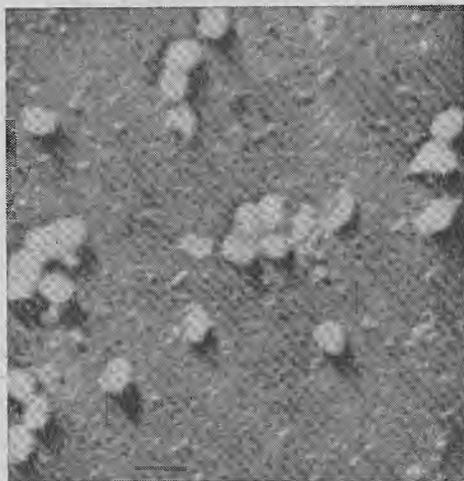


Рис. 131. Вирус натуральной оспы (в электронном микроскопе).

Патогенез натуральной оспы изучен недостаточно. Известно, что во время болезни в крови находится вирус, который обладает резко выраженными дерматотропными 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 сыпи, образованием пустул и рубцов на коже.

После продромального периода и падения температуры появляется истинная сыпь на лице, туловище и конечностях, вначале имевшая папулезный характер, 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.

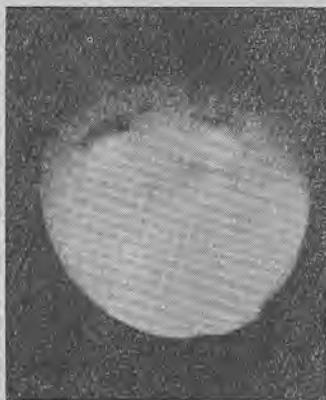


Рис. 132. Феномен Пауля.

В стадии нагноения происходит повышение температуры, общее состояние больного значительно ухудшается, сознание становится затемненным, появляются сильные боли в результате 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 в виде изолированных элементов и со сливной 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, а чаще совсем отсутствует.

Иммунитет. Перенесение оспы оставляет прочный иммунитет. Повторные заболевания крайне редки. У переболевших и вакцинированных в крови можно обнаружить агглютинины, комплементсвязывающие и вируснейтрализующие тела, а также преципитины и лизины.

Лабораторная диагностика заключается в: 1) обнаружении телец Пашена в содержимом везикул и пустул больного методом вирусоскопии с обработкой мазков по Морозову; 2) заражении кролика в роговицу глаза содержимым везикулы больного оспой (воспроизведение феномена Пауля) (рис. 132). Через 1—2 суток у кролика развивается язвенный кератит. Энуклеированный глаз погружают в сулемовый раствор спирта; на поверхности роговицы видны приподнятые беловатого цвета узелки с центральным углублением. В срезах роговицы находят тельца Гварниери; 3) выделения вируса на хорионаллантоисной оболочке куриного эмбриона и в культуре тканей; 4) постановке реакции связывания комплемента и реакции торможения гемагглютинации.

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 появляется почти одновременно на лице, волосистой части головы,

туловище и конечностях; при натуральной оспе смена элементов сыпи происходит последовательно (папулы, везикулы, пустулы, подсыхание), при ветряной оспе отмечают полиморфизм элементов сыпи, и высыпание происходит не одновременно; реакции связывания комплемента, нарастания титра антител и торможения гемагглютинации характеризуются выраженной специфичностью.

Лечение. Кроме симптоматических и патогенетических средств, в настоящее время для лечения больных применяют специфический гамма-глобулин, получаемый путем иммунизации овец вирусом вакцины. При развитии вторичной инфекции назначают антибиотики (пенициллин, хлоромицетин, стрептомицин); положительный результат получают от применения оксиклортетрациклина.

Профилактика. К общим мероприятиям относятся своевременная диагностика, госпитализация больных оспой и дезинфекция в очаге.

Прививки. Оспопрививание 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 оспопрививания 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 английских деревень, доивших коров, больных коровьей оспой, образуются на руках оспенные пузырьки, которые через несколько дней нагнаиваются, подсыхают и рубцуются. Лица, перенесшие коровью оспу, не заболели натуральной оспой или переносили ее в легкой форме. Э. Дженнер изучал этот вопрос в течение $\frac{1}{4}$ века. Он накопил большой материал, провел многочисленные наблюдения, а 14 мая 1796 г. состоялся публичный опыт. Э. Дженнер взял содержимое пустулы на руке крестьянки Сары Нельмс, пораженной коровьей оспой, и привил на руку восьмилетнему мальчику Джемсу Фиппсу. Через $1\frac{1}{2}$ месяца он ввел привитому мальчику содержимое пустулы больного натуральной оспой. Мальчик не заболел. Через несколько месяцев он был заражен вторично и через 5 лет ему снова был введен заразный материал от больного оспой. Мальчик также оказался невосприимчивым.

В 1801 г. доктор Е. О. Мухин первым в России произвел прививку по Дженнеру ребенку из детского приюта Антону Петрову. В честь этой первой в стране прививки ребенка называли 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 она 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.

Оспенная вакцина представляет собой естественный вирус оспы коров, 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 лапина (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 лапины. На 5—6-й день на поверхности кожи образуются везикулы, которые соскабливают; материал, содержащий вирус, собирают специальной ложечкой в стеклянную банку с глицерином, выдерживают в течение нескольких дней при комнатной температуре, а затем помещают в ледник при 2—5° на 2—3 недели для обезвреживания посторонней микрофлоры. Соскоб тщательно измельчают, определяют прививочную дозу, проверяют на безвредность и выпускают для использования. В настоящее время вырабатывают только сухую оспенную вакцину, которую сохраняют в течение года. Вакцину применяют наочно.

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 оспопрививании в нашей стране.

Вакцинацию населения в СССР производят с 3 месяцев жизни ребенка, ревакцинации — в возрасте 4—8—12—18 лет. Ревакцинацию в дальнейшем делают через каждые 5 лет.

Лицам, находившимся в контакте с больным оспой, вводят противооспенный иммунный гамма-глобулин. Специфический гамма-глобулин назначают для лечения и предупреждения поствакцинальных осложнений. В разработке методов оспопрививания большая заслуга принадлежит Н. Ф. Гамалее и М. А. Морозову.

В СССР с 1928 г. оспа стала sporadической, в 1936 г. эта болезнь ликвидирована, в то время как в капиталистических и особенно колониальных странах она до настоящего времени широко распространена. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, за 11 лет (1951—1961) было зарегистрировано 2 217 647 больных оспой.

ВИРУС ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ

Возбудитель болезни был открыт Арагао в 1911 г. и Э. Пашеном в 1917 г.

Морфология. Вирус сферической неправильной формы, размеры его 150—200 м μ , содержит ДНК, образует внутриядерные включения в эпителиальных клетках, выявляется окраской по Морозову.

Культивирование. Вирус ветряной оспы хорошо развивается на клеточках человеческой кожи, пересаженной на хориоаллантоисную оболочку куриного эмбриона. При исследовании в эпителиальных клетках человеческой кожи обнаруживаются внутриядерные включения. Вирус можно также успешно выращивать в культурах тканей почек и амниона человека.

Антигенная структура и классификация. Вирус ветряной оспы очень близок к вирусу опоясывающего лишая, вызывает положительную реакцию связывания комплемента с сывороткой больных этой инфекцией. С вирусом натуральной оспы не имеет общих признаков и иммунологически различен.

Резистентность. Вирус в течение месяца сохраняется жизнеспособным в глицерине; во внешней среде неустойчив и быстро погибает. Поэтому дезинфекцию при этом заболевании не производят.

Патогенность для животных. В естественных условиях восприимчивым является только человек. Животные ветряной оспой не болеют. Лабораторные животные к вирусу ветряной оспы невосприимчивы.

Патогенез и заболевание у человека. Источником болезни является больной человек. Возбудитель передается воздушно-капельным путем. Больной человек становится заразительным с последних дней инкубации и до отпадения корок. Вследствие высокой чувствительности вируса к действию факторов внешней среды заражение происходит только 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.

После инкубационного периода продолжительностью 2—3 недели у больных развивается повышение температуры, 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 харак-

терно появление во рту и зеве пузырьков, затем 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 ветряная оспа протекает тяжелее. Неосложненные случаи ветряной оспы обычно заканчиваются выздоровлением, в некоторых случаях смертельный исход наступает от вторичной инфекции.

Иммунитет. После перенесения болезни невосприимчивость развивается довольно быстро и сохраняется в течение всей жизни. Повторные заболевания крайне редки. В крови реконвалесцентов можно обнаружить комплемент-связывающие антитела и агглютинины против вируса ветряной оспы.

Лабораторная диагностика. Распознавание ветряной оспы обычно производят на основании клинической картины и эпидемиологических данных. Из лабораторных методов используют вирусоскопию мазков из везикулы обнаружение внутриядерных включений при исследовании гистологических препаратов. Идентификацию выделенного вируса осуществляют путем постановки реакции связывания комплемента и реакции нейтрализации в тканевых культурах. При дифференциации с натуральной оспой учитывают величину вируса и форму, патогенность для кроликов. Вирус ветряной оспы не вызывает поражения роговицы глаза кролика.

Лечение и профилактика. Специфического лечения нет. Для предотвращения вторичной инфекции назначают антибиотики. Участки с сыпью смазывают 1% спиртовым раствором бриллиантового зеленого или 10% раствором марганцовокислого калия. Госпитализацию не проводят. Больных оставляют на дому до отпадения корок. Контактировавшим детям в лечебных учреждениях вводят гамма-глобулин или сыворотку взрослых, а контактировавших, но не болевших ветряной оспой детей, в течение 3 недель не допускают в детские учреждения.

ВИРУС ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

Вирус был выделен Э. Гудпаспасчуром и К. Андерсеном в 1944 г.

В электронном микроскопе вирус имеет форму, сходную с вирусом ветряной оспы. Эти вирусы довольно трудно дифференцировать по морфологическим признакам и размерам.

Вирус выращивают в культуре ткани на хорионаллантоисе куриного зародыша. В пораженных клетках кожи обнаруживают внутриядерные включения. В культурах эмбриональной ткани человека отмечают цитопатогенные изменения и внутриядерные включения, которые идентичны таковым при ветряной оспе.

По антигенной структуре вирусы опоясывающего лишая и ветряной оспы весьма сходны, дают перекрестную агглютинацию, а также перекрестный иммунитет. Известны случаи, когда дети заболевают ветряной оспой в семьях, где были заболевания опоясывающим лишаем среди взрослых. Однако перекрестный иммунитет не всегда имеет место. В ряде случаев лица, перенесшие ветряную оспу, заболевают опоясывающим лишаем. Некоторые авторы рассматривают опоясывающий лишай как ветряную оспу в более позднем возрасте.

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.

Заболевание характеризуется высыпанием пузырьков на ограниченной поверхности кожи, чаще по ходу межреберных нервов, которое сопровождается жжением, зудом и невралгическими болями, иногда повышением температуры. Пузырьки наполнены прозрачной жидкостью. Высыпания полиморфные. В ряде случаев сыпь сливается и напоминает сплошную ленту (отсюда и название — опоясывающий лишай).

Клиническая картина многообразна как по характеру высыпаний, так и по генерализации процесса. Весьма тяжелым является осложнение, которое сопровождается поражением глаз (ирит, язвенный кератит, отслойка сетчатки, геморрагический выпот в переднюю камеру глаза.) Кроме того, бывают поражены спинномозговые узлы, задние рога и паравертебральные симпатические ганглии; в спинномозговой жидкости обнаруживают лимфоцитоз, повышение содержания альбуминов, отмечают повышенное давление. Возникновению опоясывающего лишая благоприятствуют такие заболевания, как плевриты, пневмонии, цереброспинальный менингит, туберкулез, а также интоксикации, травмы, переохлаждение и другие факторы.

Опоясывающий лишай встречается в любом возрасте, однако дети до 10 лет болеют редко.

После перенесения болезни развивается прочный и длительный иммунитет; повторные заболевания и рецидивы редки. В крови реконвалесцентов можно обнаружить комплементсвязывающие антитела и агглютинины.

Диагностируют опоясывающий лишай по клиническим признакам. Из лабораторных методов применяют вирусоскопию содержимого пузырьков.

Лечение симптоматическое. Пораженные участки смазывают спиртовым раствором бриллиантового зеленого. Для устранения болей назначают пирамидон, фенацетин, антипирин, пантопон, морфин, новокаиновую блокаду или ионтофорез новокаина. В целях предотвращения вторичной инфекции рекомендуют антибиотики тетрациклинового ряда, пенициллин.

Профилактику осуществляют путем изоляции больных ветряной оспой и опоясывающим лишаем и соблюдения карантинных режимов.

ВИРУСЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ КИШЕЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ (ЭНТЕРОВИРУСЫ)

Эта группа включает более 60 типов мелких вирусов, имеющих размеры не более 25—30 м μ . Антигенная структура их очень проста: они состоят из нуклеопротеидов, содержат РНК, не имеют липидов, устойчивы к эфиру. Ферменты у них мало изучены. Передача от зараженного хозяина совершается без посредства кровососущих членистоногих.

ВИРУС ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПОЛИОМИЕЛИТА

Несмотря на то, что полиомиелит относится к весьма древним инфекционным заболеваниям, инфекционная природа его была установлена только в 1905 г. О. Викманом, изучавшим эпидемию полиомиелита в Швеции.

В 1908—1909 гг. К. Ландштейнер и Э. Поппер доказали вирусную этиологию полиомиелита. Они вызвали у обезьян лихорадочное заболевание путем введения имульсии спинного мозга больного полиомиелитом человека. У обезьян были воспроизведены типичные явления полиомиелита с вялыми параличами. В 1949 г. Дж. Эндерс получил вирус в культуре ткани.

Морфология. Вирусы (рис. 133) имеют размеры 8—12 (28—50) м μ , образуют внутриядерные включения. Их химический состав весьма прост (рибонуклеиновая кислота, заключенная в белковую защитную оболочку). 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 размножается на среде, состоящей из раствора Тирода, 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 μ , окрашивающиеся по Романовскому — Гимзе в голубой или фиолетовый цвет. Вирус проходит через бактериальные фильтры и коллоидные мембраны с диаметром пор 35 μ .

Антигенная структура. Имеется три 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 (хлопковых крыс, белых и серых мышей, полевок, хомяков 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.

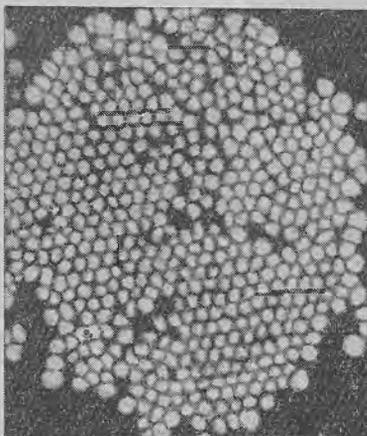


Рис. 133. Вирус полиомиелита.

В период эпидемических вспышек чаще всего выделяют I тип (65—95%), на II и III типы приходится 5—35%.

В 1952—1959 гг. были выделены вирусы, имеющие сходство с вирусом полиомиелита и Коксаки. Паралитические формы наиболее часто вызывают вирус I типа. В организме человека и животных он обуславливает выработку вируснейтрализующих и комплементсвязывающих антител.

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 холоду — более 6 месяцев, в сточных водах — несколько месяцев. Устойчив к воздействию 0,5—1% растворов фенола, в течение нескольких недель сохраняется при pH 3,8—8,5.

Вирус полиомиелита очень чувствителен к растворам хлорной извести, хлорамина, формалина, марганцовокислого калия, перекиси водорода. Кипячение убивает вирус мгновенно.

Патогенность для животных. Близкие к вирусам полиомиелита, ЕСНО и РОЭ оказались энтеральные вирусы обезьян (вирусы ЭСМО), крупного рогатого скота (вирусы ЭСВО), свиней (ЕССО) и других животных, однако их связь с вирусом полиомиелита не установлена. Штаммы I и III типов можно легко привить при экспериментальном заражении обезьянам шимпанзе и макакам 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 перед-

них 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 3—10 дней после начала болезни. По клиническому течению полиомиелит подразделяют на три формы: абортивную, непаралитическую и паралитическую.

Иммунитет после перенесения болезни вырабатывается очень стойкий. Повторные заболевания не описаны. Невосприимчивость связывается с наличием антител в крови, способных нейтрализовать вирус.

