КОНСПЕКТ
СЕРИЯ ЛЕКЦИЙ
МЕДИЦИНСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ
ПОСОБИЕ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЭКЗАМЕНАМ
МОСКВА
В ПОМОЩЬ СТУДЕНТУ

Александр Седов
Вера Александровна Подколзина

Медицинская микробиология: конспект лекций для вузов

Текст предоставлен правообладателем
http://litres.ru/
Медицинская микробиология. Пособие для подготовки к экзаменам: Приор-издат; Москва; 2007
ISBN 5-9512-0690-1

Аннотация

Настоящим изданием мы продолжаем серию «Конспект лекций. В помощь студенту», в которую входят лучшие конспекты лекций по дисциплинам, изучаемым в гуманитарных вузах.

Материал приведен в соответствие с учебной программой курса «Медицинская микробиология».

Используя данную книгу при подготовке к сдаче экзамена, студенты смогут в предельно сжатые сроки систематизировать и конкретизировать знания, приобретенные в процессе изучения этой дисциплины; сосредоточить свое внимание на основных понятиях, их признаках и особенностях; сформулировать примерную структуру (план) ответов на возможные экзаменационные вопросы.

Данная книга не является альтернативой учебникам для получения фундаментальных знаний, но служит пособием для успешной сдачи экзаменов.

Содержание

Вопрос 1. Основы микробиологии. Классификация микроорганизмов 5
1. Основы микробиологии 5
2. Классификация (систематика) микроорганизмов 6
Вопрос 2. Особенности морфологии микроорганизмов 8
1. Основные морфологические формы бактерий 8
2. Клеточная стенка 10
3. Цитоплазматическая мембрана 11
Вопрос 3. Необязательные структурные компоненты бактериальной клетки 12
1. Споры 12
2. Жгутики 13
3. Ворсинки 14
4. Капсула 15
Вопрос 4. Питание и особенности метаболизма бактерий 16
1. Химические компоненты бактериальной клетки 16
2. Питание бактерий 17
3. Метаболизм бактерий 18
Вопрос 5. Особенности белкового и углеводного обмена у бактерий 19
1. Белковый обмен 19
2. Углеводный обмен 20
3. Типы биологического окисления у бактерий 21
Вопрос 6. Рост и размножение. Генетика бактерий 22
1. Рост и размножение бактерий 22
2. Бактериальная популяция. Колония 23
3. Генетика бактерий 25
Вопрос 7. Функциональные единицы генома. Изменчивость бактериальной клетки 26
1. Функциональные единицы генома 26
2. Фактор фертильности 27
3. Изменчивость 28
Вопрос 8. Нормальная микрофлора тела человека 30
1. Понятие о микробиоценозе 30
2. Особенности нормальной микрофлоры 31
Вопрос 9. Нормальная микрофлора кожи и верхних дыхательных путей 33
1. Нормальная микрофлора кожи 33
2. Нормальная микрофлора глаза 35
3. Нормальная микрофлора уха 36
4. Нормальная микрофлора дыхательных путей 37
5. Заселение микроорганизмами новорожденного 38
Вопрос 10. Микробиоценоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта 39
1. Нормальная микрофлора полости рта 39
2. Нормальная микрофлора пищевода 41

Вопрос 11. Микробиоценоз средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта 42
1. Микрофлора желудка 42
2. Микрофлора двенадцатиперстной и тонкой кишки 43
3. Микрофлора толстого кишечника 44
Вопрос 12. Микробиоценоз мочеполовой системы 45
1. Микрофлора уретры 45
2. Микрофлора женских половых органов 46
3. Степени чистоты влагалища здоровых женщин. Функции нормальной микрофлоры 47
Вопрос 13. Дисбактериоз 48
1. Функции нормальной микрофлоры 48
2. Дисбиоз (дисбактериоз) 50
Вопрос 14. Лечение дисбактериозов 51
1. Общие принципы терапии дисбиозов 51
2. Заместительная терапия дисбиозов 52
3. Роль бифидобактерий. Пробиотические продукты питания 53
Вопрос 15. Понятие о химиотерапии 55
1. Требования, предъявляемые к химиотерапевтическим средствам 55
2. Классификация химиотерапевтических средств 56
Вопрос 16. Классификация химиопрепаратов по химическому строению 57
1. Производные мышьяка, сурьмы и висмута 58
2. Сульфаниламиды 59
3. Диаминопиримидины 60
4. Нитрофурановые препараты 61
5. Хинолоны 62
6. Азолы 63
7. Антибиотики 64
Вопрос 17. Классификация антибиотиков 65
1. Основные классификации антибиотиков 65
2. Классификация по химическому строению 66
Вопрос 18. Механизм действия антибиотиков. Осложнения антимикробной терапии 68
1. Механизм антимикробного действия 68
2. Осложнения химиотерапии со стороны макроорганизма 69
Конец ознакомительного фрагмента. 70

В. А. Подколзина, А. А. Седов Медицинская микробиология: конспект лекций для вузов

Вопрос 1. Основы микробиологии. Классификация микроорганизмов

1. Основы микробиологии

Микробиология как самостоятельная наука, имеющая свои объекты и методы исследования, сформировалась во второй половине 19 века благодаря работам ***Пастера, Коха, Эрлиха, Мечникова, Ру*** и др., но и в настоящее время, также как и тесно связанные с ней, ***биотехнология*** и ***генная инженерия***, постоянно и интенсивно развивается.

Зародившись, как ***наука о возбудителях болезней***, т. е. как отрасль медицины, к настоящему времени *в зависимости от решаемых задач делится на*:

- общую;
- промышленную;
- сельскохозяйственную;
- ветеринарную;
- санитарную;
- медицинскую микробиологию.

Предметом изучения ***медицинской микробиологии*** являются ***микроорганизмы*** – *представители нормальной микрофлоры тела человека и возбудители различных заболеваний человека*, а также *методы лабораторной диагностики, специфической профилактики* и *этиотропной терапии* вызываемых ими заболеваний.

2. Классификация (систематика) микроорганизмов

Микроорганизмы – это *организмы, невидимые невооруженным глазом* из-за их незначительных размеров. Этот критерий – единственный, который их объединяет. В остальном мир микроорганизмов еще более разнообразен, чем мир макроорганизмов. Согласно современной систематике, *микроорганизмы относятся к трем царствам:*

• *Vira*– к ним относятся вирусы;

• *Eucariotae* – к ним относятся простейшие и грибы;

• *Procariotae* – к ним относятся истинные бактерии, риккетсии, хламидии, микоплазмы, спирохеты, актиномицеты.

Основные отличия ***прокариот*** от ***эукариот*** состоят в том, что *прокариоты не имеют*:

• морфологически оформленного *ядра* (нет *ядерной мембраны* и отсутствует *ядрышко*), его эквивалентом является *нуклеоид*, или ***генофор***, представляющий собой *замкнутую кольцевую двунитевую молекулу ДНК*, прикрепленную в одной точке к цитоплазматической мембране; по аналогии с эукариотами эту молекулу называют хромосомной бактерией;

• *сетчатого аппарата Гольджи*;

• *эндоплазматической сети*;

• *митохондрий*.

Имеется также *ряд признаков* или *органелл*, характерных для многих, но не для всех прокариот, которые позволяют *отличать их от эукариотов*:

• многочисленные *инвагинации цитоплазматической мембраны*, которые называются ***мезосомы***, они связаны с нуклеоидом и *участвуют в делении клетки, спорообразовании*, и *дыхании бактериальной клетки*;

• специфический ***компонент клеточной стенки*** – ***муреин***, по химической структуре – это *пептидогликан* (диаминопиеминовая кислота);

• ***плазмиды*** – *автономно реплицирующиеся кольцевидные молекулы двунитевой ДНК* с меньшей, чем хромосома бактерий молекулярной массой. Они находятся наряду с нуклеоидом в цитоплазме, хотя могут быть и интегрированы в него, и *несут наследственную информацию*, не являющуюся жизненно необходимой для микробной клетки, но *обеспечивающую* ей те или иные *селективные преимущества в окружающей среде*. Наиболее известны *плазмиды*:

– (*F-плазмиды*), обеспечивающие конъюгационный перенос между бактериями;

– (*R-плазмиды*) – плазмиды лекарственной устойчивости, обеспечивающие циркуляцию среди бактерий генов, детерминирующих устойчивость к используемым для лечения различных заболеваний химиотерапевтическим средствам.