Лабораторная диагностика осуществляется постановкой реакции нейтрализации и связывания комплемента. Хороший результат получен при применении метода культуры тканей. Вирус полиомиелита выращивают в культурах из эмбрионов человека и клеток HeLa. Более эффективным оказался метод однослойных культур тестикулярных 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 комплемент-связывающие 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. Специфическое лечение отсутствует. Рекомендуют раннее введение гамма-глобулина, переливание крови, широкое применение витаминов С, В₁₂, аминокислот (лейцин, глютаминовая 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.

Абортивные, стертые и бессимптомные формы полиомиелита особенно часто встречаются в окружении больного 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 заболевания можно наблюдать и у детей старшего возраста, а также среди взрослых.

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, благодаря применению которой заболеваемость полиомиелитом резко снизилась. С помощью иммунизации живой вакциной успешно решается задача полной ликвидации заболеваний полиомиелитом.

Убитая 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 конфеты-драже, в которых содержится вирус полиомиелита определенного типа. Вводят 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. Долдорфом и Г. Сиклсом в местечке Коксаки (штат Нью-Йорк) среди детей, страдающих параличами и другими заболеваниями, напоминающими полиомиелит. Вирус, выделенный у 2 больных детей, оказался патогенным для новорожденных мышей, у которых он вызывал смертельное заболевание с параличами и деструктивными поражениями поперечнополосатых мышц. После 1948 г. вирусы Коксаки были обнаружены во многих странах мира. Вирусы ЕСНО (Enteric cytopathogenen human orphans) открыли Дж. Мельник, Дж. Эндерс и др.

Морфология. Размеры вирусов очень малы — 15—23 (25—35) мк. Они проходят через бактериальные фильтры.

Культивирование. Вирусы выращивают в культурах тканей (клетки почек обезьян и человека, фибробласты эмбриона человека). Вирусы ЕСНО в большинстве своем непатогенны для новорожденных мышей.

Антигенная структура. Имеется 30 различных в иммунологическом отношении типов вируса Коксаки, наличие которых было установлено в опытах перекрестной нейтрализации антителами и в реакции связывания комплекта.

Вирусы Коксаки подразделяют на две подгруппы: А (24 типа) и В (6 типов). Вирусы Коксаки обладают иммуногенной способностью. Имеются разноречивые данные в отношении интерференции вирусов Коксаки с вирусами полиомиелита. Вероятно, что 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 состоя-

нии при -70° , в глицерине, 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. От действия температуры $50-55^{\circ}$ вирусы погибают через 30 минут. На них не действуют антибиотики, они устойчивы к действию 70° 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 энтеритами и, вероятно, являясь в ряде случаев источником заражения людей.

Патогенез и заболевания у человека. Клиническая картина вариабильна. Имеется несколько клинических форм болезни (табл. 32).

Таблица 32

Заболевания, вызываемые энтеровирусами

Вирус	Название заболевания
Полиомиелита	Полиомиелит, асептический менингит, недифференцированные лихорадочные заболевания
Коксаки подгруппы А (24 типа)	Герпангина (типы 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10). Лихорадочные заболевания, сопровождающиеся петехиальной и везикулярной сыпью, стоматитом (типы 9, 16) Асептический менингит (типы 4, 7, 9, 23) эпидемической формы Респираторные заболевания (тип 21) Паралитические формы, подобные полиомиелиту (типы 4, 7, 9, 23)
Коксаки подгруппы В (6 типов)	Перикардит (тип 1) Плевродиния (борнхольмская болезнь) (типы 1, 3, 5) Асептический миокардит детей (типы 3, 4) Асептический менингит (все 6 типов) Везикулярный фарингит (типы 2, 6) Лихорадочные заболевания с экзантемой (типы 1, 3, 5) Паралитические заболевания, сходные с полиомиелитом (типы 3, 4, 5)
ЕСНО (28 типов)	Гепатит беременных (тип 5) Синдром Паркинсона (тип 2) Энцефалит (тип 3) Асептический менингит (17 типов) Респираторные инфекции (типы 8, 11, 20, 22, 25, 28) Энтеровирусная диарея (типы 6, 14, 18 и др.) Церебральная атаксия (тип 9) Паралитические заболевания, сходные с полиомиелитом (типы 2, 4, 9, 11, 13, 16) Лихорадочные заболевания, сопровождающиеся сыпью (типы 9, 16)

Асептический серозный менингит. Болезнь протекает с повышением температуры, недомоганием, сильной головной болью, тошнотой и болями в животе. В дальнейшем развивается ригидность затылочных мышц, через 1—2 дня появляется рвота, поднимается температура (40° 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 на 1 мм^3 , иногда до 600—800. Заболевание продолжается 1—3 недели.

Плевродиния (борнхольмская болезнь). Сопровождается лихорадкой, повышением температуры 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 локализуются в животе, иногда бывают в туловище или конечностях. У некоторых больных отмечается ригидность шеи или спины. По длительности лихорадки это заболевание сходно с асептическим менингитом.

Герпангина. Болезнь характеризуется внезапным началом, повышением температуры до $40,5^{\circ}$ продолжительностью 1—4 дня, потерей аппетита и затруднениями глотания. Большинство больных жалуется на боль в горле, у 25% больных отмечена рвота и боль в животе. Глотка гиперемирована и покрыта четко отграниченными папулами, локализованными на передних складках зева, реже — на нёбе, 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 везикулезные 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 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 целый ряд других заболеваний: недифтерийный круп, гриппоподобные и полиомиелитоподобные заболевания.

Трехдневная лихорадка. Начинается повышением температуры до $38—39^{\circ}$, сопровождается болями в горле, животе, эпигастральной области, гиперемией лица, зева, инъекциями склер и конъюнктивы.

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 энтеровирусов. 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 заражают 2-дневных хлопковых крыс или мышей, у которых развиваются характерные изменения в скелетной мускулатуре, очаговые изменения в головном мозгу, мышцах и других органах.

Вирус выделяют из испражнений и смывов из носоглотки больных. Он очень патогенен для новорожденных мышей и хомячков, у которых развивается типичная картина экспериментальной болезни, характеризующейся слабостью и параличами одной или нескольких конечностей и шеи. Смерть наступает в течение 24 часов после заражения. Кроме того, диагноз устанавливают при помощи реакции нейтрализации вируса и по нарастанию титра

антител у реконвалесцентов сравнительно с началом заболевания. При заражении новорожденных мышей вирусы подгруппы А поражают поперечнополосатые мышцы, вызывая распространенный миозит, вирусы подгруппы В вызывают у мышей параличи и патологические изменения внутренних органов.

Дифференциация заболеваний, вызванных вирусами Коксаки, с полиомиелитом имеет большое практическое значение, так как в ряде случаев возникновение 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. Проводят общесанитарные мероприятия, 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.

За последнее десятилетие было открыто много других вирусов, выделенных из кишечника человека, особенно детей, у которых они вызывали различные клинические симптомы. Вирусы были обнаружены у совершенно здоровых людей и некоторые типы — у животных. Среди энтеровирусов дифференцировано 3 типа реовирусов (респираторно-энтеральные вирусы), которые по величине находятся в пределах 60—90 м μ , устойчивы к эфиру и нагреванию при 56°, содержат РНК, образуют цитоплазматические включения.

Характерной особенностью энтеровирусов является то, что они не обладают строго выраженной специфичностью. Различные типы вирусов могут вызывать одни и те же заболевания, также 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 салмонеллами. Несмотря на широкое распространение вирусов энтеритов заболевания, вызываемые ими, возникают при определенных неблагоприятных условиях (перегревание, инфицирование бактериальной микрофлорой и др.).

Риновирусы. Вирусная природа заразного насморка (контагиозного ринита, common cold) была известна более 50 лет тому 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. Их выращивают при пониженной температуре (32—33°) и повышенной аэрации (во вращающихся пробирках) при рН 6,8—7,2. Известны штаммы Н и М. Штаммы Н размножаются только в культуре почек человека, штаммы М — в культуре ткани почек обезьян. По размерам, устойчивости к эфиру, отсутствию патогенности для мышей-сосунков и других животных риновирусы имеют сходство с энтеровирусами, по механизмам передачи — с вирусами верхних дыхательных путей. У человека риновирусы локализируются в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, из кишечника их не выделяли. Люди с низким содержанием антител в крови восприимчивы к заражению; лица, имеющие высокие титры антител, устойчивы к инфицированию риновирусами.

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 8—32 мк, он образует эозинофильные внутриклеточные включения.

Культивирование. Вирус выращивают в курином эмбрионе с добавлением ткани эпителия языка крупного рогатого скота. Он довольно интенсивно размножается в мозговой ткани 7—10-дневных мышей.

Антигенная структура. Возбудитель ящура серологически неоднороден. Известно три типа — О, А, С.

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 оболочки 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 оболочек рта и кожи.

Лабораторная диагностика. Для выявления ящура заражают морских свинок в кожу подошвы. На протяжении от 1 до 4 суток у них повышается температура, появляется пузырчатая сыпь на подошве зараженной конечности и слизистой оболочке рта.

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 ящурных реконвалесцентов или специфической иммунной сыворотки сравнительно быстро приводит к выздоровлению.

Профилактика обеспечивается путем соблюдения санитарно-гигиенических правил (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.

ВИРУС ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Исследованиями Г. Финдли, Ф. Мак-Калуум и др. в 1942—1944 гг. была подтверждена инфекционная природа «катаральной желтухи», описанной в 1888 г. русским клиницистом С. П. Боткиным.

Морфология. Вирусы имеют круглую форму, размеры их 12—18 мк. Вирус образует внутриядерные включения в клетках печени; проходит через различные фильтры.

Культивирование. После установления вирусной природы эпидемического гепатита прошло 20 лет, прежде чем были получены достоверные данные

в отношении культивирования вируса в тканях. В 1961 г. У. Райтсел и сотрудники получили вирус эпидемического гепатита на постоянно растущей культуре Детройт-6 в матрицах с питательной средой (85% раствор Игла с 15% нефилтрованной сывороткой плода коровы). Авторы выделили вирус из сыворотки и плазмы больных эпидемическим гепатитом людей, взятых в преджелтушном периоде или в первые 4—5 дней желтухи. Было выделено 24 штамма вируса, которые успешно пассировали от 4 до 28 раз в культуре Детройт-6.

Антигенная структура. Вирус характеризуется сложной антигенной структурой. Он вызывает образование в организме человека вируснейтрализующих и комплементсвязывающих антител. Гамма-глобулином человеческой крови вирус нейтрализуется, что весьма важно с практической точки зрения. Выделено три серотипа: два вызывали эпидемический гепатит у волонтеров, один не вызывал болезни.

Экспериментальные штаммы, введенные людям, были выделены из крови через 21—58 (35—42) дней после заражения, антитела появлялись на 56-й день. Волонтеры нередко выздоравливали раньше, чем появлялись антитела в сыворотке крови.

Резистентность. Вирус обладает высокой устойчивостью, выдерживает нагревание при 60° в течение 1 часа, не обезвреживается в воде с низкой концентрацией хлора. В глицерине и высушенный в вакууме на холоду сохраняется свыше года.

Патогенность для животных. Животные к вирусу эпидемического 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 эпидемического гепатита человека роли не играют.

Патогенез и заболевания у человека. Вирус при естественном заражении, попадая в пищеварительный тракт, проникает в кровь или лимфу. Обладая весьма выраженным тропизмом, возбудитель вызывает острый диффузный гепатит, сопровождающийся поражением паренхиматозных и ретикуло-эндотелиальных элементов печени, снижением ее дезинтоксикационных функций. В процесс бывают вовлечены также селезенка, стенка желчного пузыря, нервная, эндокринная и другие системы.

Болезнь характеризуется желтухой, болезненностью печени, дегенеративными и некротическими процессами, субфебрильной температурой и продолжительностью 25—30 дней. Существуют стертые формы болезни и здоровое носительство вируса у людей.

Передача возбудителя осуществляется через воду и пищевые продукты, инфицированные больными, а также через мух. Больные и носители выделяют вирус с испражнениями и мочой. Больше половины всех заболеваний происходит на детей.

Существуют две формы эпидемического гепатита: первая (эпидемический инфекционный гепатит типа А) передается орально-фекальным путем, вторая (сывороточный гепатит типа В) возникает в результате парентерального заражения. При первой форме эпидемического гепатита инкубационный период в пределах 15—45 дней, при второй он более длительный — от 2 до 6 месяцев.

Источником эпидемического гепатита А является больной человек или носитель. Заражение происходит по типу кишечных инфекций. Сывороточный гепатит В возникает в результате заражения при производстве различных инъекций и биологических проб (введение вакцин, сывороток, лекарств, аллергенов) плохо простерилизованными шприцами и иглами, которыми вводили препараты больным или носителям.

Иммунитет. Перенесение болезни сопровождается выработкой прочного и длительного иммунитета. В крови переболевших имеются антитела: гамма-глобулины, способные обезвреживать вирус. Гамма-глобулины человеческой крови применяют для профилактических целей.

Лабораторная диагностика производится с помощью специальных исследований: определение функциональных проб печени (билирубин крови, холестерин крови), постановка осадочных реакций (тимоловая, сулемовая), выявление активности альдолазы, трансаминаз и др.).

Хороший результат дает установление активности трансаминаз сыворотки крови больных. Применяют также реакцию агглютинации бактерий, нагруженных вирусом, и реакцию связывания комплемента.

Лечение. Специфического лечения нет. Благоприятный эффект дает применение аскорбиновой кислоты. При выраженной интоксикации назначают сухую плазму, гормоны (кортизон, преднизолон и др.).

Профилактика. Эпидемический гепатит, передаваемый орально-фекально, 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, специальной обработки донорской крови. С профилактической целью рекомендуют вводить гамма-глобулин.

ВИРУСЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ТРАНСМИССИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (АРБОВИРУСЫ)

В эту группу входит около 150 мелких вирусов размером 20—40 мк. Вирусы содержат в своем составе РНК; ферментные системы у них малоизучены, по химическому составу относятся к нуклеопротеидам. Антибиотики на них не действуют. Вирусы (*Arthropodophilales*), вероятно, являются первичными паразитами членистоногих (*Arthropoda*), с помощью которых осуществляется заражение теплокровных. К этой группе принадлежат возбудители клещевых и комариных энцефалитов, геморрагических лихорадок.

ВИРУС КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Возбудитель в 1937 г. был открыт Л. А. Зильбером, 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 проходит через бактериальные фильтры, размеры его 20—40 мк. Образует включения в ядрах клеток аммонова рога.

Культивирование. Вирус выращивают в культуре ткани, в оболочках куриных эмбрионов и в организме белых мышей. Наилучший метод — заражение животных.

Вирус клещевого энцефалита оказывает цитопатогенное действие на клетки почечной ткани эмбриона свиньи, а также на некоторые перевиваемые культуры тканей, вызывает явления дегенерации цитоплазмы, пикноза и гибели ядер.

Отмечают увеличение содержания рибонуклеиновой кислоты, главным образом в дегенерирующих клетках; увеличивается также содержание гликогена в виде крупных аморфных скоплений. Установлено повышение актив-

ности сукциндегидрогеназы и уменьшение активности цитохромоксидазы в окислительных процессах клетки.

Антигенная структура. Существует несколько разновидностей вируса клещевого энцефалита, которые имеют одинаковую антигенную структуру и 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 степени утрачивает свою вирулентность. Это свойство используют при приготовлении вакцинных препаратов (живой вакцины).

Резистентность. В 50% глицерине вирус сохраняется 70 суток. От действия температуры 60—70° вирус погибает через 10—15 минут, от 1% раствора лизола — через 3 минуты, от 3% раствора лизола — через 2 минуты, от эфира и ацетона — через 3 суток.

Патогенность для животных. В естественных условиях резервуаром вируса являются бурундуки, родственные белке грызуны, зайцы, белки, дрозды, рябчики и многие другие дикие животные и птицы, которые сами не болеют, но являются длительными вирусоносителями. Переносчик — иксодовые клещи (*Ixodes persulcatus*), 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 коров и коз, инфицированных вирусом. Возбудитель проникает в кровь. Довольно выраженным тропизмом вирус обладает по отношению к центральной нервной системе (ядра стволовой части головного мозга и передние рога шейной части спинного мозга), где развивается менингоэнцефалополлиомиелит. Во время острого периода болезни наблюдается вирусемия.

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 мышцах, постановки реакции связывания комплемента.

Лечение обеспечивается противэнцефалитной сывороткой, которую вводят внутримышечно по 40—50 мл в течение 2—3 дней или через день. Кроме того, применяют специфический гамма-глобулин.

Профилактика. Болезнь характеризуется природной очаговостью. Зоны природных очагов 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.

Разновидностью клещевого энцефалита является шотландский энцефаломиелит овец (человек маловосприимчив, переносит заболевание в легкой или бессимптомной форме), австралийский энцефалит, энцефаломиелит мышей.

Борьбу с клещевым энцефалитом проводят путем ранней диагностики, госпитализации больных, защиты людей от нападения клещей, уничтожения клещей, особенно на домашних животных, кипячения молока. Обработка 10% дустом ДДТ, гексахлор-циклогексаном, хлорофосом должна проводиться в течение 2—3 лет подряд.

Специфическую профилактику осуществляют при помощи вакцины, приготовленной из вируса клещевого энцефалита, пассируемого на куриных эмбрионах или в культуре тканей. Ее обезвреживают формалином и высушивают в замороженном состоянии под вакуумом.

Хороший результат дает индивидуальная профилактика — введение противоэнцефалитного гамма-глобулина.

ВИРУС ЯПОНСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА

В 1934 г. М. Хаяши установил вирусную природу японского энцефалита. Глубокие исследования этиологии и путей передачи были произведены в 1938—1939 гг. А. А. Смородинцевым, Е. Н. Левкович, А. К. Шубладзе и др.

Размеры вируса 20—30 мк.

В 1938 г. было доказано, что этот энцефалит передается через укусы комаров *Culex* и *Aedes*. Резервуаром вируса служат крысы, а также многие виды теплокровных животных, птицы из семейства воробьиных. Болезнь встречается в Японии, Корее, Китае, на о. Тайване, 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 в виде не только 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 вводит в кровь до 100 000 смертельных 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 противоэнцефалитную сыворотку.

Профилактику обеспечивают мероприятиями по защите людей от укуса комаров и проведением иммунизации.

В связи с отсутствием заболеваний в СССР вакцинацию против японского энцефалита в настоящее время не проводят.

ВИРУС ЭНЦЕФАЛИТА САН-ЛУИ

Вирусная природа энцефалита была доказана Р. Муkenфусом, К. Амстронгом и Г. Мак Кордоком в 1933 г.

Величина вируса 20—30 мк. Он хорошо сохраняется в замороженном виде и более 2 месяцев в 50% глицерине. Вирус энцефалита Сан-Луи имеет некоторую общность с японским энцефалитом, но не тождествен ему. Поражает он ядра основания мозга. По клиническому проявлению заболевание сходно с японским энцефалитом и характеризуется сезонностью (июль—сентябрь). Передается укусами комаров из рода *Culex*. Осенью 1933 г. в США в штатах Сан-Луи и Канзас было зарегистрировано 2000 заболеваний энцефалитом, давшим 20—30% летальности. Профилактика такая же, как и при японском энцефалите.

ВИРУС ЛИМФОЦИТАРНОГО ХОРИОМЕНИНГИТА

Вирус был выделен К. Амстронгом и Р. Лилли в 1934 г. Вирусы хориоменингита (острого серозного менингита) имеют размеры 40—60 мк. Включений при этом заболевании не обнаружено.

Возбудитель инактивируется при 56° в течение 20 минут, при 37° — через 1—2 суток. Он разрушается при контакте с мылами, чувствителен к большим дозам пенициллина, в глицерине и высушенный в вакууме на холоду сохраняется в течение нескольких месяцев.

У человека вызывает поражение мозговых оболочек и мозга (хориоменингит, менингоэнцефалит).

Резервуар вируса — серые мыши, полевки, лесные мыши и другие мелкие мышевидные грызуны; переносчики — клещи (*Allodermanyssus sanguineus*, *Lypomyssus bacoti*, а также *Demiascentor andersoni*). Вирус распространен повсеместно. Человек заражается от мышей. Диагностику осуществляют выделением вируса из спинномозговой жидкости и крови, а также реакциями нейтрализации и связывания комплемента.

ВИРУСЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЛИХОРАДОК

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 клиническим 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. plumbeum*), 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 канавами полевых станом и мест отдыха, применением отпугивающих средств (диметил- и дибутилфталат, креолин, керосин, нефть, скипидар), защитой тела 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 энцефаломиелиита овец и некоторых других вирусов. Обладает большой адаптационной способностью к различным органам и тканям, легко адаптируется к нервной ткани. От действия формалина не теряет своих иммунизирующих свойств. На этом принципе построено изготовление формализованных вакцин.

К вирусу чувствительны обезьяны, морские свинки, кошки, полевки, ондатры, белые мыши, 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 вируса являются мышевидные грызуны (узко-черепная 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 также пылевым и алиментарным путем.

Диагностику осуществляют по клиническим, эпидемиологическим и лабораторным данным (выделение вируса, постановка реакций нейтрализации вируса и реакции связывания комплемента, 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.

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, мыши-малютки, полевая мышь, крысы. Вероятными переносчиками считают клещей и блох, паразитирующих на этих животных. Болезнь встречается в восточных районах СССР. Болезнь у человека протекает с явлениями лихорадки и геморрагического нефрозо-нефрита. Специфическая терапия и профилактика не разработаны.

Описаны и другие геморрагические лихорадки (тульская, ярославская, буковинская, узбекистанская, маньчжурская, аргентинская, болезнь молодых свинопасов в Швейцарии, болезнь Киазанурского леса в Индии, болезнь оньонг-ньонг в Центральной Африке и др.), которые отличаются по клиническому течению и эпидемиологическим особенностям.

ВИРУС ЖЕЛТОЙ ЛИХОРАДКИ

Вирус был открыт У. Ридом в 1901 г. Он имеет размеры 20—32 мμ, образует включения неправильной формы в ядрах нервных клеток и клеток печени, сохраняется в глицерине на льду до 100 дней, чувствителен к действию высокой температуры: при 65° погибает в течение 10 минут; легко разрушается от действия дезинфицирующих веществ. К вирусу чувствительны обезьяны и белые мыши, культивируют его на куриных зародышках.

Желтая лихорадка встречается в джунглях тропической Африки и Южной Америке, характеризуется природной очаговостью. Резервуар возбудителя — обезьяны, переносчики комары; основным видом является *Aedes aegypti*. Заболевание диагностируют путем выделения вируса, постановки реакций нейтрализации и связывания комплемента. Специфическую профилактику с успехом осуществляют живой сухой вакциной, которую готовят из ослабленного вируса штамма 17 Д, полученного продолжительным пассированием в культуре ткани, и штамма Пастеровского института в Дакаре, представляющего собой препарат из высушенной ткани мозга мышей. Людей иммунизируют в эпидемических районах Южной Америки и тропической Африки. Однако, несмотря на высокую эффективность живой вакцины, желтая лихорадка не ликвидирована. С 1950 по 1958 г. в странах Америки и Африки зарегистрировано 2927 заболеваний.

ВИРУС ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ

Вирусная этиология болезни была установлена Р. Эшберном и К. Крейгом в 1907 г. Размеры вируса 20—30 мк. В сыворотке больных при комнатной температуре он сохраняется до 2 месяцев, в высушенном состоянии— до 5 лет; разрушается 0,1% формалином в течение 5 часов. Иммунологически сходен с вирусом желтой лихорадки. Пассируется на мышах при внутримозговом заражении. Клинически инфекция сопровождается лихорадкой, болями в мышцах и суставах, эритематозной сыпью с последующим шелушением кожи.

Резервуар вируса — человек. Болезнь передается через укусы комаров *Aedes aegypti*.

В 1922 г. в США переболело до 1 млн. человек. В 1927—1928 гг. этой лихорадкой заболело 80—90% всего населения Греции, погибло 1800 человек. В 1942—1945 гг. в Японии была хрупкая вспышка лихорадки денге среди гражданского населения и войск США.

ВИРУС МОСКИТНОЙ ЛИХОРАДКИ

Возбудитель был открыт Р. Дерром, К. Францем и С. Тауссигом в 1909 г.

Вирус имеет размеры 20—40 мк, разрушается при 56° через 10 минут, сохраняется в глицерине до 2 недель. Лабораторные животные к вирусу нечувствительны. 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, в Крыму и на Кавказе, в Одесской области (б. Измаильской) и Средней Азии описана болезнь под названием лихорадки паппатачи. Заболевание характеризуется лихорадкой, болями в области лба и орбит, в мышцах, жжением в глазах, покраснением конъюнктивы. Болезнь длится 3 дня, после чего в течение нескольких дней остается резкая слабость, разбитость. Москитная лихорадка заканчивается выздоровлением.

Переносчиком заболевания является *Phlebotomus papatasi*. Вирус в теле москита прodelывает определенный цикл развития, передается трансовариальным путем. Москит становится заразным на 7-й день после укуса больного человека.

Личинки москитов сохраняются в темных сырых местах, богатых органическими веществами, в норах животных. Москиты нападают на человека ночью; днем они ютятся в закрытых помещениях, развалинах, щелбе.

Иммунитет нарастает медленно. Однократное перенесение заболевания не завершается выработкой прочного и длительного иммунитета. После повторной инфекции формируется стойкий иммунитет.

Борьба с москитами осуществляется применением ДДТ, гексахлор-циклогексана, хлорофоса, а также проведением общесанитарных мер (очистка дворов и территории жилых помещений от мусора). В результате планомерных и активных мероприятий заболевания москитной лихорадкой в СССР сведены к единичным случаям.

ВИРУСЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ЧЕРЕЗ НАРУЖНЫЕ ПОКРОВЫ (НИТАВИРУСЫ)

ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА

Вирус был открыт А. Левенштейном (1919) и У. Грютером (1920). Его величина в пределах 130—233 мк. Имеет кокковидную форму, выявляется вирусоскопией по Морозову, содержит ДНК, образует зернистые включения в ядрах эпителиальных клеток.

Вирус герпеса культивируется в хорионаллантоисной оболочке куриного зародыша, в которой он вызывает образование воспалительно-некротических очагов. Хорошо развивается в человеческой эмбриональной легочной, почечной ткани и в культуре клеток HeLa, Детройт-6 и др.

Вирус герпеса содержит 2 антигена: V-антиген, который находится в амнионе и в аллантоисной жидкости и прочно связан с вирусными частицами; S-антиген (растворимый), обнаруживаемый в хорионаллантоисе и в клетках культур, на которых развивается вирус.

Резистентность вируса невысокая. Он погибает при 52° и от высушивания при 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 обнаруживаются ацидофильные включения.

Различают первичный герпес и рецидивирующий. Первичный герпес возникает в результате контактного заражения или воздушно-капельным путем. Протекает чаще в виде герпетической лихорадки и, реже, в виде простого герпеса. Герпетическая лихорадка сопровождается повышением температуры 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 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 вирусоносительство широко распространено среди взрослых (70—90%).

Вирус выделяют заражением хориоаллантоисной 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 витамин В, для предупреждения вторичной инфекции — антибиотики. Применяют пудру, цинковую мазь, спиртовой раствор бриллиантового зеленого. Для лечения рецидивирующих форм герпеса рекомендуют аутогемотерапию, при рецидивах на одном и том же участке — рентгенотерапию.

Профилактика не разработана. При вспышках в детских учреждениях производят изоляцию больных, накладывают карантин на детские учреждения или родильные дома.

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 относится к нейротропным вирусам, содержит РНК. Он избирательно поражает нервную систему, выделяется со слюной.

Морфология. Размеры вируса 100—150 мμ, он имеет шаровидную форму (рис. 134). Величина телец Бабеша—Негри колеблется от 1—3 до 20 μ (0,25—28 μ). 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. 127, 8). Тельца Бабеша—Негри обнаруживаются в 98% случаев уличного бешенства, чаще в клетках аммонова рога и клетках Пуркинье мозжечка.



Рис. 134. Вирус бешенства (указан стрелками) внутри клеток нервной системы.

Культивирование. Вирус бешенства размножается в мозговой ткани мышиноного эмбриона с добавлением раствора Тироды и сыворотки, а также цыплят, кроликов, морских свинок, белых крыс. За последнее время удалось адаптировать уличный вирус бешенства к куриным эмбрионам при заражении в желточный мешок или непосредственно в мозг эмбриона. Вирус бешенства довольно быстро адаптируется 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 вирусом и фиксированным вирусом бешенства (см. стр. 117). Их антигенные свойства оказались идентичными, на чем и была построена современная специфическая профилактика бешенства.

Разновидностью вируса бешенства является фиксированный вирус (*virus fixe*). 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 бешенства был получен Пастером путем многократных (до 133) пассажей вируса уличного бешенства через мозг кролика. Этим удалось добиться значительного сокращения инкубационного периода — до 6—7 суток. Последующее ослабление вирулентности вируса высушиванием, действием фенола и т. д. при сохранении короткого инкубационного периода позволяет создать иммунитет у зараженного человека во время длительного инкубационного периода, характерного для уличного вируса.

Фиксированный вирус слабо патогенен или совсем непатогенен для человека при подкожном его введении. Указанные свойства стойко закреплены. В течение 80 лет во всех пастеровских станциях и пунктах фиксированный вирус успешно применяют для прививок людей, укушенных бешеными животными.

Классификация. Все выделенные и изученные штаммы вируса уличного бешенства подразделяют на три группы: 1) штаммы классического вируса бешенства, к которым относится большинство вирусов, выделенных у чело-

века 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 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 болевают собаки и волки, лисы, 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 — свыше 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 периневральных пространствах в центральную нервную систему. Вирус может проникнуть в центральную нервную систему через ток крови и лимфы.

Наибольшее количество вируса концентрируется в аммоновом рогу, продолговатом мозгу, 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 невосприимчивости, приобретенной после антирабических прививок, то ее механизм до сего времени не изучен. Большинство исследователей считает, 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.

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, введение намордников, запрещение ввоза собак из мест, эндемичных по бешенству, систематическое проведение санитарно-просветительной работы; б) немедленное введение антирабического гамма-глобулина и назначение прививок вакциной Ферми или Филиппса людям, укушенным бешеными или подозрительными на бешенство животными; в) госпитализация тяжело укушенных бешеными или подозрительными на бешенство животными и проведение им полного курса прививок в условиях стационара; г) обязательная профилактическая вакцинация всех зарегистрированных собак.

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, изготовляют 5% эмульсию на растворе поваренной соли, обрабатывают ее фенолом по Ферми (вакцина содержит 1% фенола) или глицерином по Филиппсу (10% эмульсия).

Прививки производят всем людям (иногда и животным), покусанным или ослоненным бешеными или подозрительными на бешенство животными, подкожно, по специальной инструкции.

Поствакцинальный иммунитет развивается через 2 недели и сохраняется в течение 6 месяцев.

Эффективные результаты дает антирабический гамма-глобулин, получаемый путем гипериммунизации лошадей фиксированным вирусом. Иммунический 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.

Местную обработку проводят путем тщательной очистки ран и иссечения их краев, промывания раны 20% раствором мыльной воды или смазывания йодной настойкой, что, конечно, не исключает проведения прививок.

Категорически запрещается делать прививки людям без достаточных показаний. Фиксированный вирус, хотя и довольно редко, может вызвать тяжелейшие осложнения в виде поствакцинальных параличей и даже смертельного исхода при интенсивном его введении.

К осложнениям антирабических прививок относятся паралитическое бешенство, энцефаломиелит, вызванный фиксированным вирусом бешенства, аллергический энцефаломиелит. Первые два заболевания встречаются край-

не 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 с 1964 г. вместо вакцин Ферми и Филиппа введена безаллергенная антирабическая вакцина, изготавливаемая 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.

ВИРУСЫ ОПУХОЛЕЙ И ЛЕЙКОЗОВ

Как известно, вирусы вызывают ряд опухолей и лейкозов. К ним относятся свыше 30 заболеваний: рак почек лягушек, рак кожи тритонов, саркома жирового тела лягушек, лейкозы птиц, саркома, остеосаркома и ангиосаркома кур, миосаркома уток, лимфоматоз кур, фиброма и папиллома кроликов, папиллома рта кроликов, папиллома собак, рак молочной железы и лейкоз мышей, опухоли мышей, крыс, хомяков, морских свинок и кроликов, вызываемые вирусом SE полиомы, лейкозы крыс, папиллома коровы, фиброма оленей, аденома легких овец, вакуолизирующий вирус обезьян SV40, папиллома обезьян, папиллома кожи человека, кондиллома человека, папиллома гортани человека.

Вирусы опухолей и лейкозов животных содержат ДНК; размеры их около 100 мμ. В световом микроскопе их можно обнаружить после обработки по Морозову. В электронном микроскопе они имеют шаровидную форму и различную величину: от 30—40 мμ (вирус папилломы кроликов и полиомы) до 220—260 мμ (вирус фибромы кроликов). Состоят из нуклеотида, окруженного многослойной оболочкой. В отношении культуральных и других свойств сходны с известными вирусами.