Также как для растений и животных, для названия микроорганизмов применяется ***бинарная номенклатура***, – то есть *родовое и видовое название*, но если видовую принадлежность исследователям определить не удается и определена только принадлежность к роду, то употребляется термин «species». Чаще всего это имеет место при идентификации микроорганизмов имеющих нетрадиционные пищевые потребности или условия существования.

Название *рода* обычно или основано на морфологическом признаке соответствующего микроорганизма (например, Staphylococcus, Vibrio, Mycobacterium) либо являются производными от фамилии автора, который открыл или изучил данный возбудитель (например, Neisseria, Shigella, Escherichia, Rickettsia, Gardnerella).

Видовое название часто связано с наименованием основного вызываемого этим микроорганизмом заболевания (например, Vibrio cholerae – холеры, Shigella dysenteriae – дизентерии, Mycobacterium tuberculosis – туберкулеза) или с основным местом обитания (например, Escherihia coli – кишечная палочка).

Кроме того, в русскоязычной медицинской литературе возможно использование соответствующего русифицированного названия бактерий (например, вместо Staphylococcus epidermidis – эпидермальный стафилококк; Staphylococcus aureus – золотистый стафилококк и т. д.).

Царство прокариот включает в себя *отдел цианобактерий* и *отдел эубактерий*, который, в свою очередь, *подразделяется на порядки*:

• собственно бактерии (отделы Gracilicutes, Firmicutes, Tenericutes, Mendosicutes);

• актиномицетов;

• спирохет;

• риккетсий;

• хламидий.

Бактерии – это *прокариотические*, преимущественно *одноклеточные микроорганизмы*, которые *могут* также *образовывать ассоциации* (группы) сходных *клеток*, характеризующиеся *клеточными*, но не организменными *сходствами.*

Порядки подразделяются на *группы*. Основными таксономическими ***критериями***, позволяющими отнести штаммы бактерий к той или иной *группе, являются*:

• морфология микробных клеток (кокки, палочки, извитые);

• отношение к окраске по Граму – тинкториальные свойства (грамположительные и грамотрицательные);

• тип биологического окисления – аэробы, факультативные анаэробы, облигатные анаэробы;

• способность к спорообразованию.

Дальнейшая *дифференциация групп* на *семейства, рода и виды*, которые являются *основной таксономической категорией*, проводится на основании *изучения биохимических свойст*в. Этот принцип положен в основу *классификации бактерий, приведенной в специальных руководствах – **определителях бактерий***.

Вид является *эволюционно сложившейся совокупностью особей, имеющих единый генотип*, который в стандартных условиях *проявляется сходными морфологическими, физиологическими, биохимическими признаками*. Для *патогенных бактерий* определение «вид» дополняется способностью вызывать определенные нозологические формы заболеваний. *Существует внутривидовая дифференцировка бактерий на **варианты**:*

• по биологическим свойствам (биовары или биотипы);

• по биохимической активности (ферментовары);

• по антигенному строению (серовары или серотипы);

• по чувствительности к бактериофагам (фаговары или фаготипы);

• по устойчивости к антибиотикам (резистентовары).

В микробиологии широко применяют специальные термины – культура, штамм, клон.

Культура – это *видимая глазом совокупность бактерий на питательных средах*. Культуры могут быть ***чистыми*** (*совокупность бактерий одного вида*) и ***смешанными*** (*совокупность бактерий двух или более видов*).

Штамм – это *совокупность бактерий одного вида*, выделенных *из разных источников* или *из одного источника в разное время*. Штаммы могут различаться по некоторым признакам, не выходящим за пределы характеристики вида.

Клон – это *совокупность бактерий, являющихся потомством одной клетки*.

Вопрос 2. Особенности морфологии микроорганизмов

1. Основные морфологические формы бактерий

Среди основных морфологических форм бактерий различают:
• ***шаровидные*** (***кокковые***), которые *по характеру взаиморасположения делятся на*:
– микрококки (отдельное изолированное расположение);
– диплококки (сцепленные попарно);
– тетракокки (сцепленные по четыре);
– стрептококки (сцепленные в цепочку);
– сарцины (сцепленные в пакеты по 8, 12, 16 и т. д.);
– стафилококки (сцепленные беспорядочно в виде виноградной грозди);
• ***палочковидные***, которые различаются:
по форме:
– правильная (энтеробактерии, псевдомонады);
– неправильная (коринебактерии).
по размеру:
– мелкие (бруцеллы, бордетеллы);
– средние (бактероиды, кишечная палочка);
– крупные (бациллы, клостридии);
по форме концов
– обрубленные (бациллы);
– закругленные (сальмонеллы, псевдомонады);
– заостренные (фузобактерии);
– утолщенные (коринебактерии);
по характеру взаиморасположения все палочки делятся на:
– расположенные поодиночке;
– диплобактерии и диплобациллы (сцепленные попарно);
– стрептобактерии и стрептобациллы (сцепленные в цепочку);
– извитые формы (*по характеру и количеству завитков они делятся на*:
вибрионы (слегка изогнутые палочки или неполные завитки);
спириллы (один или несколько завитков);
спирохеты, *которые в свою очередь, делятся на*:
лептоспир*ы* (завитки с загнутыми крючкообразными концами – S-образная форма);
боррелии (4—12 неправильных завитков);
трепонемы (14–17 равномерных мелких завитков).

Структуру бактерий изучают в основном с помощью электронной микроскопии (техника ультратонких срезов), дифференциального ультрацентрифугирования, цитохимических методов.

Структурные компоненты бактериальной клетки делятся на *обязательные и необязательные*.

Обязательными структурными компонентами являются:
• клеточная стенка,
• цитоплазматическая мембрана,
• цитоплазма с локализованными в ней рибосомами и ядерным аппаратом.

Необязательные структурные компоненты – капсула, микрокапсула, внеклеточная слизь, включения, жгутики, пили, споры.

2. Клеточная стенка

Функции клеточной стенки *состоят в том, что она:*

• является осмотическим барьером,

• определяет форму бактериальной клетки,

• защищает клетку от воздействий окружающей среды,

• несет разнообразные рецепторы, способствующие прикреплению фагов, колицинов, а также различных химических соединений,

• через клеточную стенку в клетку поступают питательные вещества и выделяются продукты обмена,

• в клеточной стенке локализован О-антиген и с ней связан эндотоксин (липид А) бактерий.

Имеется *2 типа строения* клеточной стенки у бактерий. В обоих случаях ее основу составляет пептидогликан муреин. У одних бактерий *(1-й тип)* он составляет до 90 % массы клеточной стенки и образует многослойный (до 10 слоев) каркас, при этом муреин ковалентно связан с тейхоевыми кислотами. Такие бактерии при окраске по методу Грама прочно удерживают комплекс генцианового фиолетового и йода; они окрашиваются в сине-фиолетовый цвет и называются ***грамположительными***.

У бактерий *со 2-м типом* строения клеточной стенки поверх 2–3 слоев пептидогликана муреина располагается слой липополисахаридов. Эти бактерии при окраске по методу Грама не способны прочно удерживать комплекс генцианового фиолетового и йода и, соответственно, обесцвечиваются спиртом, прокрашиваясь дополнительным красителем – фуксином в розово-красный цвет. Они называются ***грамотрицательными***.