Бородавки инфекционные (У. Холмс, 1948) вызываются вирусом, образующим сферические тельца, которые состоят из скоплений кристаллов. При этом заболевании можно обнаружить эозинофильные внутриядерные включения. Заражение происходит в результате непосредственного контакта с больным и через общие предметы: спортивные принадлежности, инвентарий общего пользования. Инкубационный период длительный: 4—5 месяцев. Имеются разновидности клинического проявления бородавок (плоские обыкновенные, остроконечные кондиломы, папилломы слизистых оболочек рта). Заболевания встречаются повсеместно, чаще среди детей и юношей. Лечат прижиганием ляписом, а также применением внутрь метионина.

Вирус контагиозного моллюска (У. Холмс, 1948) образует внутриклеточные ацидофильные включения. У человека он вызывает развитие мелких плотных полушаровидных узелков, из которых при выдавливании выделяется белая кашицеобразная масса, содержащая овоидные 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 боль-

ными, бытовых контактов, пользования общими ваннами, бассейнами, общим бельем и постелью.

Папиллома кожи человека относится к отграниченной опухоли из покровного эпителия и имеет вид сосочкового разрастания, выступающего над поверхностью. 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, афонию 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 предраковые состояния.

Вирусы папиллом животных и человека в антигенном отношении различны. Перекрестного иммунитета между разными вирусами папиллом не установлено. В опытах на добровольцах была установлена возможность заражения бесклеточными фильтрами 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.

Профилактика опухолей и лейкозов не разработана.

Имеются попытки теоретического обоснования вирусной природы лейкозов, рака и саркомы у человека. В опухолевых тканях и органах людей, больных раком, обнаруживаются специфические антигены, вызывающие сенсибилизацию морских свинок. Антигены многих опухолей обладают общими иммуногенными свойствами, что позволяет считать возбудителей этих опухолей близкими между собой. Некоторыми исследователями обнаруживались образования, сходные с вирусами, которые имели величину около 100 м μ .

В отношении природы рака наряду с вирусной имеются и другие теории: вирусно-генетическая (вирус рака проникает в ядро клетки и нарушает работу ДНК, изменение которой вызывает неверную информацию на синтез РНК, вследствие чего начинается интенсивный рост белка, чуждого для организма); генетическая (мутационная) теория, согласно которой рак возникает в результате мутации одной или группы клеток какого-либо органа, происходит интенсивный рост их и подавление жизнедеятельности клеток нормальной ткани); теория раздражения, по которой причиной рака является длительное действие на ткань различных раздражителей (никотин курильщиков, сажа у трубочистов, анилиновые и парафиновые вещества у рабочих); теория эмбриональных зачатков (опухоль возникает, как полагают, из эмбриональных клеток, оставшихся в организме со времени ранних стадий развития, и в случае ослабления сопротивляемости организма эмбриональные клетки начинают усиленно расти и вызывают рак бронхов, меланомы из пигментных клеток и др.); химическая теория (рак возникает от воздействия канцерогенных веществ, проникающих в организм извне и вызывающих нарушение обмена веществ и синтеза белка); инфекционная теория (предполагают, что рак вызывается живыми возбудителями, так как рак довольно часто встречается среди лиц одной и той же семьи или живущих вместе); полиэтиологическая теория (рак развивается в результате действия комплекса неблагоприятных факторов, она объединяет все перечисленные теории).

ДРУГИЕ ВИРУСЫ

С каждым годом возрастает число открываемых вирусов. Так, например, в настоящее время изучены вирусы слюнных желез мышей, крыс, морских свинок, норок, хомяков, обезьян, серебристо-черных лис и человека. Вирусы слюнных желез человека вызывают анемию, эритробластемию, тромбоцитопению, петехии и экхимозы на коже и слизистых оболочках, гепатоспленомегалию и другие заболевания. В ряде случаев они бывают сходны с гемолитической анемией новорожденных, обусловленной резуснесовместимостью. У новорожденных детей вирусные заболевания слюнных желез заканчиваются смертельным исходом. При патогистологических исследованиях обнаруживаются внутриядерные 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 (SV40), 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.

Благодаря быстрому развитию вирусологии практическая медицина получила новые и очень эффективные вакцинные препараты против полиомиелита, эпидемического паротита, кори и других заболеваний.

В настоящее время вирусологов привлекают такие важные проблемы, как структура вирусов, их взаимоотношение с клетками и протопластами тканей, синтез вирусных компонентов, механизм репродукции вирусов, генетика вирусов, патогенез и клиника вирусных заболеваний, изыскание лечебных препаратов, изучение механизмов иммунитета и его воспроизведение с целью специфической профилактики. Большое внимание уделяется изучению латентных и опухолеродных вирусов, смешанных вирусно-бактериальных инфекций.

ПАТОГЕННЫЕ ГРИБЫ

Морфология, строение и классификация грибов даны в общей части. 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*, *A. flavus*, *A. nigricans* и др. Описано более 40 видов, выделенных у больных различными клиническими формами аспергиллеза. У человека они вызывают поражение легких, бронхов, роговицы глаза, наружного слухового прохода и других органов и тканей. Заболевания чаще встречаются у мукомолов, тряпичников, чесальщиков волос.

ПЕНИЦИЛЛЫ

Более 30 видов *Penicillium* (Линк, 1809) являются патогенными для человека. Они вызывают пенициллезы — поражение кожи, ногтей, уха, верхних дыхательных путей и легких (псевдотуберкулез), а также генерализованную инфекцию с образованием очагов во внутренних органах. К патогенным видам принадлежат: *P. minutum*, *P. citrosum*, *P. linguae*, *P. glaucum*, *P. album*.

МУКОРОВЫЕ ГРИБЫ

Свыше 15 видов *Mucor* — *M.ucedo* (К. Линней, 1764), *M. racemosus*, *M. exitiosus* и др. — могут вызывать мукорозы: поражения легких, по клинической форме сходные с туберкулезом (псевдотуберкулез), кератиты, отомикозы, вульвовагиниты, гуммы кожи, псевдотуберкулез печени.

Лабораторную диагностику аспергиллезов, пенициллезов и мукоромикозов проводят путем микроскопического исследования гноя и посева его на простые питательные среды или на среду Сабуро и культивирования при 25—28°.

Для лечения применяют нистатин, йодистые препараты, при хронических формах — аутовакцины.

НЕСОВЕРШЕННЫЕ ГРИБЫ

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 обыч-

ных 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 (гной, срезы при биопсии), взятого у больного. При положительном результате обнаруживают грамположительные грибы в виде овоидных телес размером 1×2 — 1×3 м.

Посевом материала на среду Сабуро выделяют чистую культуру.

В сыворотках больных выявляют агглютинины в титре 1 : 200—1 : 500, а также преципитины, опсоины и комплементсвязывающие 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.

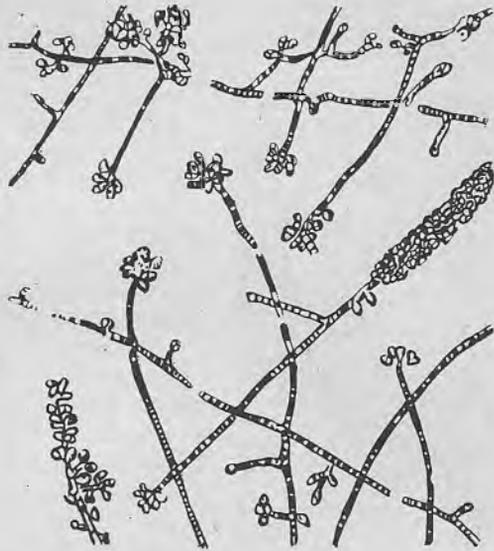


Рис. 135. Sporotrichum.

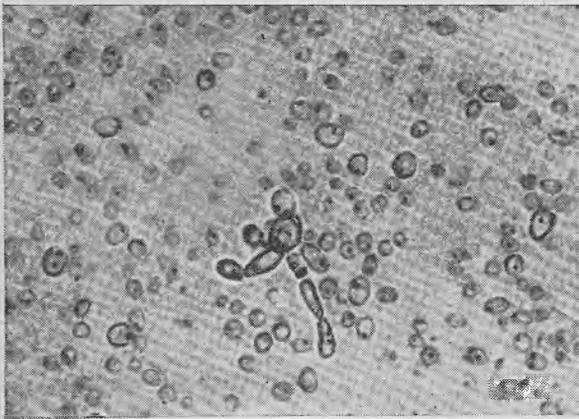


Рис. 136. Candida.

режима (содержание в чистоте тела и предупреждение травм кожи и слизистых оболочек).

Возбудители кандидозов. К ним относятся дрожжеподобные грибы из рода *Candida*. Они представляют собой одноклеточные организмы (рис. 136), размножающиеся почкованием; конидий и аскоспор не образуют, истинного

Споротрихум широко распространен во внешней среде, он встречается в пыли, на растениях, коже людей и животных, различных предметах.

Лечение проводят йодистыми препаратами, вакцинами, аутовакцинами, рентгеном. Антибиотики и сульфаниламиды не дают эффекта. Положительный результат получен от применения бацинала (сульфатиокарбамид, фонтамид).

Профилактика споротрихоза не разработана. Рекомендуется соблюдение санитарно-гигиенического

мицелия не имеют, псевдомицелий лишен оболочки и перегородок, возникает путем последовательного или концевое почкования.

Наибольшее значение в патологии человека в последнее время имеют кандидозы (М. Беркхаут, 1923), вызываемые *C. albicans*, *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, посуде и разнообразных предметах.



Рис. 137. Мицелий и колонии *Blastomyces dermatitidis*.

Заражение кандидозами происходит при ослаблении организма и неблагоприятных условиях внешней среды (повышение влажности, мацерация кожи, длительный контакт во время работы с фруктами и овощами, содержащими сахар, и многие другие факторы). Заражение возможно через плохо дезинфицированные ванны. Заболевания наблюдаются у кондитеров, банщиков, а также у ослабленных детей.

Большое значение приобретают кандидозы, связанные с продолжительным применением антибиотиков (пенициллин, пенициллиноподобные препараты, хлортетрациклин и др.), обуславливающих глубокие нарушения симбиоза нормальной микрофлоры и приводящих к дисбактериозу.

Состояние дисбактериоза способствует интенсивному размножению и распространению некоторых сочленов биоценоза кишечника, слизистых оболочек, кожи и переходу их из сапрофитического состояния в условно патогенные и патогенные формы. Развиваются местные и общие поражения.

Дрожжеподобные грибы поражают межпальцевые пространства рук и ног, паховые и подмышечные складки, ногти и околоногтевые валики, слизистые оболочки губ и углов рта, язык, зев, пищевод, иногда влагалище с образованием белых пленок.

При кандидозах поражаются также желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, мочеполовая система и нервная система. Отмечены кандидозные поражения печени, желчных путей, поджелудочной железы, костей. В ряде случаев возбудитель кандидоза вызывает септический процесс, протекающий хронически и характеризующийся поражением почек, легочной ткани, печени и других органов.

К возбудителям глубоких бластомикозов относят грибы из рода *Blastomyces*, *Cryptococcus* и др.

Blastomyces dermatitidis (Т. Джилкрайст, У. Стокс, 1898) при микроскопии культуры имеет вид крупных почкующихся клеток; мицелий у него сегментированный, ветвящийся, с конидиями по бокам. На кровяном агаре при 37° образуются белые, влажные, сальные, мягкие, морщинистые колонии дрожжевого типа; на среде Сабуро при 25° развиваются белые пушистые колонии (рис. 137), которые затем становятся коричневыми.

У человека возбудитель вызывает глубокий (североамериканский) бластомикоз типа Джилкрайста, характеризующийся хроническим течением и поражением кожи лица, рук, ягодич. Сравнительно редко поражаются внутренние органы.

Blastomyces brasiliensis (Сплэндоре, 1912) 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 бластомикоз, который относится к тяжелым хроническим заболеваниям с гранулематозным поражением кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов и внутренних органов.

Cryptococcus neoformans (Сан-Фелице, 1894) — это круглые и овальные дрожжевые клетки с 1—2 почками, часто окруженные капсулой. На среде Сабуро образуются сметанообразные колонии, которые вначале бывают белыми, затем становятся кремовыми и коричневыми.

В гное, мокроте, спинномозговой жидкости и тканях больных людей обнаруживают круглые и овальные дрожжевые клетки размером 5—20 μ в диаметре, имеющие по одной почке, окруженные широкой капсулой.

У человека возбудитель вызывает глубокий, системный, хронический (европейский) бластомикоз типа Буссе-Бушке. Поражаются легкие, кишечник, кожа, подкожная клетчатка, лимфатические узлы, костная система, мозг и мозговые оболочки. Летальность очень высокая. Заболевания встречаются среди сельскохозяйственных рабочих; свинопасов, скотоводов не только в Европе, но и в Америке.

Лабораторная диагностика бластомикозов включает микроскопию, изучение культуральных, биохимических и патогенных свойств выделенных грибов, а также постановку реакции агглютинации, связывания комплекмента, аллергических проб.

Для успешного лечения бластомикозов и кандидозов необходимо устранить дисбактериоз путем отмены антибиотиков широкого спектра действия и назначать специальные антибиотики (нистатин, неомицин, кандицидин), сульфодимезин, антифагин (фильтрат двухсуточной культуры из грибов рода *Candida*), вакцинотерапию, рекомендовать полноценное питание с достаточным количеством витаминов, восполнить недостающие гормоны. Для лечения поверхностных кандидозов назначают 1—2% раствор йода, полоскание теплым 10% раствором углекислого калия, смазывание 10% борным вазелином, 1% спиртовым раствором малахитового зеленого, раствором Люголя на глицерине, промывание 2% раствором буры, 10% раствором бикарбоната натрия и другими антисептическими препаратами.

Для лечения висцеральных кандидозов назначают вливание йодистых препаратов, антибиотикотерапию (нистатин, кандицидин), иммунотерапию (поливалентные, моновалентные и аутовакцины из грибов рода *Candida*, убитых прогреванием при 70° в течение 1 часа).

Профилактика бластомикозов, кандидозов 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 детские учреждения), тщательном соблюдении мер личной профилактики и режима питания. Большое значение имеет обеспечение организма витаминами, санация зубов, гигиеническое содержание полости рта, кожи, устранение 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 schönleini* (И. Шенлейн, 1839) отличается тем, что концы мицелия напоминают форму рогов оленя, канделябр,

булаву. Размножаются при помощи хламидоспор; в мучнистых культурах по бокам мицелия хорошо выражены алейрии (алеяроспоры, 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.



Рис. 138. Мицелий и колонии *Achorion schönleini*.



Рис. 139. Мицелий и колонии *Trichophyton violaceum*.

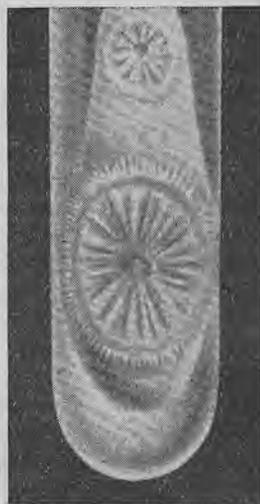


Рис. 140. Колонии *Microsporum lanosum*.

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 широкий, 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 — *Microsporum lanosum* (Д. Груби, 1844; Р. Сабуро, 1907) (рис. 140) в культурах на питательной среде выглядит в виде крупных остроконечных веретен с 5—12 камерами и зубчатой оболочкой; мицелий у него имеет ракетобразный характер. На среде Сабуро образуются белые или слегка желтоватые пушистые колонии, иногда с радиальными или концентрическими бороздками.

Возбудитель эпидермофитии Кауфман-Вольф — *Epidermophyton Kaufmann-Wolf* (Кебнер, 1864; Пристли, 1917) обладает длинным и септированным мицелием, имеет круглые алейрии, расположенные скоплениями и по бокам мицелия, содержит немного спиралей, завитков и тупоконечных веретен. 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 пущка.

Возбудитель эпидермофитии — *Epidermophyton inguinale* (Р. Сабуро, 1910) имеет септированный мицелий (рис. 141), много веретен, расположенных группами по 5—7 штук на одной нити в виде пучка бананов. В культуре образует бархатисто-мучнистые складчатые и бугристые колонии желтовато-серого, 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.

Токсикообразование. 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.

Резистентность. Дерматомицеты в пораженных волосах сохраняются до 4 лет, в чешуйках — более 6 месяцев. Относительно устойчивы к действию температуры и химических веществ, обезвреживаются кипячением в течение 15—30 минут.