В связи *с различиями в строении клеточной стенки* все бактерии делятся на 4 *отдела:*

• ***грациликуты*** – бактерии с тонкой клеточной стенкой, грамотрицательные, к ним относятся различные извитые, палочковидные, кокковые формы бактерий, а также риккетсии и хламидии;

• ***фирмикуты*** – бактерии с толстой клеточной стенкой, грамположительные, к ним относятся палочковидные, кокковые формы бактерий, а также актиномицеты, коринебактерии и микобактерии;

• ***тенерикуты*** – бактерии без ригидной клеточной стенки (микоплазмы);

• ***мендозикуты*** – архебактерии, отличающиеся дефектной клеточной стенкой, особенностями строения рибосом, мембран и рибосомальных РНК. Эта группа бактерий медицинского значения не имеет.

Из любой бактериальной клетки можно получить *формы*, полностью или частично *лишенные клеточной стенки*. Они называются, соответственно, ***протопласты*** *и* ***сферопласты***, и, независимо от исходного морфологического типа бактерии, из-за отсутствия клеточной стенки принимают шарообразную или грушевидную форму. Кроме того, существуют ***L-формы*** бактерий, которые, *в отличие* от протопластов и сферопластов, *способны к размножению*, являясь вполне полноценными микробными клетками данного вида бактерий. *L-формы* разных видов бактерий морфологически неразличимы. Независимо от формы исходной клетки (кокки, палочки, вибрионы) они представляют собой *сферические образования разных размеров*. Различают *стабильные* L-формы, *нереверсирующие в исходный морфотип*, и *нестабильные* L-формы, *реверсирующие в исходный при устранении причины*, вызвавшей их образование. В процессе реверсии восстанавливается способность бактерий синтезировать пептидогликан (муреин) клеточной стенки. L-формы различных бактерий играют существенную роль в патогенезе многих хронических, рецидивирующих инфекционных заболеваний (бруцеллез, туберкулез, сифилис, хроническая гонорея и т. д.).

3. Цитоплазматическая мембрана

К клеточной стенке бактерий примыкает ***цитоплазматическая мембрана***, строение которой аналогично мембранам эукариотов (*состоит из двойного слоя липидов*, главным образом фосфолипидов *со встроенными поверхностными и интегральными белками*). *Она обеспечивает*:

- селективную проницаемость и транспорт растворимых веществ в клетку,
- транспорт электронов и окислительное фосфорилирование,
- выделение гидролитических экзоферментов, биосинтез различных полимеров.

Цитоплазматическая мембрана ограничивает ***цитоплазму бактерий***, которая представляет собой *гранулярную структуру*. В цитоплазме локализованы ***рибосомы*** и бактериальный *нуклеоид*, в ней также могут находиться включения и *плазмиды* (внехромосомная ДНК). Кроме обязательных структур бактериальные клетки могут иметь споры.

Вопрос 3. Необязательные структурные компоненты бактериальной клетки

1. Споры

Спорообразующие палочки называются ***бациллами***.

Споры бактерий представляют собой *бактериальные клетки в состоянии анабиоза* и образуются при неблагоприятных условиях внешней среды (располагаются внутри клетки терминально, субтерминально или центрально).

В процессе спорообразования клетка почти полностью теряет воду, сморщивается, клеточная стенка уплотняется. Появляется новое вещество – *дипиколинат кальция*, которое образует комплексы с биополимерами клетки, устойчивые к действию температуры и ультрафиолетовых лучей. В окружающей среде споры бактерий могут сохраняться годами, но при попадании в благоприятные условия спора впитывает влагу, комплексы распадаются, дипиколинат разрушается, и спора превращается в вегетативную клетку.

Таким образом, *спору* следует рассматривать *не* как *способ размножения, а* только как *форму существования* бактериальной клетки в неблагоприятных условиях. При этом преобразования идут по следующей схеме: 1 клетка – 1 спора – 1 клетка, и увеличения количества бактериальных клеток не происходит.

Спорообразование характерно в основном для грамположительных бактерий. У грамотрицательных бактерий *эквивалентом спорообразования* является переход в так называемое *некультивируемое состояние*. В такой форме они также длительно сохраняются в окружающей среде.

При использовании окраски по Граму споры красители не воспринимают, поэтому на окрашенном фоне они бесцветны. *Окрашиваются споры* с помощью *специальных методов окраски*, например, ***по Ожешко*** *или* ***Клейну***.

2. Жгутики

Многие бактерии имеют ***жгутики***. Их количество и расположение у разных бактерий неодинаково. ***Монотрихии*** имеют только один жгутик (род Vibrio), ***лофотрихии*** – пучок жгутиков на одном полюсе клетки (род Pseudomonas), а у ***амфитрихов*** жгутики (один или пучок) расположены на обоих полюсах клетки (род Spirillum), а у ***перитрихов*** – по всей поверхности (род Escherichia, Salmonella).

По своему строению *жгутики* представляют собой *спирально закрученные нити*, состоящие *из* специфического *белка флагеллина*, который по своей структуре относится к сократительным белкам типа миозина.

При окраске по Граму жгутики не видны. Изучать подвижность бактерии можно как с помощью микроскопических методов (фазово-контрастная микроскопия препаратов «висячая» или «раздавленная» капля), так и посевом уколом в полужидкий агар, или специальную среду – *среду* ***Пешкова***.

3. Ворсинки

На поверхности ряда бактерий обнаружены белковые образования – ***ворсинки*** (фимбрии, пили). ***Фимбрии*** отходят от поверхности клетки и *состоят из белка, называемого пилином*. Различают более 60 видов ворсинок, из которых наиболее изучены *F-pili* (половые пили) и *common pili* (пили, ответственные за адгезию).

4. Капсула

Капсула бактерий – это *утолщенный наружный слой клеточной стенки. Капсулы* могут быть построены из полисахаридов (пневмококк) или белков (возбудитель сибирской язвы). Большинство бактерий, особенно патогенных, образует капсулу только в организме человека или животных. Однако существует род *истинно капсульных* бактерий (Klebsiella), представители которого образуют капсулу и при культивировании на искусственных питательных средах. Некоторые бактерии могут иметь микрокапсулу (выявляется только при электронной микроскопии), например, эшерихии, или неявно выраженную способность к капсулообразованию – так называемую «нежную» капсулу, например, золотистые стафилококки, менингококки.

Основное предназначение капсул – *защита бактерий* от фагоцитоза. При окраске мазков по Граму истинно капсульные бактерии имеют характерное взаиморасположение (на расстоянии друг от друга). При световой микроскопии капсулы четко не видны, в связи с чем наличие капсул у бактерий выявляется с помощью специальных методов окраски, например, по *методу* ***Гимзе***. Для выявления капсул и бактерий, образующих их в организме, используют либо микроскопию мазков, приготовленных из патологического материала или мазков – отпечатков из органов погибших животных.

Вопрос 4. Питание и особенности метаболизма бактерий

1. Химические компоненты бактериальной клетки

По химическому составу и характеру биополимеров (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, липиды) *прокариотические* клетки не отличаются от *эукариотических.* Основными химическими компонентами бактериальной клетки являются *органогены* (кислород, водород, углерод, азот, фосфор).

Процесс, в ходе которого бактериальная клетка *получает из окружающей среды* компоненты, необходимые *для построения ее биополимеров* (органоидов), называется ***питанием***.

2. Питание бактерий

Бактериальные клетки *не имеют специальных органов питания*, т. е. являются ***голофитными.*** *Поступление питательных веществ в микробную клетку может происходить*:

• *за счет осмоса и диффузии* по градиенту концентрации без затрат энергии;

• *за счет пассивного транспорта*, который также осуществляется по градиенту концентрации с помощью белков-переносчиков, но без затрат клеткой энергии, и отличается от диффузии большей скоростью;

• *за счет активного транспорта*, который идет против градиента концентрации с затратой энергии и возможным частичным расщеплением субстрата, осуществляется *белками-переносчиками или ферментами* – ***пермеазами***.

По *источникам углерода*, необходимого для построения биополимеров, бактерии делятся *на следующие группы*:

• ***автотрофы*** – микроорганизмы, которые *используют* как *единственный источник* углерода *углекислый газ*, и не нуждаются в сложных органических соединениях.

• ***гетеротрофы*** – микроорганизмы, которые *используют* в качестве источника углерода *разнообразные органические углеродосодержащие соединения* (углеводы, углеводороды, аминокислоты, органические кислоты) как *биологического*, так *и не биологического происхождения*.

В зависимости *от источника получения энергии микроорганизмы делятся на*:

• *фототрофные*, способные использовать солнечную энергию,

• *хемотрофные*, получающие энергию за счет окислительно-восстановительных реакций.

В дополнение к этой классификации в зависимости от природы доноров электронов микроорганизмы подразделяются на *фототрофные литотрофы* и, соответственно, *хемотрофные литотрофы*, т. е. использующие в качестве доноров электронов неорганические соединения, а также, соответственно *фото– и хемоорганотрофы,* использующие только органические соединения. К последним принадлежит значительное большинство бактерий, в том числе и патогенные для человека виды.

По источникам азота выделяют:

• *азотфиксирующие микроорганизмы* (способны усваивать молекулярный азот атмосферы),

• микроорганизмы, ассимилирующие неорганический азот солей аммония, нитратов или нитритов и, соответственно, называющиеся *аммонифицирующими, нитратредуцирующими и нитритредуцирующими*.

Однако большинство патогенных для человека микроорганизмов способны ассимилировать только азот органических соединений.

Микроорганизмы, *способные синтезировать все необходимые* им органические *соединения* (углеводы, аминокислоты и др.) из указанных компонентов, называются ***прототрофами***.

Микроорганизмы, *не способные синтезировать* какое-либо из необходимых соединений, и *ассимилирующие их в готовом виде* из окружающей среды или организма хозяина (человека, животного), называются ***ауксотрофами*** по этому соединению. Чаще всего ими являются патогенные или условно-патогенные для человека микроорганизмы.

3. Метаболизм бактерий

Метаболизм (обмен веществ) бактерий представляет собой *совокупность* двух взаимосвязанных противоположных *процессов катаболизма и анаболизма*.

Катаболизм (диссимиляция) – *распад веществ* в процессе ферментативных реакций и накопление выделяемой при этом энергии в молекулах АТФ.

Анаболизм (ассимиляция) – *синтез веществ* с затратой энергии.

Особенности метаболизма у бактерий состоят в том, что:

• его интенсивность имеет достаточно *высокий уровень*, что возможно обусловлено гораздо большим соотношением поверхности к единице массы, чем у многоклеточных;

• процессы *диссимиляции* преобладают над процессами *ассимиляции;*

• *субстратный спектр* потребляемых бактериями веществ очень широк – от углекислого газа, азота, нитритов, нитратов до органических соединений, включая антропогенные вещества – загрязнители окружающей среды (обеспечивая тем самым процессы ее самоочищения);

• бактерии имеют очень *широкий набор различных ферментов* – это также способствует высокой интенсивности метаболических процессов и широте субстратного спектра.

Ферменты бактерий *по локализации делятся на 2 группы*:

• *экзоферменты* – ферменты бактерий, выделяемые во внешнюю среду и действующие на субстрат вне клетки (например, протеазы, полисахариды, олигосахаридазы);

• *эндоферменты* – ферменты бактерий, действующие на субстраты внутри клетки (например, ферменты, расщепляющие аминокислоты, моносахара, синтетазы).

Синтез ферментов генетически детерминирован, но *регуляция* их синтеза идет *за счет прямой и обратной связи*, т. е. для одних – репрессируется, а для других – индуцируется субстратом. *Ферменты, синтез которых зависит от наличия соответствующего субстрата* в среде (например, бета-галактозидаза, бета-лактамаза), называются ***индуцибельными***.

Другая группа ферментов, *синтез которых не зависит от наличия субстрата* в среде, называется ***конститутивными*** (например, ферменты гликолиза). Их синтез имеет место всегда, и они всегда содержатся в микробных клетках в определенных концентрациях.

Изучают метаболизм бактерий с помощью *физико-химических и биохимических методов* исследования в процессе культивирования бактерий в определенных условиях на специальных питательных средах, содержащих то или иное соединение в качестве субстрата для трансформации. Такой подход позволяет судить об обмене веществ путем более детального изучения процессов различных видов обмена (белков, углеводов) у микроорганизмов.

Вопрос 5. Особенности белкового и углеводного обмена у бактерий

1. Белковый обмен

Белковый обмен у бактерий – это, с одной стороны, – *процесс синтеза собственных аминокислот и белков* путем ассимиляции необходимых компонентов из внешней среды, а с другой, – *внеклеточное расщепление белков* под воздействием различных ферментов. Если расщепление белков происходит *в анаэробных условиях*, то этот процесс называется ***гниение***, а если он идет *в аэробных условиях* – ***тление.***

При наличии у бактерий протеаз белки расщепляются ими до промежуточных продуктов распада – пептонов, а при наличии у бактерий пептидаз пептоны расщепляются ими до аминокислот и продуктов их распада (аммиака, сероводорода, индола). *Протеолитические* (способность расщеплять белки) и *пептолитические* (способность расщеплять пептоны) свойства выражены далеко не у всех бактерий, поэтому их изучение в совокупности с другими ферментативными свойствами помогает идентифицировать бактерии.

2. Углеводный обмен

Углеводный обмен у бактерий также носит двоякий характер – это *процесс синтеза и распада углеводов*. Расщепление углеводов бактериями (сахаролитические свойства) *в аэробных условиях с образованием углекислого газа и воды называется* ***горением***, а *расщепление* ими *углеводов в анаэробных условиях* – ***брожением***.

В зависимости от характера конечных продуктов разложения углеводов *в анаэробных условиях различают брожение:*

- спиртовое,
- молочнокислое,
- пропионовокислое,
- муравьинокислое,
- маслянокислое,
- уксуснокислое.

Молекулярный кислород в процессах брожения не участвует. Большинство бактерий, осуществляющих брожение – *облигатные анаэробы*. Однако некоторые из них – *факультативные анаэробы*, способны осуществлять процесс брожения в присутствии кислорода, но без его участия. Более того, этот кислород подавляет процесс брожения. И оно сменяется горением (дыханием – конечный акцептор водорода – кислород). Этот эффект был назван ***эффектом Пастера*** и является одним из *классических примеров смены метаболизма у бактерий в зависимости от условий среды*.

3. Типы биологического окисления у бактерий

Синтез биополимеров бактериальной клетки требует энергии. Она образуется в ходе *биологического окисления* и запасается в виде *молекул макроэргов* – АТФ и АДФ.

Органеллами дыхания у большинства бактерий являются производные цитоплазматической мембраны – ***мезосомы***, на которых локализуются специальные дыхательные ферменты типа *цитохромоксидаз.* ***Тип биологического окисления*** является одним из ключевых признаков, позволяющих дифференцировать различные микроорганизмы. По этому признаку *выделяют три группы бактерий*:

• первая группа – ***облигатные аэробы***, которые *способны получать энергию только путем дыхания и нуждаются в молекулярном кислороде* как конечном акцепторе электронов. Для них как тип окислительно-восстановительных процессов характерно окисление, при котором конечным акцептором электронов является кислород.

• вторая группа – ***облигатные анаэробы*** – бактерии, *способные расти только в среде, лишенной кислорода*. Для них как тип окислительно-восстановительных процессов характерна ферментация, при которой происходит перенос электронов от субстрата-донора к субстрату-акцептору.