Патогенность для животных. Дерматомицеты подразделяют на антропофильные, поражающие только организм человека (*Trichophyton violaceum*, *Microsporum ferrugineum*, *Achorion schönleini*), и зоофильные, паразитирующие в организме человека и животных (*Trichophyton gypsum* — у человека, овец, крыс, мышей, *Microsporum lanosum* — у человека, кошек, собак, *Trichophyton faviforme* — у крупного и мелкого рогатого скота). Дерматомикозы значительно чаще поражают молодняк и реже — взрослых животных.

Патогенез и заболевания у человека. Источник заболевания — больные люди и животные (кошки, собаки, лошади, рогатый скот и др.). Заражение происходит в результате непосредственного контакта больных людей со здоровыми в семье, местах общего пользования (парикмахерские, бани, бассейны, душевые установки, прачечные), при пользовании вещами больных (полотенца, одежда, головные уборы, головные щетки, гребешки, спортивный инвентарь и т. д.). Заболевания встречаются спорадически. Среди населения с низким санитарным уровнем жизни могут возникать вспышки.

У человека при фавусе поражаются волосы, кожа головы (с выпадением волос), ногти. Пораженные волосы становятся серыми, теряют блеск и эластичность, на коже головы образуются желтого цвета щитки, которые сливаются в сплошную корку, нередко с мышинным 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 розовато-красные чешуйчатые пятна.

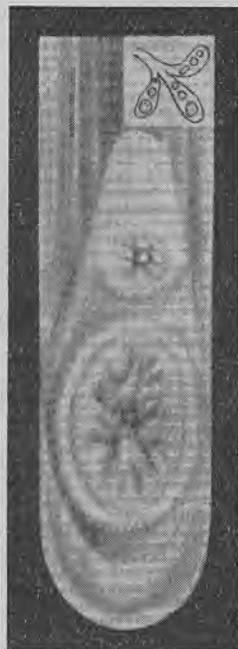


Рис. 141. Мицелий и колонии *Epidermophyton inguinale*.

При микроспории поражаются волосы, кожа, реже ногти. На коже образуются лишаевидные очаги, волосы обламываются и покрываются 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.

К дерматомицетам относятся также возбудители отрубевидного лишая — *Microsporon furfur* (Ш. Робен, 1853), эритразмы — *Microsporon minutissimus* (Бурхард, 1859) и др.

Дерматомицеты могут вызывать и общие поражения организма с явлениями сыпи на коже и лихорадкой. Генерализованные кожные высыпания

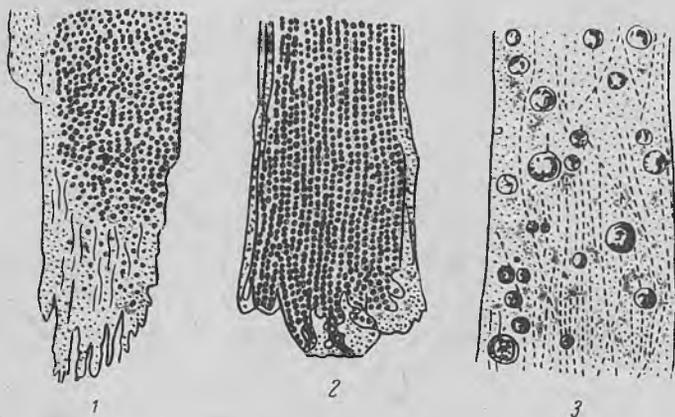


Рис. 142. Дерматомицеты.

1 — *Microsporon*, 2 — *Trichophyton*; 3 — *Achorion* в пораженных волосах.

называют фавидами, трихофитидами, микроспоридами. В ряде случаев удавалось выделить грибы из крови. Сыпь по своему внешнему виду сходна с сыпью при скарлатине.

Иммунитет. При дерматомикозах определенное значение придают реактивному состоянию макроорганизма. Аллергию нельзя рассматривать как иммунную защитную реакцию, антитела не обладают строгой специфичностью. Постинфекционный иммунитет не обладает высокой напряженностью и является относительным.

Лабораторная диагностика осуществляется следующими методами:

1. Микроскопическое исследование. Пораженный волос или чешуйки помещают на предметное стекло в каплю 10—20% раствора едкого кали 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 μ , членики имеют прямоугольную форму, в толще волоса образуются пузырьки воздуха, капли жира (рис. 142, 3); в чешуйках кожи, ногтей хорошо видны мицелий, цепочки из спор.

При трихофитии членики гриба в пораженном волосе имеют размеры 4—5 μ , расположены цепочками, заполняя сплошь луковицу 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, состоящие из округлых спор размером 2—3 μ , расположенных в виде мозаики (рис. 142, 1). Внутри волоса хорошо видны септированные дихотомически ветвящиеся нити мицелия.

2. Выделение чистой культуры производится путем посева на среду Сабуро. Засеваемый материал для освобождения от сопутствующей микрофлоры предварительно обрабатывают в течение нескольких минут 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 препаративными 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 специфичными.

Лечение производят применением йодистых препаратов; назначают рентген (рентгеноэпиляцию), противовоспалительные теплые местные ванночки, примочки из 3% раствора борной кислоты, десенсибилизирующие средства. В настоящее время для лечения дерматомикозов 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 трипанозомоза, лейшманиоза, трихомониаза, лямблиоза, токсоплазмоза, амебиаза, малярии, балантидиоза. Общая характеристика и классификация даны на стр. 43. В связи с отсутствием точных данных сведения о ферментативных свойствах и токсинообразовании 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.

ТРИПАНОЗОМЫ

Возбудителями африканского трипанозомоза 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 Trypanosomidae, роду Trypanosoma.

Морфология. Возбудители трипанозомоза (*Trypanosoma gambiense*) имеют вид веретенообразной клетки с ундулирующей мембраной, заостренными жгутиками на концах (рис. 143, VJ), подвижны длиной 25—40 м и шириной 1,4—20 м. Цитоплазма трипанозом окрашивается по Романовскому—Гимзе в голубой цвет, ядро, блефаропласт и жгут — в красный.

Культивирование производится в среде, состоящей из раствора Рингера и цитратной человеческой крови, а также на агаре с дефибринированной кровью (среда NNN — Нови, Ниль Николь).

Патогенность для животных. Некоторые виды патогенны для большинства домашних и лабораторных животных, возбудители размножаются в крови, внутренних органах и костном мозгу.

Патогенез и заболевание у человека. Трипанозомоз является трансмиссивной болезнью, передается через укусы мух це-це. При заражении трипанозомами возникает африканская сонная болезнь, которая характеризуется кахексией, анемией, лихорадкой, отеком мозга, хроническим лептоменингитом, кровоизлияниями, поражениями почек. Болезнь протекает хронически в течение месяцев и лет, приступы лихорадки чередуются с периодами кажущегося выздоровления. Затем наступает депрессия, развивается прогрессирующая летаргия, сонливость усиливается и больной впадает в состояние комы. Количество паразитов в крови незначительно; трипанозомы содержатся в тканях, особенно мышцах, в спинномозговой жидкости. Заболевание очень часто заканчивается смертельно. Болезнь известна на западном побережье Африки с 1800 г. В СССР нет и не может быть этого заболевания, так как в фауне нашей страны отсутствуют переносчики.

Иммунитет. Перенесение трипанозомоза сопровождается образованием в крови антител — трипанозолизинов, тромбоцитобаринов (феномен нагрузки Риккенберга — Брусина), комплементсвязывающих антител и др. Не исключается роль и фагоцитоза. Иммунитет малонапряженный и недостаточно специфичный, длительность его не так продолжительна.

Лабораторная диагностика производится: 1) микроскопированием крови по методу толстой капли (в период приступов лихорадки) и пунктатов из увеличенных лимфатических узлов; 2) исследованием в летаргической стадии спинномозговой жидкости, в которой отмечают увеличение белка и форменных элементов — лимфоцитов, а иногда и наличие трипанозом.

Лечение осуществляют атриполом (германин), пентамидин — изотионатом (ароматическое диаминовое соединение). Во втором периоде болезни лечение проводят в виде 2—3 курсов препаратами мышьяка (трипарсамид, арсобал), которые вводят внутривенно.

Профилактика обеспечивается проведением целого комплекса мероприятий (выявление и лечение больных, предохранение населения от укусов мух це-це, *Clossina palpalis*), применением отпугивающих средств (диметилфталат и др.), истреблением мух — переносчиков болезни, назначением химиопрофилактики путем введения здоровым людям антрипола.

Трипанозомы заражают рогатый скот, диких травоядных животных, которые служат резервуаром возбудителя.

Возбудитель американского трипанозомоза (*Schizotrypanum cruzi*) открыт в 1909 г. Ш. Чагасом в Бразилии. Особенно чувствительны к этой болезни дети. Заболевание относится к природноочаговому, передается через укус различных видов клопов семейства *Triatomidae*. Природным резервуаром являются дикие животные — броненосцы, опоссумы, грызуны, обезьяны.

У детей в возрасте до 1 года болезнь через несколько дней очень 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 большинства взрослых заражение не приводит к явному клиническому заболеванию. При хронических формах наблюдаются расстройства внутренней секреции — микседема, бронзовая окраска кожи и инфантилизм.

Трипанозом можно обнаружить в периферической крови, но размножение возбудителя происходит не в крови, а в клетках — поперечнополосатых и сердечной мышцы, 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 (трипанозомами можно легко заразить различных домашних и диких животных).

Лечение проводится введением хинолинового препарата Байер 7602 и арсено-бензолсульфата Байер 9736.

Профилактика обеспечивается путем уничтожения клопов — переносчиков возбудителя инфекции — препаратами ДДТ и др. В эндемических местах проводят химиопрофилактику препаратами пентамидин-изотионата.

ЛЕЙШМАНИИ

Лейшманий относят к классу жгутиковых, семейству *Trypanosomidae*. 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 в пораженных тканях (клетках) представляют собой круглые или овальные образования; тканевые формы неподвижны. Поверхность тела покрыта тонкой оболочкой. Длина их от 2 до 6 μ , ширина 2—3 μ (рис. 143, IV). 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 остаток жгутика. При окраске по Романовскому — Гимзе цитоплазма окрашивается в голубой, ядро — в ярко-красный, а блефаропласт — в темно-красный цвет. В организме беспозвоночных (москитов) и культурах образуются лептомонадные (жгутиковые) формы (рис. 143, V); размеры паразитов увеличиваются до 20 μ в длину и 3 μ в ширину.

Культивирование. Лейшманий выращивают на аграе с дефибринированной 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 дру-

гие грызуны пустынных местностей; американский кожный лейшманиоз характеризуется природной очаговостью и распространен среди диких животных; для висцерального лейшманиоза резервуаром возбудителя являются люди, собаки, кошки; источниками болезни служат больные люди с явными и бессимптомными формами болезни, а также инфицированные лейшманиями животные. При экспериментальном заражении, которое не всегда удается, патогенные лейшмании поражают обезьян, собак, мышей, хомяков, сусликов, песчанок, белок, кошек, кроликов, морских свинок. Паразиты вызывают генерализованную инфекцию и обнаруживаются в селезенке, печени и костном мозгу.

Патогенез и заболевания у человека. В СССР (в Средней Азии 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 тянется около года («годовик»).

Источником и резервуаром сухой формы или антропонозного лейшманиоза (городского) являются больные люди и домашние собаки. Заражение осуществляется переносчиком — комаром рода *Phlebotomus*.

Мокнущая форма (пендинская язва, лейшманиоз, остро некротизирующийся) вызывается *Leishmania tropica* var. major. Характеризуется сравнительно коротким инкубационным периодом (от 1—2 недель до 1½—2 месяцев); папулы отечны, края язвы рыхлые, очертания неровны. Вокруг лейшманиом образуются бугорки, являющиеся результатом диссеминации возбудителя. Рубцевание наступает через 3—6 месяцев. При проникновении лейшманий в лимфатические пути развиваются лимфангоиты и, реже, регионарные лимфадениты.

Н. И. Латышев доказал, что 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 лиц, переболевших кожным лейшманиозом сельского типа, развивается иммунитет и к лейшманиозу городского типа, в то время как заболевание городского типа не оставляет иммунитета к сельскому типу лейшманиоза. Эти данные были использованы для специфической профилактики кожного лейшманиоза. Вакцина представляет собой живую культуру лейшманий сельского типа, которую вводят однократно, внутрикожно.

Лабораторная диагностика заключается в: 1) обнаружении лейшманий в грануляционной ткани; 2) посеве на агар с дефибринированной кровью.

Лечение. Применяется акрихин в виде инъекций в толщу папулы. При изъязвлении лейшманиом назначают антибактериальные препараты для подавления вторичной инфекции.

Профилактика. В борьбе с кожным лейшманиозом проводят общие мероприятия (ранняя диагностика, уничтожение лейшманиозных собак, грызунов, москитов 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.

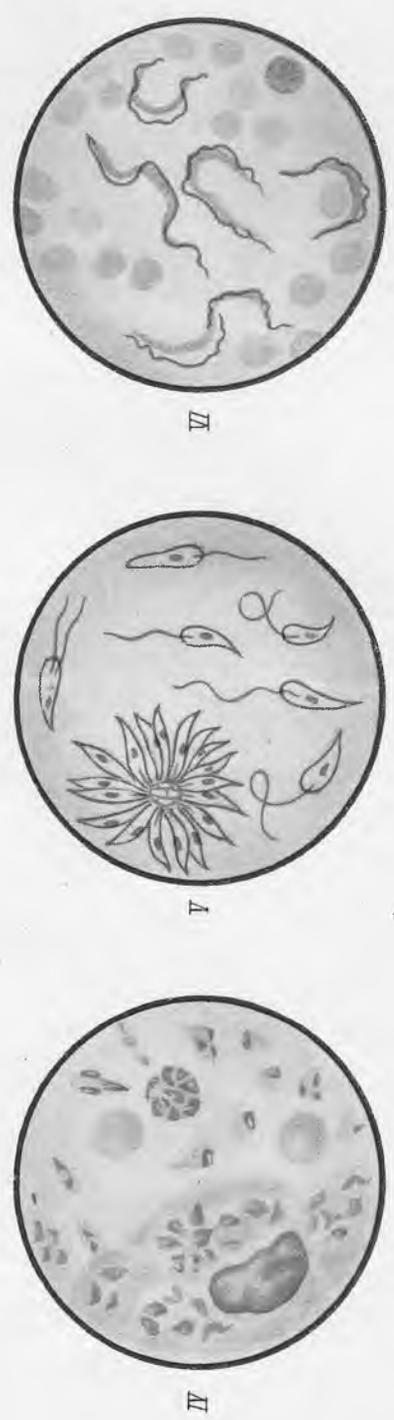


Рис. 143.

I — стадия развития *Plasmodium vivax*; *II* — стадия развития *Plasmodium malariae*; *III* — стадия развития *Plasmodium falsiparum*; *IV* — лейшмани в органах; *V* — лейшмани в культуре; *VI* — трипаномы.

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). Вызывается *L. brasiliensis*. Переносчик — москит *Phlebotomus intermedius*. Другой разновидностью является суданский, или нодулярный, лейшманиоз, возбудитель — *L. nitolica*. Терапию проводят препаратами сурьмы. При бактериальных осложнениях назначают антибиотики и сульфаниламиды. Профилактику осуществляют мероприятиями по уничтожению москитов и защите от них. Прививки не применяются.

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 умеренная высокая температура, появляются увеличение селезенки и печени, прогрессирующая анемия, иногда язвы кишечника, поражения бронхов и легких, отеки и кровоизлияния во внутренних органах, слизистых оболочках и коже. Кожа становится темной («черная лихорадка»). Кала-азар протекает хронически, в течение многих лет, летальность 70—80%.

Резервуаром инфекции являются человек и домашние животные (собаки, кошки), источником 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, как кала-азар. Возбудителю он дал название *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 дефибринированной кровью.

Наиболее доступным и эффективным является метод исследования мазков.

Для лечения применяют солюсурмин и неостибазан.

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 *Lamblia intestinalis*, открытая Д. Ф. Лямблем в 1859 г.

Морфология. Лямблии имеют вид двустороннего симметричного грушевидной формы организма с вытянутым задним концом, с двумя симмет-

рично расположенными ядрами. Тело паразита имеет длину 10—18 μ и ширину 8—10 μ . На тупом конце лямблии расположено дискообразное вдавление — своеобразная присоска, с помощью которой она прикрепляется к поверхности кишечного эпителия. По средней линии тела проходят две опорные нити, движения совершаются с помощью четырех пар жгутиков (рис. 144). Паразиты образуют цисты овальной формы. Размеры их 10—14 μ в длину, 7,5—9 μ в ширину. Они имеют четыре ядра.