• третья группа – ***факультативные анаэробы*** – бактерии, *способные расти как в присутствии, так и в отсутствии кислорода*, и использовать в качестве терминальных акцепторов электронов как молекулярный кислород, так и органические соединения.

Среди них могут быть *факультативно-анаэробные бактерии*, способные переключаться с окисления на ферментацию (энтеробактерии), а также *аэротолерантные факультативно-анаэробные бактерии*, которые могут расти в присутствии атмосферного кислорода, но не используют его, а получают энергию исключительно с помощью брожения (например, молочнокислые бактерии).

Вопрос 6. Рост и размножение. Генетика бактерий

1. Рост и размножение бактерий

Для микробиологической диагностики, изучения микроорганизмов и в *биотехнологических целях* микроорганизмы культивируют на искусственных питательных средах.

Под ***ростом бактерий*** понимают *увеличение массы клеток без изменения их числа* в популяции как результат скоординированного воспроизведения всех клеточных компонентов и структур.

Увеличение числа клеток в популяции микроорганизмов обозначают термином ***«размножение»***. Оно характеризуется временем генерации (интервал времени, за который число клеток удваивается) и таким понятием, как концентрация бактерий (число клеток в 1 мл).

В отличии от митотического цикла деления у эукариотов, размножение большинства прокариотов (бактерий) идет путем *бинарного деления*, а *актиномицетов – почкованием*. При этом все прокариоты существуют в *гаплоидном* состоянии, поскольку молекула ДНК представлена в клетке в единственном числе.

2. Бактериальная популяция. Колония

При изучении процесса размножения бактерий необходимо учитывать, что бактерии всегда существуют в виде более или менее многочисленных *популяций*, и развитие бактериальной популяции в жидкой питательной среде в периодической культуре можно рассматривать как замкнутую систему. *В этом процессе выделяют 4 фазы*:

• 1-я – начальная, или ***лаг-фаза***, или фаза задержки размножения, она характеризуется началом *интенсивного роста клеток*, но скорость их деления остается невысокой;

• 2-я – логарифмическая, или ***лог-фаза***, или экспоненциальная фаза, она характеризуется постоянной *максимальной скоростью деления клеток* и значительным увеличением числа клеток в популяции;

• 3-я – ***стационарная фаза***, она наступает тогда, когда число клеток в популяции перестает увеличиваться. Это связано с тем, что наступает *равновесие между числом вновь образующихся и гибнущих клеток*. Число живых бактериальных клеток в популяции на единицу объема питательной среды в стационарной фазе обозначается как ***М-концентрация***. Этот показатель является характерным признаком для каждого вида бактерий;

• 4-я – ***фаза отмирания*** (логарифмической гибели), которая характеризуется преобладанием в популяции числа погибших клеток и прогрессивным *снижением числа жизнеспособных клеток популяции.*

Прекращение роста численности (размножения) популяции микроорганизмов наступает в связи с *истощением питательной среды* и/или накоплением в ней *продуктов метаболизма* микробных клеток. Поэтому, удаляя продукты метаболизма и/или заменяя питательную среду, регулируя переход микробной популяции из стационарной фазы в фазу отмирания, можно создать открытую биологическую систему, стремящуюся к устранению динамического равновесия на определенном уровне развития популяции. Такой процесс выращивания микроорганизмов называется *проточным культивированием* (непрерывная культура). Рост в непрерывной культуре позволяет получать большие массы бактерий при проточном культивировании в специальных устройствах (хемостатах и турбидистатах) и используется при производстве вакцин, а также в биотехнологии для получения различных биологически активных веществ, продуцируемых микроорганизмами.

Для изучения метаболических процессов на протяжении цикла клеточного деления возможно также использование *синхронных культур*. ***Синхронные культуры*** – культуры бактерий, все члены популяции которых находятся в одной фазе цикла. Это достигается с помощью специальных методов культивирования, однако через несколько одновременных делений синхронизированная клеточная суспензия постепенно снова переходит к асинхронному делению, так что число клеток увеличивается в дальнейшем уже не ступенчато, а непрерывно.

При культивировании на плотных питательных средах бактерии образуют ***колонии***. Это – видимое невооруженным глазом скопление бактерий одного вида, являющееся чаще всего потомством одной клетки. *Колонии бактерий разных видов отличаются*:

• формой,
• величиной,
• прозрачностью,
• цветом,
• высотой,
• характером поверхности,
• краев,
• консистенцией.

Характер колоний – один из *таксономических признаков бактерий*.

3. Генетика бактерий

Важнейшим признаком живых организмов являются *изменчивость и наследственность*. Основу наследственного аппарата бактерий, как и всех других организмов, составляет ***ДНК*** (у РНК-содержащих вирусов – ***РНК***).

Наряду с этим наследственный аппарат бактерий и возможности его изучения имеют ряд особенностей. Прежде всего, бактерии – *гаплоидные организмы*, т. е. они *имеют одну хромосому*. В связи с этим при наследовании признаков отсутствует явление *доминантности*. Бактерии обладают высокой скоростью размножения, в связи с чем за короткий промежуток времени (сутки) сменяется несколько десятков поколений бактерий. Это дает возможность изучать огромные по численности популяции и достаточно легко выявлять даже редкие по частоте мутации.

Наследственный аппарат бактерий представлен *хромосомой*. У бактерий она одна. Если и встречаются клетки с двумя, четырьмя хромосомами, то они одинаковые. ***Хромосома бактерий*** – это *молекула ДНК*. Длина этой молекулы достигает 1,0 мм и, чтобы «уместиться» в бактериальной клетке, она не линейная, как у эукариотов, а *суперспирализована* в петли и свернута в кольцо. Это кольцо в одной точке прикреплено к цитоплазматической мембране.

На бактериальной хромосоме располагаются отдельные *гены*. У кишечной палочки, например, их более 2 тысяч. Однако *генотип* (*геном*) бактерий представлен не только хромосомными генами. Функциональными единицами генома бактерий, кроме хромосомных генов являются *IS-последовательности, транспозоны и плазмиды*.

Вопрос 7. Функциональные единицы генома. Изменчивость бактериальной клетки

1. Функциональные единицы генома

IS-последовательности – короткие фрагменты ДНК. Они не несут структурных (кодирующих тот или иной белок) генов, а *содержат* только *гены, ответственные за транспозицию* (способность IS-последовательностей перемещаться по хромосоме и встраиваться в различные ее участки). *IS-последовательности одинаковы у разных бактерий.*

Транспозоны. Это молекулы ДНК – более крупные, чем IS-последовательности. Помимо генов, ответственных за транспозицию, они *содержат и структурный ген*, кодирующий тот или иной признак. Транспозоны легко перемещаются по хромосоме. Их положение сказывается на *экспрессии* как их собственных структурных генов, так и соседних хромосомных. Транспозоны могут существовать и вне хромосомы, автономно, но не способны к автономной репликации.

Плазмиды — это *кольцевые суперспиралевидные молекулы ДНК*. Их молекулярная масса колеблется в широких пределах и может быть в сотни раз больше, чем у транспозонов. Плазмиды *содержат структурные гены*, наделяющие бактериальную клетку разными, весьма *важными для нее свойствами*:

- R-плазмиды – лекарственной устойчивостью,
- Col-плазмиды – синтезировать колицины,
- F-плазмиды – передавать генетическую информацию,
- Hly-плазмида – синтезировать гемолизин,
- Tox-плазмида – синтезировать токсин,
- плазмиды биодеградации – разрушать тот или иной субстрат и другие.

Плазмиды могут быть *интегрированы в хромосому* (в отличие от IS-последовательностей и транспозонов, встраиваются *в строго определенные участки*), а могут существовать *автономно*. В этом случае они обладают способностью к автономной репликации, и именно поэтому в клетке может быть 2, 4, 8 копий такой плазмиды.

Многие плазмиды имеют в своем составе гены *трансмиссивности* и способны передаваться от одной клетки к другой при конъюгации (обмене генетической информацией). Такие плазмиды называются трансмиссивными.

2. Фактор фертильности

Наличие F-плазмиды (***фактор фертильности, половой фактор***) придает бактериям функции донора, и такие клетки способны передавать свою генетическую информацию другим, *F-клеткам*. Таким образом, *наличие F-плазмиды является генетическим выражением пола у бактерий*. С F-плазмидой связана не только донорская функция, но и некоторые другие фенотипические признаки. Это, в первую очередь, наличие F-пилей (*половых ресничек*), с помощью которых и устанавливается контакт между донорскими и реципиентными клетками. Через их канал и передается донорская ДНК при рекомбинации. На половых ресничках расположены рецепторы для мужских fi-фагов. F-клетки не имеют таких рецепторов и не чувствительны к таким фагам.

Таким образом, наличие F-ресничек и чувствительность к fi-фагам можно рассматривать как фенотипическое выражение (проявление) пола у бактерий.

3. Изменчивость

У бактерий различают *два вида изменчивости – фенотипическую и генотипическую*.

Фенотипическая изменчивость – модификации *– не затрагивает генотип*. Модификации затрагивают большинство особей популяции. Они *не передаются по наследству* и с течением времени затухают, т. е. возвращаются к исходному фенотипу через большее (длительные модификации) или меньшее (кратковременные модификации) число поколений.

Генотипическая изменчивость *затрагивает генотип*. В ее основе лежат *мутации и рекомбинации.*

Мутации бактерий принципиально не отличаются от мутаций эукариотических клеток. Особенностями мутаций у бактерий является *относительная легкость их выявления*, так как имеется возможность работать с большими по численности популяциями бактерий. *По происхождению мутации могут быть*:

• *спонтанными,*

• *индуцированными*.

По протяженности:

• точечные,

• генные,

• хромосомные мутации.

По направленности:

• прямые,

• обратные мутации.

Рекомбинации у бактерий *отличаются от рекомбинаций у эукариот*:

• Во-первых, у бактерий имеется *несколько механизмов* рекомбинаций (обмена генетическим материалом).

• Во-вторых, при рекомбинациях у бактерий образуется не зигота, как у эукариот, а ***мерозигота*** (несет полностью генетическую информацию реципиента и часть генетической информации донора в виде дополнения).

• В третьих, при рекомбинациях у бактериальной клетки-рекомбината *изменяется не только качество, но и количество генетической информации*.

Трансформация – это обмен генетической информацией у бактерий путем *введения в бактериальную клетку-реципиент готового препарата ДНК* (специально приготовленного или непосредственно выделенного из клетки-донора). Чаще всего передача генетической информации происходит при культивировании реципиента на питательной среде, содержащей ДНК донора.

Для восприятия донорской ДНК при трансформации клетка-реципиент должна находится в определенном физиологическом состоянии (*компетентности*), которое достигается специальными методами обработки бактериальной популяции. При трансформации передаются единичные (чаще один) признаки. Трансформация является самым объективным свидетельством связи ДНК или ее фрагментов с тем или иным фенотипическим признаком, поскольку в реципиентную клетку вводится чистый препарат ДНК.

Трансдукция – это обмен генетической информацией у бактерий путем *передачи* ее от донора к реципиенту *с помощью умеренных* (*трансдуцирующих*) *бактериофагов.*

Трансдуцирующие фаги могут переносить один или более генов (признаков). *Трансдукция бывает*:

• специфической (переносится всегда один и тот же ген),

• неспецифической (передаются разные гены).

Это связано с *локализацией* трансдуцирующих фагов в геноме донора. В первом случае они располагаются всегда в одном месте хромосомы, во втором – их локализация непостоянна.

Конъюгация – это обмен генетической информацией у бактерий путем передачи ее от донора к реципиенту *при* их *прямом контакте*.

После образования между донором и реципиентом *конъюгационного мостика* одна нить ДНК-донора поступает по нему в клетку-реципиент. Чем дольше контакт, тем большая часть донорской ДНК может быть передана реципиенту. Основываясь на прерывании конъюгации через определенные промежутки времени, можно определить порядок расположения генов на хромосоме бактерий – построить *хромосомные карты* бактерий (к*артирование бактерий*). Донорской функцией обладают F^+ клетки.

Вопрос 8. Нормальная микрофлора тела человека

1. Понятие о микробиоценозе

Нормальная микрофлора сопутствует своему хозяину на протяжении всей его жизни. О существенном ее значении в поддержании жизнедеятельности организма свидетельствуют наблюдения за *животными-гнотобионтами* (лишенными собственной микрофлоры), жизнь которых существенно отличается от таковой нормальных особей, а порою просто невозможна. В этой связи учение о нормальной микрофлоре человека и ее нарушениях представляет собой весьма существенный раздел медицинской микробиологии.

В настоящее время твердо установленным является положение о том, что *организм* человека и населяющие его микроорганизмы – это *единая экосистема*. С современных позиций ***нормальную микрофлору*** следует рассматривать как *совокупность множества* ***микробиоценозов***, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотип в организме. В любом *микробиоценозе* следует различать постоянно встречающиеся виды микроорганизмов – *характерные* (*индигенная, автохтонная* флора), добавочные и случайные – *транзиторные* (*аллохтонная* флора). Количество характерных видов относительно невелико, но численно они всегда представлены наиболее обильно. Видовой состав транзиторных микроорганизмов разнообразен, но они немногочисленны.

Поверхности кожи и слизистых оболочек тела человека обильно заселены бактериями. При этом количество бактерий, населяющих покровные ткани (кожу, слизистые оболочки), во много раз превосходит число собственных клеток хозяина. Количественные колебания бактерий в биоценозе могут достигать для некоторых бактерий нескольких порядков и, тем не менее, укладываются в принятые нормативы. *Сформировавшийся микробиоценоз существует как единое целое*, как сообщество объединенных *пищевыми цепями* и связанных *микроэкологией* видов.

Совокупность микробных биоценозов, встречающихся в организме здоровых людей, составляет нормальную микрофлору человека. В настоящее время нормальную микрофлору рассматривают как самостоятельный экстракорпоральный орган. Он имеет характерное анатомическое строение (*биопленка*) и ему присущи определенные функции. Установлено, что нормальная микрофлора обладает достаточно высокой видовой и индивидуальной специфичностью и стабильностью.

2. Особенности нормальной микрофлоры

Нормальная микрофлора отдельных биотопов различна, но *подчиняется ряду основных закономерностей:*

• она представлена несколькими видами, среди которых выделяют *доминантные виды и виды-наполнители;*

• преобладающими являются *анаэробные* бактерии;

• она образует *биопленку;*

• нормальная микрофлора достаточно стабильна.

Нормальная микрофлора характеризуется анатомическими особенностями – каждая экологическая ниша имеет свой *видовой состав*. Некоторые биотопы стабильны по своему составу, а другие (транзиторная микрофлора) постоянно меняется в зависимости от внешних факторов.

Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, образуют четкую морфологическую структуру – ***биопленку***, толщина которой колеблется от 0,1 до 0,5 мм. *Биопленка* представляет собой *полисахаридный каркас*, состоящий из микробных *полисахаридов и муцина*, который продуцирует клетки макроорганизма. В этом каркасе *иммобилизованы микроколонии* бактерий – представителей нормальной микрофлоры, которые могут располагаться в несколько слоев. В состав нормальной микрофлоры входят как анаэробные, так и аэробные бактерии, соотношение которых в большинстве биоценозов составляет 10:1—100:1.