Культивирование. В течение более 100 лет не удавалось получить культур лямблий. В настоящее время лямблии выращивают в средах, 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. Проникнув

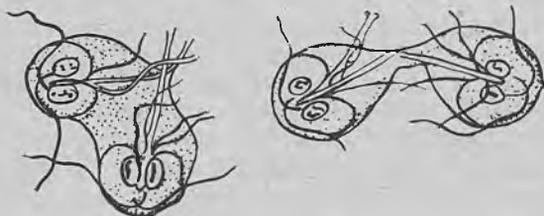


Рис. 144. Лямблии в стадии деления.

в кишечник, хитиновая оболочка цист растворяется. Vegetативные формы лямблий размножаются в тощей кишке, проникают в двенадцатиперстную кишку и желчный пузырь. Благоприятствующим моментом для развития лямблий являются воспалительные процессы слизистой оболочки, имеющиеся при дизентерии,

глистной инвазии, а также наличие грибковой флоры. Поражаются кишечник, (хроническое воспаление двенадцатиперстной кишки, энтероколит) печень. Отмечаются диспепсические расстройства (тошнота, изжога, понижение кислотности), общее истощение, довольно часто развиваются холецистит, 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 для промывания двенадцатиперстной кишки. При смешанной инфекции рекомендуют комплексное лечение с учетом характера сочленов паразитоценоза (дегельминтизация, противодизентерийные препараты).

В связи с выявлением нового сочлена паразитоценоза (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 три вида четырехжгутиковых трихомонад, относящихся к классу жгутиковых, семейству *Trichomonadidae*.

Trichomonas vaginalis открыта А. Донне в 1836 г. Размеры ее 20—36 μ , ундулирующая мембрана связана с тонкой фибриллой.

Этот вид трихомонад обитает в нижних отделах полового аппарата и достигает высшего развития в возрасте 18—45 лет.

Trichomonas intestinalis открыта в 1860 г. К. Давенном. Размеры паразита 10—17 μ . Она имеет очень длинную сильно извитую ундулирующую мембрану (рис. 145), которая заходит далеко за конец тела в виде свободного жгутика. Паразит живет в толстом отделе кишечника человека.

Trichomonas buccalis открыта в 1773 г. О. Мюллером. Ундулирующая мембрана короткая, краевая фибрилла с трудом различима, размеры ее 10—17 μ . Встречается главным образом во рту у пожилых людей с плохими зубами, парадентозом 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

Дедерлейна, 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 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 карбарсоном или трифлюцидом.

Профилактика такая же, как и при венерических болезнях.

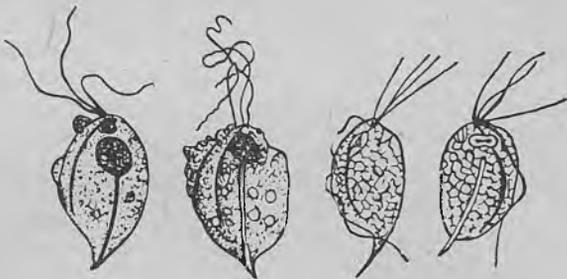


Рис. 145. *Trichomonas intestinalis*.

ПАТОГЕННЫЕ ТОКСОПЛАЗМЫ

Возбудитель токсоплазмоза — *Toxoplasma gondii* — был выделен у грызуна гондии в 1908 г. Ш. Николлем и Л. Мансо в Алжире. В последующие годы этот паразит был обнаружен у разных видов домашних и диких животных. Он относится к классу жгутиковых и имеет сходство с лейшманиями.

Морфология. *Toxoplasma gondii* имеет форму полумесяца, груши, овала, концы его иногда заострены, длина 4—7 μ , ширина 2—4 μ ; встречаются и более крупные особи — длиной 10—12 μ и шириной 5 μ (рис. 146).

С помощью электронного микроскопа было установлено наличие на поверхности тела токсоплазмы тончайших фибрилл. Токсоплазмы подвижны, обладают скользящим и вращательным движением, хотя жгутиков у них не обнаружено.

Токсоплазмы хорошо окрашиваются по методу Романовского—Гимзе; цитоплазма — в голубой, ядро — в рубиново-красный цвет. Размножаются они путем продольного деления. Возбудитель расположен свободно или внутри различных клеток гистиофагоцитарной системы, нервной ткани, печени, в плаценте и др. В процессе размножения внутри клеток образуются скопления молодых особей (псевдоцист), которые заполняют цитоплазму клеток хозяина и в дальнейшем разрушаются. Токсоплазмы не являются паразитами эритроцитов, процесса шизогонии у них не обнаружено, хотя окончательно этот вопрос не решен.

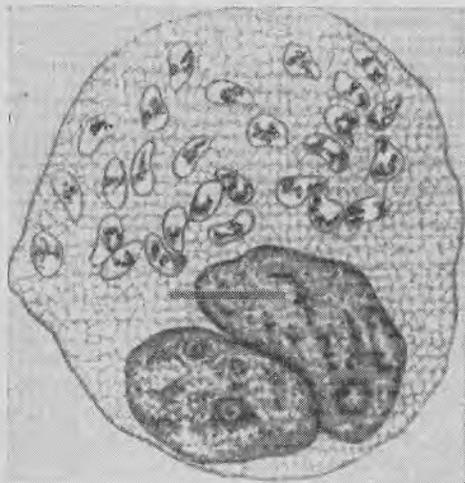


Рис. 146. Токсоплазмы, фагоцитированные клеткой.

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 можно культивировать в специальных культурах тканей. Хороший результат получается при культивировании во вращающихся пробирках, содержащих ткани из эмбрионов мышей и человека. Для культивирования 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 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 (голубей, кур, глухарей, тетеревов). Предполагают, что клещи-краснотелки из рода *Trombicula* могут служить резервуаром патогенных токсоплазм. Заболевания у домашних животных проявляются в виде лихорадки, расстройства дыхания, диареи, поражения центральной нервной системы, преждевременных родов, аборт, яловости. На вскрытии павших животных отмечают пневмонии, язвы кишечника, некротические очаги в печени, увеличение лимфатических узлов, экссудаты.

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 (конъюнктиву, влагалище, рот); заражение возможно также через пищу и воду, не подвергнутые достаточной термической обработке, и при укусе членистоногих (клещи, платяные вши). Большой 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 мозгу, поражение органов зрения (хориоретинит), цирроз печени, увеличение селезенки, пневмония, энтероколит, нефрит, гепатит, высокая (39—40°) или субфебрильная температура. У детей, 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 сенсибилизация 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 (хориоидит, перифлеблит 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 жидкости, 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 кусочков ткани в мозг или брюшину восприимчивых животных — мышей, белых крыс, морских свинок, кроликов, хомяков, голубей. У зара-

женных животных обычно развивается острое заболевание, мышцы 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 мозгу. При отрицательном результате производят пассирование до 3—4 раз. За зараженными мышами наблюдение ведется в течение 2 недель, за морскими свинками — 6 недель.

3. Серологическая реакция Себина —Фельдмана. Под влиянием антител в сыворотках больных токсоплазмы теряют способность окрашиваться метиленовым синим. В испытуемую сыворотку добавляют токсоплазмы, добытые из перитонеального экссудата зараженных мышей (на 3—4-й день после заражения), пробирки помещают в водяную баню при 37—56° на 30—60 минут, затем в пробирки с сывороткой добавляют раствор метиленового синего (рН 11,0). Если в сыворотке содержались специфические антитела, то цитоплазма паразита не окрасится, в то время как в контроле с сывороткой здорового человека токсоплазмы окрашиваются в синий цвет. Реакция считается положительной в разведении сыворотки 1:4—1:64, если больше 50% паразитов остаются неокрашенными.

4. 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.

5. Внутрикожную пробу производят по типу туберкулиновой пробы Манту. Результат учитывают через 48 часов; размер эритемы 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, ибо она часто бывает отрицательной. Кроме того, ставят реакцию гемагглютинации с эритроцитами барана, предварительно сенсibilизированными (нагруженными) токсоплазмозным антигеном, и антителами исследуемой сыворотки больного.

Лечение. Применяются сульфаниламидные препараты (сульфодимезин), хлоридин, который идентичен импортному препарату дараприму. 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, трупы домашних и диких животных, погибших от токсоплазмоза, обливают керосином или другими дезинфицирующими веществами и закапывают на глубину не менее 1,5 м в специальных скотомогильниках.

Среди населения проводят санитарно-просветительную работу по разъяснению правил личной гигиены (мытье рук перед едой, после соприкосновения с животными и продуктами животного происхождения, запрещение употребления в пищу непроваренных мясных продуктов, особенно печени).

Особое внимание должно быть уделено предупреждению заражений профессионального характера — работников ветеринарной службы, боен,

мясокомбинатов, животноводческих ферм, утильзаводов, доярок, охотников за промысловыми дикими животными, лабораторных работников. Лиц указанных профессий необходимо периодически обследовать и в случае выявления среди них больных проводить лечение.

Для профилактики врожденного токсоплазмоза всех женщин, у которых были самопроизвольные аборты, преждевременные роды, мертворождения, рождение уродов, нужно подвергать лабораторному исследованию. Всем выявленным больным необходимо проводить полный курс лечения.

ВОЗБУДИТЕЛЬ АМЕБИАЗА

Возбудитель амелиаза — *Entamoeba histolytica* — открыт Ф. А. Лешем в 1875 г. Дальнейшие многочисленные исследования отечественных и зарубежных ученых подтвердили открытие Ф. А. Леша и значительно расширили представление об этой болезни. В 1903 г. Ф. Шаудин дифференцировал два вида амел: *Entamoeba histolytica* и *Entamoeba coli*, которых относят к классу саркодовых, семейству Entamoebidae.

Морфология. *Entamoeba histolytica* в организме человека существует в трех формах:

1) вегетативная крупная тканевая форма, питающаяся эритроцитами и не инцистирующаяся — *Entamoeba histolytica forma magna*;

2) вегетативная мелкая комменсальная инцистирующаяся 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 μ (в среднем 23 μ), 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*. Имеет размеры в пределах 12—25 μ . Ядро сферической формы диаметром 3—7 μ , 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. Амелы 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 μ , оболочку с тонкими стенками и двойными контурами. В зрелых цистах содержится четыре 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 кишеч-

нике которого они превращаются в просветные формы. Этим заканчивается жизненный цикл развития *Entamoeba histolytica*.

В кишечнике человека обитают непатогенные амёбы — *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 амёбиаза выращивают на среде Павловой (500 мл дистиллированной воды + 4,25 г NaCl + 0,3 г Na_2HPO_4 + 0,5 г KH_2PO_4 ; смесь разливают в пробирки по 9,5 мл и в каждую пробирку добавляют по 0,5 мл лошадиной сыворотки и по 1 петле крахмала).

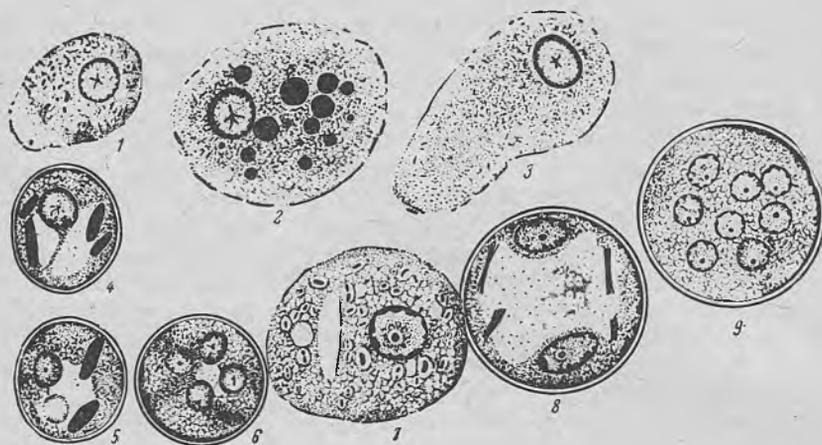


Рис. 147 *Entamoeba histolytica* (1—6) и *Entamoeba coli* (7—9)

1 — просветно-комменсальная форма; 2 — тканевая форма с фагоцитированными эритроцитами; 3 — тканевая форма без эритроцитов; 4—6 одно-, двух- и четырехядерные цисты; 7 — вегетативная форма; 8—9—двух- и восьмиядерные цисты.

Патогенность для животных. При заражении котят и собак *per rectum* возникают типичные дизентерийные поражения прямой кишки, а также абсцессы печени (внекишечная форма амёбиаза). Одной из лучших моделей экспериментального амёбиаза являются белые крысы.

Патогенез и заболевание у человека. Заражение происходит через цисты, находящиеся в воде, пищевых продуктах, загрязненных фекалиями. Амёбиаз распространен повсеместно, но чаще в южных областях с арычным водоснабжением; цистоносительство в некоторых местах достигает 20—30%.

Болезнь протекает хронически и сопровождается 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; амёбы проникают в слизистую оболочку, подслизистый и мышечный слой, в сосуды кишечника и по ветвям воротной вены достигают печени.

В качестве осложнений возникают абсцессы и некроз печени, иногда абсцессы легких и мозга. В некоторых случаях амёбы попадают в большой круг кровообращения и тогда может поражаться любой орган.

В патогенезе амёбиаза большую роль играют различные виды бактерий, которые обуславливают совместно с энтамебами патологический про-

цесс. Экспериментальные исследования паразитоценоза 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 амебиоза 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 амебиоза в ткани, как это было установлено, способствует целый ряд факторов. *Entamoeba histolytica* благодаря наличию у нее псевдоподий обладает способностью внедряться в ткани, а также протеолитическими свойствами — 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 амебиозу, о чем свидетельствует широкое распространение цистоносительства (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 паразитоценоза. Иммунитет при амебиозе 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 амебиоз можно воспроизвести также, заражая котят или белых крыс, у которых развивается типичная картина болезни.

Лечение. Применяются солянокислый эметин, аминарсон, ятрен, хлортетрациклин, окситетрациклин, грамицидин, резотрен (химическое соединение хлорохина и йодгидроксихинолина), пуримицин. Хороший эффект получается при назначении смеси антибиотиков, которые вводят внутрь в капсулах (полимиксин В, дигидрострептомицин, неомицин и бацитрацин), а также при комбинированном лечении окситетрациклином и ятrenom. Для воздействия на бактериальную микрофлору, отягощающую амебиоз, применяют антибактериальные препараты — грамицидин, пенициллин, синтомицин, сульфаниламиды.

Профилактика. Всех больных госпитализируют и подвергают тщательному лечению. Для борьбы с амебиозом производят удаление нечистот, проводят борьбу с мухами, защиту от мух и загрязнений фекалиями пищевых продуктов и воды, обследование работников пищеблоков на цистоносительство, повышают общий культурный уровень населения и санитарно-гигиенические навыки.

ПЛАЗМОДИИ МАЛЯРИИ

Плазмодии малярии принадлежат к классу споровиков (И. И. Мечников, 1887), 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. Лаверан открыл возбудителя четырехдневной малярии, в 1890 г. Дж. Грасси и Р. Фелетти — возбудителя трехдневной малярии, в 1897 г. У. Уэлч — возбудителя тропической малярии, в 1922 г. Ж. Стивенс — возбудителя трехдневной малярии (*Plasmodium ovale*).

Строение возбудителей малярии было изучено с помощью специального метода окраски, разработанного Д. Л. Романовским в 1891 г.

Роль комара в эпидемиологии малярии птиц была установлена в 1895 г. Р. Россом, а в эпидемиологии малярии человека — в 1898 г. П. Мансоном.

Морфология плазмодиев. М е р о з о и т ы — наиболее молодые формы паразита, которые возникают в результате деления (меруляции) взрослого шизонта. Они имеют круглую или овальную форму и небольшой размер (1—2 μ). Мерозоиты состоят из цитоплазмы и ядра, не обладают амебовидным движением. Цитоплазма окрашивается по Романовскому—Гимзе в голубой, ядро — в красный цвет. Мерозоиты проникают в эритроциты и дают начало бесполом 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).

М о л о д о й ш и з о н т (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.

П о л у з р е л ы й ш и з о н т обладает амебовидной подвижностью. В процессе роста у него появляется пигмент (продукт расщепления гемоглобина) в виде темно-бурых пятен.

З р е л ы й ш и з о н т 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 мерозоитов. Пигмент скапливается в центре в виде компактного образования. В конце процесса меруляции эритроциты разрушаются и мерозоиты попадают в плазму крови, одни из них проникают в эритроциты, другие (большинство) погибают под влиянием иммунных факторов организма.