Заселение бактериями различных областей тела начинается в момент рождения человека и продолжается на протяжении всей его жизни. Формирование качественного и количественного состава нормальной микрофлоры *регулируется сложными антагонистическими и синергическими* отношениями между отдельными ее представителями в составе биоценозов. Состав транзиторной микрофлоры может *меняться в зависимости от*:

• возраста,

• условий внешней среды,

• условий труда, рациона питания,

• перенесенных заболеваний,

• травм и стрессовых ситуаций.

В *составе нормальной микрофлоры различают*:

• *постоянную,* или *резидентную микрофлору*, которая представлена относительно стабильным составом микроорганизмов, обычно обнаруживаемых в определенных местах тела человека у людей определенного возраста;

• *транзиторную,* или *временную микрофлору*, которая попадает на кожу или слизистые оболочки из окружающей среды, не вызывая заболеваний и не обитая постоянно на поверхностях тела человека. Она представлена *сапрофитными условно-патогенными* микроорганизмами, которые обитают на коже или слизистых оболочках в течение нескольких часов, дней или недель. Присутствие транзиторной микрофлоры определяется не только поступлением микроорганизмов из окружающей среды, но и состоянием иммунной системы организма хозяина и составом постоянной нормальной микрофлоры.

В норме многие ткани и органы здорового человека свободны от микроорганизмов, т. е. являются *стерильными. К ним относятся:*

• внутренние органы,

• головной и спинной мозг,

• альвеолы легких,

• внутреннее и среднее ухо,

• кровь, лимфа, спинномозговая жидкость,
• матка, почки, мочеточники и моча в мочевом пузыре.

Это обеспечивается наличием неспецифических клеточных и гуморальных факторов иммунитета, препятствующих проникновению микробов в эти ткани и органы.

На всех открытых поверхностях и во всех открытых полостях формируется достаточно стойкая микрофлора, специфичная для данного органа, биотопа или его участка – ***эпитопа***. *Наиболее богаты микроорганизмами:*

• ротовая полость,
• толстый кишечник,
• верхние отделы дыхательной системы,
• наружные отделы мочеполовой системы и кожа, особенно ее волосистая часть.

Вопрос 9. Нормальная микрофлора кожи и верхних дыхательных путей

1. Нормальная микрофлора кожи

Вследствие постоянного контакта с внешней средой *кожа* чаще всего становится местом обитания *транзиторных* микроорганизмов. Тем не менее, имеется стабильная и хорошо изученная постоянная микрофлора, состав которой различен в разных анатомических зонах в зависимости от содержания кислорода в окружающей бактерии среде (аэробы – анаэробы) и близости к слизистым оболочкам (рот, нос, перианальная область), особенностей секреции, и даже одежды человека.

Особенно обильно заселены микроорганизмами те области кожных покровов, которые *защищены от действия света и высыхания:*

• подмышечные впадины,
• межпальцевые промежутки,
• паховые складки,
• промежность.

При этом на микрорганизмы кожных покровов воздействуют *бактерицидные* факторы сальных и потовых желез.

В *составе резидентной микрофлоры кожи и слизистых оболочек присутствуют:*
Staphylococcus epidermidis,
Staphylococcus aureus,
Micrococcus spp.,
Sarcina spp.,
коринеформные бактерии,
Propionibacterium spp.
В *составе транзиторной:*
Streptococcus spp.,
Peptococcus spp.,
Bacillus subtilis,
Escherichia coli,
Enterobacter spp.,
Acinetobacter spp.,
Lactobacillis spp.,
Candida albicans и многие другие.

В зонах, где имеются скопления сальных желез (гениталии, наружное ухо), встречаются кислотоустойчивые непатогенные микобактерии. Наиболее стабильной и в то же время очень удобной для изучения является микрофлора *области лба.*

Значительное большинство микроорганизмов, в том числе и патогенных, не проникает через неповрежденные кожные покровы и погибает под воздействием *бактерицидных свойств кожи*. К числу таких факторов, которые могут оказывать существенное влияние на удаление непостоянных микроорганизмов с поверхности кожи, *относятся:*

• кислая реакция среды,
• наличие жирных кислот в секретах сальных желез и присутствие лизоцима.

Ни обильное потоотделение, ни мытье или купание не могут удалить нормальную постоянную микрофлору или существенно повлиять на ее состав, т. к. микрофлора быстро

восстанавливается вследствие выхода микроорганизмов из сальных и потовых желез даже в тех случаях, когда контакт с другими участками кожи или с внешней средой полностью прекращен. Поэтому *увеличение обсемененности* того или иного участка кожи в результате уменьшения бактерицидных свойств кожи может служить показателем *снижения иммунологической реактивности макроорганизма*.

2. Нормальная микрофлора глаза

В *нормальной микрофлоре глаза(конъюнктивы)* доминирующими микроорганизмами на слизистых оболочках глаза являются дифтероиды (коринеформные бактерии), нейссерии и грамотрицательные бактерии, преимущественно рода Moraxella. Нередко обнаруживаются стафилококки и стрептококки, микоплазмы. На количество и состав конъюнктивальной микрофлоры значительное влияние оказывает слезная жидкость, в которой содержится *лизоцим*, обладающий антибактериальной активностью.

3. Нормальная микрофлора уха

Особенностью нормальной *микрофлоры уха* является то, что в среднем ухе в норме микробов не содержится, так как *ушная сера* обладает бактерицидными свойствами. Но они все же могут проникать в среднее ухо через *евстахиеву трубу* из глотки. В наружном слуховом проходе *могут находиться обитатели кожи*:

- стафилококки,
- коринебактерии,
- реже встречаются бактерии рода Pseudomonas,
- грибы рода Candida.

4. Нормальная микрофлора дыхательных путей

Для нормальной *микрофлоры верхних дыхательных пу*тей характерно почти полное отсутствие микроорганизмов из внешней среды, так как большая часть их задерживается в полости носа, где погибает через некоторое время.

Собственная же микрофлора носа представлена:

• коринебактериями (дифтероидами),
• нейссериями,
• коагулазо-отрицательными стафилококками,
• альфа-гемолитическими стрептококками.

В качестве транзиторных видов могут присутствовать:

• Staphylococcus aureus,
• Escherihia coli,
• бета-гемолитические стрептококки.

Микробиоценоз зева еще более разнообразен, поскольку здесь смешивается микрофлора полости рта и воздухоносных путей. *Представителями резидентной микрофлоры считаются*:

• нейссерии,
• дифтероиды,
• альфа-гемолитические,
• гамма-гемолитические стрептококки,
• энтерококки,
• микоплазмы,
• коагулазо-отрицательные стафилококки,
• моракселлы,
• бактероиды,
• боррелии,
• трепонемы,
• актиномицеты.

В верхних дыхательных путях преобладают:

• стрептококки и нейссерии,

кроме того:

• встречаются стафилококки,
• дифтероиды,
• гемофильные бактерии,
• пневмококки,
• микоплазмы,
• бактероиды.

Слизистая оболочка гортани, трахеи, бронхов и всех нижележащих отделов сохраняется стерильной благодаря активности их эпителия, макрофагов, а также продукции секреторного иммуноглобулина А. Несовершенство этих защитных механизмов у недоношенных детей, нарушение их функционирования в результате *иммунодефицитных* состояний или при ингаляционном наркозе приводит к проникновению микроорганизмов вглубь бронхиального дерева и, соответственно, может быть одной из причин тяжелых респираторных заболеваний.