Г а м е т о ц и т ы (гамонты, гаметы) — половые клетки, которые подразделяются на женские — м а к р о г а м е т о ц и т ы (размер их 12—14 μ , содержат большие зерна пигмента, ядра окрашиваются в красный цвет, невелики, компактны и располагаются у края клеток) и мужские — м и к р о г а м е т о ц и т ы (имеют меньший размер, цитоплазма окрашивается бледнее, ядра крупные, слегка диффузные, располагаются в центре).

Развитие малярийных плазмодиев. В развитии плазмодиев наблюдаются бесполой и половой циклы (рис. 148). Бесполой цикл развития малярийного паразита совершается в организме человека и называется ш и з о г о н и е й . При укусе человека самкой комара из рода *Anopheles*, зараженной возбудителями малярии, вместе со слюной в кровь человека попадают плазмодии малярии в виде нитевидных клеток — с п о р о з о и т о в , проделывая определенный цикл развития. Они внедряются в клетки печени и других органов и тканей организма человека. Эта стадия называется в н е э р и т р о ц и т а р н о й . В печеночных клетках спорозоиты приобретают округлую форму и достигают определенной величины. В дальнейшем они начинают делиться с образованием большего количества м е р о з о и т о в . У *Pl. falciparum* совершается один, а у *Pl. vivax* — два цикла тканевой ши-

зогонии. Затем формируются мерозоиты, которые становятся способными проникать в эритроциты. В период тканевых циклов развития малярийных паразитов у инфицированных людей не отмечается клинических проявлений заболевания. Некоторые из мерозоитов затем проникают в эритроциты, где они превращаются в амебоидные тельца, которые растут внутри эритроцитов до полного своего развития, затем наступает стадия деления — меруляция с образованием мерозоитов, которые снова проникают в эритроциты и повторяют свой цикл развития.

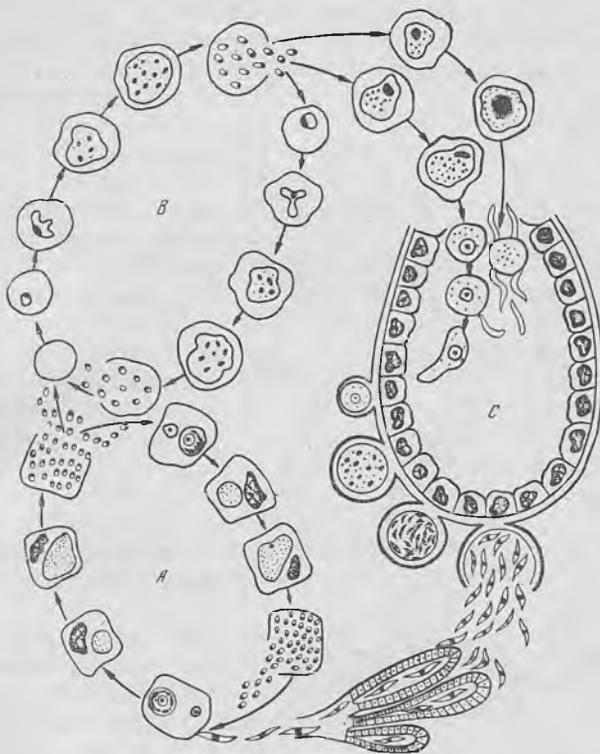


Рис. 148. Жизненный цикл малярийных паразитов.
 А — тканевая (внеэритроцитарная) шизогония; В — эритроцитарная; С — половое размножение.

На определенном этапе мерозоиты превращаются в половые формы — макро- и микрогаметы; при попадании в желудок комара происходит оплодотворение макрогамет микрогаметами, в результате чего образуется подвижная форма — 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 μ и наполнена спорозонтами. Затем она лопається, и спорозонты выходят в полость тела комара, накапливаются в клетках слюнных желез и при укусе вводятся в организм человека, где проделывают внеэритроцитарную шизогонию вначале в ткани, а затем проникают в эритроциты и совершают эритроцитарную шизогонию. Для развития паразита в организме комара необходима оптимальная температура 30°; ниже 16—17° процесс оплодотворения и про-

никновения оокинеты в стенку желудка комара не происходит. При 25° у *Pl. vivax* развитие спорозоитов завершается через 10 суток, у *Pl. falciparum* — через 14, у *Pl. malariae* — через 18. 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 1 месяца. Трансовариальной передачи плазмодиев малярии у комаров не существует. Характеристика основных видов малярийных паразитов представлена в табл. 33.

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 пятипалый комар *Anopheles maculipennis*.

Патогенность для животных. В настоящее время выявлено около 50 видов малярийных плазмодиев, способных вызывать заболевания у животных и птиц. *Pl. knowlesi*, *Pl. kochi*, *Pl. inui*, *Pl. brasilianum* и др. патогенны для обезьян, *Pl. gallinaceum*, *Pl. fallax* 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 макаков, используют для лечения (пиротерапии) прогрессирующего 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 колеблется от 9 до 11 месяцев, в среднем составляя 10 месяцев, на юге — 10—18 суток.

Малярийный приступ возникает в результате ответной реакции организма на белковые вещества, поступающие в кровь вследствие распада эритроцитов. Повторные приступы играют сенсибилизирующую роль и приво-

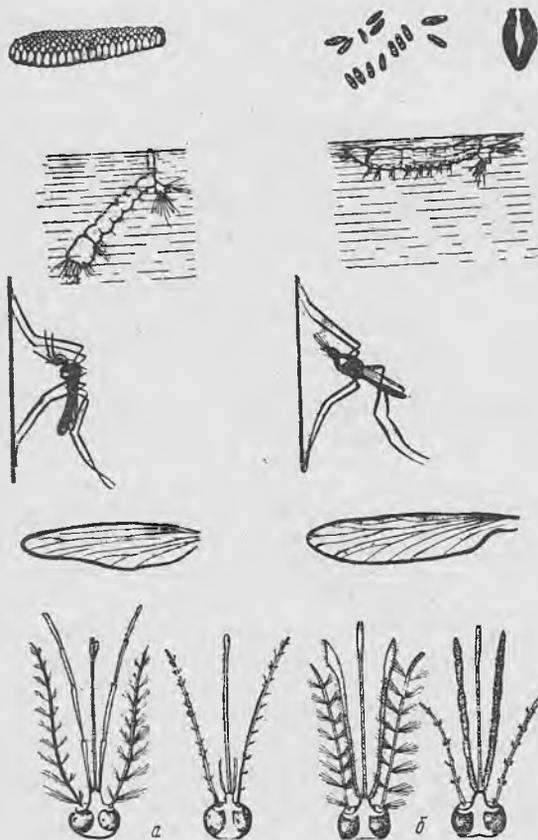


Рис. 149. Отличительные признаки комара кулекс (а) и анофелес (б).

Дифференциация малярийных паразитов

Название возбудителя	Цикл развития (в часах)	Молодые шизонты	Взрослые шизонты	Стадия меруляции	Гаметоциты	
					макрогаметоциты	микрогаметоциты
<i>Pf. vivax</i> возбудитель трехдневной малярии)	48	Правильные кольцевидные формы, занимающие $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ диаметра эритроцита	Амебовидная форма, подвижность резко выражена, пигмент собран скоплениями, эритроциты увеличены, бледно окрашены, с крапчатостью	Форма тутовой ягоды, 12—20 мерозонтов, расположенных беспорядочно, вокруг компактные глыбки пигмента	Круглая клетка, ядро небольшое, расположенное эксцентрично. Клетка занимает весь эритроцит, увеличенный в размере	Та же форма и величина, но ядро больше по размеру, интенсивно окрашивается, расположено в центре клетки, цитоплазма слабо окрашивается
<i>Pf. malariae</i> (возбудитель четырехдневной малярии)	72	Такие же, как и у <i>Pf. vivax</i>	Форма ленты, подвижность мало выражена, паразит вытянут поперек эритроцитов, по длине одного края вытянуто ядро, на противоположной стороне расположен пигмент, эритроциты нормального размера	Форма в виде правильной розетки, содержит 6—8, реже 12 мерозонтов, по периферии пигмент собран скоплениями	Такие же, как у <i>Pf. vivax</i> , но меньшей величины, не больше нормального эритроцита	Такие же, как у <i>Pf. vivax</i> , величиной не больше нормального эритроцита
<i>Pf. falciparum</i> (возбудитель тропической малярии)	48	Мелкие кольца, занимающие $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{7}$ диаметра эритроцита; может быть 2—3 кольца в одном эритроците; шизонты весьма подвижны	В периферической крови не встречаются	Размножение происходит в клетках печени, образует 6—24 мерозонта	Полулунной формы. Ядро в центре, к нему тесно прилегает пигмент	Полулунной формы. Ядро большое, более половины длины клеток, пигмент распространяется далеко за пределы ядра

дят к развитию тяжелой клиники малярии (комы, отека мозга). Существуют гипореактивные и ареактивные формы малярии.

Механизм поздних рецидивов окончательно не выяснен. Предполагают, что они зависят от активизации в весенний период спорозоитов, сохранившихся в стабильном состоянии в тканевых клетках.

Болезнь сопровождается типичной для каждой формы малярии лихорадкой, патологической картиной крови, увеличением селезенки и развитием анемии, а также различными осложнениями (меланоз внутренних органов и тканей, поражение печени, почек, пищеварительного тракта, нервной системы и др.).

Хронической формы малярии, как это доказано, не существует. Длительность тропической малярии 1 год, трехдневной — $1\frac{1}{2}$ года, четырехдневной — до 3 лет.

Иммунитет при малярии связан с гуморальными и клеточными факторами. В крови больных обнаруживают паразитолитические и комплемент-связывающие антитела. Главную роль в иммунитете играют клеточные факторы — фагоцитоз плазмодиев макрофагами — ретикуло-эндотелиальными клетками селезенки, печени, а также клетками ретикуло-эндотелиальной системы венозных синусов и капилляров кровеносных сосудов. Иммунитет отличается видовой специфичностью. Например, человек, переболевший трехдневной формой малярии, не приобретает невосприимчивости к тропической форме.

При малярии наблюдаются периоды скрытого внеэритроцитарного паразитоносительства. Под влиянием различных внешних факторов (инсоляция, охлаждение, травма, инъекции вакцин, 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 акрихином, плазмоцидом, хиноцидом, хинином, бигумалем, хлоридином, циклохином, резохинном.

Всем болевшим в прошлом году малярией проводят общественную химиопрофилактику. В течение всего сезона больные получают акрихин или бигумаль с плазмоцидом. Каждый больной малярией находится под диспансерным наблюдением не менее $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ 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).

В целях борьбы с личинками водоемы обрабатывают препаратами ДДТ, а в полезных 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 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 капиталистических странах и в их колониях заболеваемость малярией все еще велика. В 1955 г. на земном шаре насчитывалось 200 000 000 больных клинической малярией, умерло от этой инфекции свыше 2 000 000 человек. Высока заболеваемость малярией в Индии, Пакистане, Цейлоне, Бирме, тропической Африке, Восточной Африке.

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 μ и ширина 40—70 μ (рис. 150), иногда длина 200 μ и ширина 70 μ .

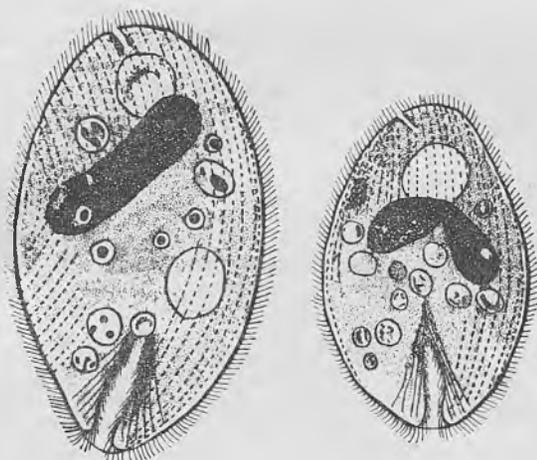


Рис. 150. Балантидии кишечника человека.

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 загонять 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 эндоплазме погружен почковидный макронуклеус с густым скоплением хроматина и несколькими ядрышками; на вогнутой поверхности помещается микронуклеус, имеются две сократительные вакуоли. Размножение происходит путем поперечного деления.

В кишечнике человека инфузория инцистируется, одевается двуслойной оболочкой, под которой исчезает ресничный покров. Размеры цист 30—60 μ в диаметре.

Культивирование производят в специальных 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 культуры балантидиев, свободные от бактериальной микрофлоры.

Патогенность для животных. Балантидиазом болеют домашние и дикие свиньи, обезьяны, серые крысы и другие животные. Основная роль в эпиде-

миологии 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 $\frac{1}{3}$ 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 балантидиазе не изучен.

Лабораторная диагностика. Для исследования берут свежие испражнения больных. В нефиксированных мазках живые инфузории легко видимы в микроскоп в виде оживленно передвигающихся крупных клеток. Цисты в организме человека образуются редко и в небольшом количестве, диагностического значения они не имеют.

Лечение. Используются те же средства, что и при амебиазе. Кроме того, назначают клизмы из азотнокислого хинина или азотнокислого серебра, внутрь — осарсол, гексилрезорцин, хлортетрациклин.

Профилактика обеспечивается путем проведения санитарно-гигиенических мероприятий (защита продуктов и воды от загрязнения испражнениями свиней и соблюдение личной гигиены при уходе за ними).

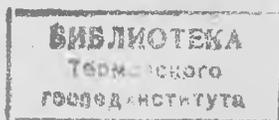
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Адамс М. Бактериофаги. М., 1961.
- Адо А. Д. Антигены как чрезвычайные раздражители нервной системы. М., 1952.
- Азбелев В. Н. Пищевые токсикоинфекции и интоксикации, вызванные аэробными бактериями. М., 1952.
- Александров Н. И. и Гефен Н. Е. Активная специфическая профилактика инфекционных болезней и пути ее усовершенствования. М., 1962.
- Анатомия бактерий (пер. с англ.) М., 1960.
- Арапов Д. А. Раневая анаэробная инфекция. М., 1950.
- Бароян О. В., Гайлонская И. Н. Кишечные вирусы и вызываемые ими заболевания. М., 1962.
- Безредка А. М. Анафилаксия и антианафилаксия. М., 1928.
- Билибин А. Ф. и Кац-Чернохвостова Л. Я. Брюшной тиф и паратифы. М., 1949.
- Бойд В. Основы иммунологии. М., 1949.
- Большая медицинская энциклопедия, т. I—XXXV, 1956—1964.
- Борде Ж. Иммуитет, антигены, антитела. М., 1928.
- Вагнер Р., Митчелл Г. Генетика и обмен веществ. М., 1958.
- Ваксман З. А. Антагонизм микробов и антибиотические вещества. М., 1947.
- Вашков В. И. Дезинфекция, дезинсекция и дератизация. М., 1956.
- Веркман К., Вильсон П. Физиология бактерий. М., 1954.
- Виявин Г. Д. Эризипеллоид. М., 1955.
- Виноградский С. Н. Микробиология почвы. М., 1952.
- Виноградский С. Н. О роли микробов в общем круговороте жизни. Петербург, 1897.
- Вирусные и риккетсиозные инфекции человека. Под ред. Т. Риверса. М., 1955.
- Власов В. А. Менингококковая инфекция у детей раннего возраста. М., 1950.
- Вогралик Г. Ф. Учение об эпидемиях. Томск, 1935.
- Военная эпидемиология. Под ред. И. И. Рогозина. Л., 1962.
- Выгодчиков Г. В. Микробиология стафилококковых заболеваний. М., 1950.
- Гамалея Н. Ф. Собрание сочинений. М., 1951.
- Гаузе Г. Ф. Лекции по антибиотикам. М., 1959.
- Гезер Г. История повальных болезней. СПб, 1867.
- Генетика микроорганизмов. Под ред. В. Д. Тимакова. М., 1963.
- Глязер Г. Драматическая медицина (пер. с нем.). М., 1962.
- Гольдфарб Д. М. Бактериофагия. М., 1961.
- Гостев В. С. Химия специфического иммунитета. М., 1959.
- Грипп. Под ред. В. М. Жданова, М., 1958.
- Громашевский Л. В. Механизмы передачи инфекций. Киев, 1961.
- Губарев Е. М. Основные процессы обмена веществ у микробов. М., 1961.
- Гулый М. Ф. Биосинтез белка. Киев, 1963.
- Гурвич А. Е. Современные представления о биосинтезе антител. В кн.: Химические основы процессов жизнедеятельности. М., 1962.
- Доссе Ж. Иммуногематология. М., 1959.
- Дубинин Н. П. Молекулярная генетика и действие излучений на наследственность. М., 1963.
- Дюбо Р. Бактериальная клетка. М., 1948.
- Елин В. Общие вопросы инфекционного и иммунного процессов. Киев, 1961.
- Емельянова О. С. Микробиология туляремии. М., 1961.
- Ермольева З. В. Холера. М., 1942.

- Жакоб Ф., Вольман Э. Пол и генетика бактерий. М., 1962.
- Живая клетка (сборник). М., 1962.
- Жуков-Вережников Н. Н. Диагноз чумы и холеры. М., 1944.
- Жуков-Вережников Н. Н. и Пехов А. П. Генетика бактерий. М., 1963.
- Здродовский П. Ф. Проблема инфекции, иммунитета и аллергии. М., 1963.
- Здродовский П. Ф. и Голиневич Е. М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. М., 1953.
- Зильбер Л. А. Основы иммунологии. М., 1958.
- Ивановский Д. И. О двух болезнях табака. М., 1949.
- Изменчивость микроорганизмов и бактериофагия. Под ред. В. Д. Тимакова. М., 1960.
- Иммунитет и вирусные болезни. Под ред. А. Нэджара. М., 1962.
- Имшенецкий А. А. Строение бактерий. М., 1940.
- Ировец О., Петер Р., Ира И., Петру М. Микробиология влагалища и трихомоназ половых органов. М., 1958.
- Кассирский И. А., Плотников Н. И. Болезни жарких стран. М., 1959.
- Кауфман Ф. Семейство кишечных бактерий. М., 1959.
- Кашкин П. Н. Кандидозы. Л., 1958.
- Кашкин П. Н. Медицинская микология. Л., 1962.
- Киктенко В. С. Лептоспирозы человека. М., 1954.
- Козлов Ю. А. Питательные среды. Л., 1959.
- Коробкова Е. И. Эпидемиология и микробиология холеры. М., 1949.
- Космодамианский В. Н. Бактериология и патогенез туберкулеза. Л., 1950.
- Костычев С. П. Микробиология и ее значение для человека. Киев, 1952.
- Косяков П. Н. Антигенные вещества в организме и их значение в биологии. М., 1954.
- Красильников Н. А. Лучистые грибки и родственные им организмы. М., 1938.
- Красильников Н. А. Определитель бактерий и актиномицетов. М., 1949.
- Кульверсон Д. Т. Иммунитет и паразитарные болезни. М., 1948.
- Лис Г. Биохимия автотрофных бактерий. М., 1958.
- Лобашев М. Е. Генетика. Л., 1963.
- Матвеев К. М. Ботулизм. М., 1959.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. Кишинев, 1962.
- Месробеану Л. и Пэуиеску Э. Физиология бактерий. Бухарест, 1963.
- Мечников И. И. Академическое собрание сочинений. М., 1954.
- Мишустин Е. Н. и Перцовская М. И. Микроорганизмы и самоочищение почвы. М., 1954.
- Молекулярная генетика (пер. с англ.). М., 1964.
- Морозов М. А., Соловьев В. Д. Оспа. М., 1948.
- Муромцев С. Н. Изменчивость микроорганизмов и проблема иммунитета. М., 1953.
- Николь Ш. Эволюция заразных болезней. М., 1937.
- Павлов И. П. Избранные произведения. М., 1949.
- Пастер Л. Исследования о брожениях. М., 1937.
- Первушин Б. П. Вопросы микробиологической и иммунологической диагностики бруцеллеза у человека. М., 1962.
- Перетц Л. Г. Значение нормальной микрофлоры для организма человека. М., 1955.
- Пехов А. П. Электронномикроскопическое исследование бактерий и фагов. М., 1962.
- Першин Г. Н. Влияние химиотерапевтических веществ на бактериальные ферменты. М., 1952.
- Планельес Х. Х., Харитонова А. Побочные явления при антибиотикотерапии бактериальных инфекций. М., 1960.
- Пол Дж. Культура клеток и тканей. М., 1963.
- Профилактика инфекций живыми вакцинами. Под ред. М. И. Соколова. М., 1960.
- Работнова И. Л. Роль физико-химических условий (рН и гН₂) в жизнедеятельности микроорганизмов. М., 1957.
- Розбери Т. Мир или чума, биологическая война и как предотвратить ее. М., 1956.
- Руднев Г. П. Бруцеллез. М., 1955.
- Руднев Г. П. Зоонозы. М., 1959.
- Руководство по микробиологической диагностике инфекционных болезней. Под ред. К. И. Матвеева и М. И. Соколова. М., 1964.
- Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. Т. I—IV, М., 1962.
- Самойлович Д. С. Избранные произведения. М., 1952.
- Сахаров П. П. и Гудкова Е. И. Листереллезная инфекция. М., 1959.
- Сванидзе Д. П. Амебиаз и балантидиаз. М., 1959.
- Сибирская язва. Сборник организационно-методических материалов. М., 1962.
- Скворцов В. В., Киктенко В. С., Кучеренко В. Д. Выживаемость и индикация патогенных микробов во внешней среде. М., 1960.
- Смит К. Вирусы. М., 1963.
- Соколов М. И., Павлов П. В. Справочник по применению вакцин и сывороток. М., 1961.

- Соловьев В. Д., Бехтемиров Т. А. Тканевые культуры в вирусологии. М., 1963.
- Стэнли У. и Вэлленс Э. Вирусы и природа жизни. М., 1963.
- Стефенсон М. Метаболизм бактерий. М., 1951.
- Сухов К. С. Общая вирусология. М., 1959.
- Тереховский М. М. О наливочных анималькулях. 1775. Русский перевод в кн.: Соболь С. Л. История микроскопа и микроскопических исследований в России в XVIII в. М.—Л., 1949.
- Тимаков В. Д. и Гольдфарб Д. М. Основы экспериментальной медицинской бактериологии. М., 1958.
- Торсуев Н. А. Лепра. М., 1952.
- Токин Б. П. Фитонциды. М., 1948.
- Туманский В. М. Микробиология чумы. М., 1958.
- Федоров В. Н., Рогозин И. И. Профилактика чумы. М., 1953.
- Чистович Г. Н. Патогенез стафилококковой инфекции. Л., 1961.
- Чумаков М. П., Присмин И. М., Зацепин Т. С. Полиомиелит (детский спинномозговой паралич). М., 1953.
- Шляхов Э. Н. Эпидемиология, диагностика и профилактика сибирской язвы. Кишинев, 1960.
- Штутцер М. И. Морфология, систематика и диссоциация бактерий. В кн.: Руководство по микробиологии и эпидемиологии. Т. I. М., 1937.
- Эльберт Б. Я. Микробиология склеромы. М., 1954.

- Bergey's Manual of determinative Bacteriology. Baltimore, 1957.
- Kolle, Kraus, Uhlenhuth. Handbuch der pathogenen Microorganismen. Jena, 1928—1931.
- Topley W. W. a. Wilson G. S. The principles of bacteriology and immunity. Baltimore, 1955.
- Wildführ G. Medizinische Mikrobiologie, Immunobiologie und Epidemiologie. Leipzig. Teil I, 1959; Teil II, 1961.
- Zinsser H. A textbook of bacteriology. New York, 1948.



СО Д Е Р Ж А Н И Е

Предисловие ко второму изданию	1
Введение.	5
Предмет и задачи микробиологии	5
Краткий исторический очерк развития микробиологии	6
Микробиология в период развития торгового и промышленного капита- ла. Изобретение микроскопа. Исследование А. Левенгука	7
Природа инфекционных болезней и борьба с ними. Исследования Д. С. Самойловича, Э. Дженнера	8
Расцвет микробиологической науки во второй половине XIX века	8
Усовершенствование методов исследования микроорганизмов и даль- нейшее развитие микробиологии.	9
Проблемы невосприимчивости к инфекционным болезням, специфиче- ская терапия и профилактика их	10
История отечественной микробиологии	13
Микробиология в СССР	16

Часть первая

ОБЩАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Классификация и морфология микроорганизмов	19
Классификация микробов	19
Морфология и строение бактерий	22
Морфология и строение актиномицетов	32
Морфология и строение спирохет	34
Морфология и строение микоплазм	35
Морфология и строение риккетсий	36
Морфология и строение вирусов	37
Морфология и строение грибов	40
Морфология и строение простейших	43
Основные методы исследования морфологии микроорганизмов	44
Физиология микроорганизмов	47
Химический состав микробов	47
Физико-химические свойства микроорганизмов	50
Питание микробов	51
Механизм обмена веществ у микроорганизмов	54
Ферменты и их роль в обмене веществ	54
Белковый обмен	56
Углеводный обмен	58
Минеральный обмен	60
Практическое использование ферментативных свойств микробов	60
Дыхание микроорганизмов	61
Образование микробами пигментов	66

Свечение микроорганизмов	67
Ароматообразующие микробы	67
Размножение и рост микроорганизмов	68
Основные принципы культивирования микроорганизмов	70
Распространение микробов в природе	79
Микрофлора почвы	79
Микрофлора воды	81
Микрофлора воздуха	82
Нормальная микрофлора тела человека	84
Роль микробов в круговороте веществ	89
Круговорот азота	89
Круговорот углерода	91
Круговорот серы, фосфора и железа	94
Влияние факторов внешней среды на микробов	95
Действие физических факторов	95
Действие химических веществ	98
Влияние биологических факторов	99
Бактериофаги	102
Генетика микроорганизмов	110
Изменчивость основных признаков микроорганизмов	112
Формы изменчивости микроорганизмов	115
Механизмы, обуславливающие внутривидовую и видообразующую изменчивость	121

Часть вторая

УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ И ИММУНИТЕТЕ

Инфекция и инфекционный процесс	131
Формы симбиоза	132
Основные особенности патогенных микроорганизмов	133
Роль макроорганизма, внешней среды и социальных условий в возникновении и развитии инфекционного процесса	142
Механизмы передачи возбудителей и классификация инфекционных болезней	145
Пути распространения микробов в организме	148
Формы проявления инфекции	149
Учение об иммунитете	152
Виды иммунитета	154
Формы иммунитета	154
Тканевой иммунитет	154
Гуморальный иммунитет	158
Антигены	159
Антитела	169
Функциональный иммунитет	169
Теоретические основы иммунитета	174
Реакции иммунитета и их практическое значение	178
Антитоксины и реакция нейтрализации токсина антитоксином	178
Преципитины и реакция преципитации	180
Агглютинины и реакция агглютинации	182
Лизины и реакция лизиса	186
Реакция связывания комплемента	188
Опсонины и реакция опсонизации	188
Аллергия и анафилаксия	190
Анафилаксия	190
Сывороточная болезнь	193
Инфекционная аллергия	194
Лекарственная болезнь	194
Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний	197
Вакцинопрофилактика	197
Вакциноотерапия	199
Серотерапия и серопрфилактика	199
Химиотерапия и химиопрфилактика инфекционных болезней	201
Химиопрепараты	201
Антибиотики	203

Часть третья

СПЕЦИАЛЬНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

Патогенные кокки	215
Стафилококки	215
Стрептококки	221
Роль стрептококка в этиологии скарлатины	226
Роль стрептококка в этиологии ревматизма	229
Пневмококки	230
Менингококки	233
Гонококки	235
Гноеродные условно патогенные микробы	238
Возбудители чумы, туляремии и бруцеллеза	240
Пастерелла чумы	240
Возбудитель туляремии	245
Бруцеллы	249
Возбудители сапа и мелниоза	255
Возбудитель сапа	255
Возбудитель мелниоза	257
Кишечно-тифозно-паратифозные и дизентерийные бактерии	261
Escherichia coli	261
Салмонеллы брюшного тифа и паратифов	265
Салмонеллы—возбудители пищевых токсикоинфекций	273
Шигеллы	276
Холерный вибрион	281
Патогенные спириллы	286
Капсульные бактерии	288
Бактерии пневмонии	290
Бактерии озены	290
Бактерии риносклеромы	291
Возбудители инфлюэнцы, мягкого шанкра и коклюша	293
Возбудитель инфлюэнцы	293
Возбудитель мягкого шанкра	295
Возбудитель коклюша	297
Возбудитель сибирской язвы	301
Патогенные анаэробы	308
Клостридии столбняка	308
Клостридии газовой анаэробной инфекции	312
Cl. perfringens	312
Cl. novyi (Cl. oedematiens)	314
Cl. septicum	315
Cl. histolyticum	316
Клостридии ботулизма	318
Патогенные коринебактерии	322
Возбудитель дифтерии	322
Листерии	327
Возбудитель эризипелоида	330
Патогенные микобактерии	332
Возбудитель туберкулеза	332
Возбудитель лепры	340
Патогенные актиномицеты	344
Возбудители возвратного тифа, фузоспирохетоза, сифилиса, лептоспирозов	347
Возбудители возвратного тифа	347
Возбудители фузоспирохетоза	351
Возбудитель сифилиса	351
Патогенные лептоспиры	355
Риккетсии	359
Возбудитель сыпного тифа	359
Возбудитель крысиного риккетсиоза	363
Возбудитель марсельской лихорадки	364
Возбудитель североазиатского риккетсиоза	365
Возбудитель лихорадки tsutsugamushi	366
Возбудитель везикулезного риккетсиоза	367
Возбудители пароксизмальных риккетсиозов	367
Риккетсии Ку-лихорадки	368
Возбудители орнитоза, ситтакоза, пахового лимфогранулематоза, трахомы	371
Возбудитель орнитоза	371
Возбудитель атипичной пневмонии	373

Возбудитель венерического лимфогранулематоза	373
Возбудитель трахомы	373
Вирусы	375
Основные методы лабораторной диагностики вирусных заболеваний	375
Вирусы, вызывающие инфекции дыхательных путей (миксовирусы, аденовирусы, поксвирусы)	378
Вирусы гриппа и парагриппозных заболеваний	378
Вирус эпидемического паротита	382
Вирус кори	383
Аденовирусы	385
Вирус натуральной оспы	386
Вирус ветряной оспы	390
Вирус опоясывающего лишая	391
Вирусы, вызывающие кишечные инфекции (энтеровирусы)	392
Вирус эпидемического полиомиелита	392
Вирусы Коксаки и ЕСНО	395
Вирус ящура	399
Вирус эпидемического гепатита	399
Вирусы, вызывающие трансмиссивные заболевания (арбовирусы)	401
Вирус клещевого энцефалита	401
Вирус японского энцефалита	403
Вирус энцефалита Сан-Луи	404
Вирус лимфоцитарного хориоменингита	404
Вирусы геморрагических лихорадок	404
Возбудитель крымской геморрагической лихорадки	404
Возбудитель омской геморрагической лихорадки	404
Возбудитель дальневосточной геморрагической лихорадки	405
Вирус желтой лихорадки	405
Вирус лихорадки денге	406
Вирус москитной лихорадки	406
Вирусы, вызывающие инфекции, передающиеся через наружные покровы (нитавирусы)	406
Вирус герпеса человека	406
Вирус бешенства	408
Вирусы опухолей и лейкозов	411
Другие вирусы	413
Патогенные грибы	414
Аспергиллы	414
Пенициллы	414
Мукоровые грибы	414
Несовершенные грибы	414
Дерматомицеты	417
Патогенные простейшие	422
Трипаномы	422
Лейшмании	423
Возбудитель кожного лейшманиоза	423
Возбудитель висцерального лейшманиоза	425
Лямблии и трихомонады	425
Возбудитель лямблиоза	425
Патогенные трихомонады	426
Патогенные токсоплазмы	427
Возбудитель амебиоза	431
Плазмодии малярии	433
Балантидии	439
Рекомендуемая литература	441

Пяткин Кирилл Дмитриевич

МИКРОБИОЛОГИЯ

Редактор *Г. П. Калина*

Техн. редактор *А. М. Миронова*

Корректор *О. А. Лосой*

Переплет художника *Л. С. Эрмана*

Сдано в набор 7/VII 1964 г.

Подписано к печати 28/XI 1964 г.

Формат бумаги $70 \times 108 \frac{1}{16} = 28,0$ печ. л. + 0,63

печ. л. вкл. (условных 39,21 л.) 36,07 уч.-изд. л.

Тираж 50 000 экз. Т-18 104 МУ — 12

Издательство «Медицина». Москва,

Петроверигский пер., 6/8

Заказ 3404.

Московская типография № 2 Главполиграфпрома

Государственного комитета Совета Министров СССР

по печати. Москва, Проспект Мира, 105.

Цена 1 р. 32 к.