5. Заселение микроорганизмами новорожденного

В составе нормальной микрофлоры полости рта и пищеварительного тракта в настоящее время описано несколько сотен видов микроорганизмов. Уже при прохождении через родовой канал может происходить *контаминация* слизистой оболочки ротовой полости и глотки ребенка. Через 4—12 ч после родов в составе микрофлоры полости рта обнаруживают зеленящие (альфа-гемолитические) стрептококки, которые сопутствуют человеку в течение всей его жизни. В организме ребенка они попадают, вероятно, из организма матери или от обслуживающего персонала. К этим микроорганизмам *уже в раннем детстве добавляются*:

- стафилококки,
- грамотрицательные диплококки (нейссерии),
- коринебактерии (дифтероиды)
- иногда молочнокислые бактерии (лактобациллы).

Во время прорезывания зубов на слизистых оболочках поселяются:

- анаэробные спирохеты,
- бактероиды,
- фузобактерии
- лактобациллы.

Более *быстрому становлению нормальной микрофлоры кишечника способствуют* ранее прикладывание к груди и *грудное вскармливание.*

Вопрос 10. Микробиоценоз верхних отделов желудочно-кишечного тракта

1. Нормальная микрофлора полости рта

Наибольшие микробные скопления у взрослых образуются в межзубных промежутках, физиологических *десневых карманах* (*гингивальной борозде*), зубных бляшках и на спинке языка, особенно в задних ее отделах. При нормальном состоянии зубов и слизистой оболочки и отсутствии нарушений секреции слюны, жевания, глотания количество микроорганизмов в ротовой полости взрослых зависит от состояния межзубных промежутков, продолжительности интервалов между приемами пищи, ее консистенции и гигиенического ухода за зубами. Качественный состав резидентной *микрофлоры ротовой полости* каждого здорового человека варьируется в довольно ограниченных пределах. *Различия зависят преимущественно от*:

• пола,

• возраста,

• особенностей питания людей.

Например, избыток содержания в пище сахарозы способствует размножению дрожжеподобных грибов, при замене ее глюкозой они убывают или исчезают.

Микрофлора разных отделов полости рта (преддверие, зубодесневые карманы, щеки, язык, корень языка, глотка) достаточно различна. Возникновение микробных ассоциаций в разных областях ротовой полости определяется биологическими особенностями обитающих здесь видов. Так, *в зубных бляшках и гингивальной щели преобладают*:

• бактероиды,

• вибрионы,

• фузобактерии,

• спирохеты.

Представителей нормальной микрофлоры полости рта *можно разделить на 3 категории:*

• количество бактерий измеряется в 10^5—10^8 КОЕ/мл. К этой категории относятся стрептококки, нейссерии, вейлонеллы;

• количество бактерий измеряется в 10^3—10^4 КОЕ/мл. К этой категории относятся стафилококки, лактобактерии, нитевидные бактерии;

• количество бактерий составляет в 10–10^2 КОЕ/мл. К этой категории относятся дрожжеподобные грибы.

Количественное соотношение представителей нормальной микрофлоры *зависит от*:

• диеты,

• гигиены полости рта

• других факторов.

Основная масса грамположительных кокков в полости рта представлена гетерогенной группой стрептококков. Второй по численности группой бактерий полости рта являются грамотрицательные анаэробные кокки – представители рода вейлонелла, их концентрация в слюне приблизительно такая же, как и стрептококка. Актиномицеты составляют строму зубного камня и входят в состав зубного налета, их также обнаруживают в протоках слюнных желез.

В составе оральной микрофлоры основная масса представлена:

• гетерогенной группой грамположительных кокков – зеленящих (альфа-гемолитических) стрептококков,

• а также пептококками, вейлонеллами и коринебактериями, нейссериями (3–5 % от общего количества), лактобациллами (1 %).

Стрептококки с вейлонеллами составляют также большую часть флоры слюны, в которую они попадают главным образом со спинки языка.

Постоянство качественного состава микрофлоры *поддерживается физиологическими процессами*, обеспечивающими нормальное функциональное состояние слизистой оболочки и слюнных желез, а также взаимодействием микробных видов. Непосредственное регулирующее влияние на состав микрофлоры оказывают фагоциты (нейтрофилы) слюны и растворенные в слюне вещества, многие из которых являются продуктами жизнедеятельности самих микроорганизмов (микробные ферменты и витамины, продукты расщепления питательного субстрата и распада микробных клеток).

Важнейшими *физиологическими факторами слюны в этом отношении являются*:

• интенсивность ее образования,

• вязкость,

• содержание минеральных компонентов,

• ионная сила,

• буферные свойства,

• среда,

• основные метаболиты,

• присутствие или отсутствие слюнных газов,

• органический состав (особенно аминокислоты, полисахариды, витамины, пурины и пиримидины).

К образуемым клетками организма антибактериальным факторам слюны относятся лейкины, иммуноглобулины и некоторые ферменты. Наиболее выраженным *антибактериальным* действием обладает *лизоцим*.

2. Нормальная микрофлора пищевода

На *протяжении остального желудочно-кишечного тракта* выделяют *несколько биотопов,* существенно отличающихся по составу микробиоценоза, что связано с *различными морфологическими, функциональными и биохимическими особенностями* соответствующих его отделов.

У здоровых людей *микрофлора пищевода* достаточно скудная, состоит из микроорганизмов, поступающих со слюной и пищей. В проксимальной его части можно обнаружить бактерии, типичные для микрофлоры полости рта и глотки, в дистальных отделах – стафилококки, дифтероиды, молочнокислые бактерии.

Вопрос 11. Микробиоценоз средних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта

1. Микрофлора желудка

В желудке кислая реакция среды (действие соляной кислоты) и наличие лизоцима, различных ферментов желудочного сока способствуют резкому снижению содержания микроорганизмов до 10^3—10^4 КОЕ в 1 мл содержимого. *Видовой состав представлен*:

- лактобактериями,
- бифидобактериями,
- бактероидами,
- стрептококками,
- дрожжеподобными грибами.

Гипохлоргидрия (пониженная кислотность) или закупорка привратника способствуют размножению грамположительных факультативно-анаэробных кокков и грамположительных анаэробных палочек (лактобацил).

2. Микрофлора двенадцатиперстной и тонкой кишки

По мере того как реакция содержимого кишечника становится более *щелочной*, в начальных отделах *кишечника – двенадцатиперстной кишке и тонкой кишке* – постепенно увеличивается количество постоянной микрофлоры, но все микроорганизмы присутствуют сравнительно в небольших количествах – 10^4—10^5 в 1 мл содержимого. Это связано в целым рядом *неблагоприятных для них факторов*:

• действие соляной кислоты,
• желчь и ферменты,
• присутствие богатого фагоцитирующими нейтрофилами лимфатического аппарата,
• действие секреторных иммуноглобулинов слизистой оболочки кишечника
• кишечная перистальтика, обеспечивающая быстрое удаление микроорганизмов.

Микрофлора представлена в основном:

• молочнокислыми бактериями (лактобактериями),
• бифидобактериями,
• бактероидами,
• энтерококками,
• в дистальных отделах тонкого кишечника появляются фекальные микроорганизмы, характерные для толстой кишки.

3. Микрофлора толстого кишечника

По мере продвижения к дистальному отделу *толстого кишечника* действие бактерицидных и бактериостатических факторов ослабевает, и *у входа в толстый кишечник* для бактерий *благоприятные условия* (определенные pH и температура, много питательных субстратов), что *способствует интенсивному размножению* бактерий. Из-за слабощелочной реакции pH в этих отделах кишечника и наличия большого количества продуктов распада углеводов и белков *постоянная нормальная микрофлора* толстого кишечника у взрослых *занимает первое место по численности* (10^{11}—10^{12} КОЕ в 1 г фекалий) и многообразию (более 100 различных видов микроорганизмов постоянно).

В связи с *анаэробными* условиями у здорового человека в составе нормальной микрофлоры *в толстом кишечнике преобладают* (*96–98*%) *анаэробные бактерии*:

- бактероиды (особенно Bacteroides fragilis),
- анаэробные молочнокислые бактерии (например, Bifidumbacterium),
- клостридии (Clostridium perfringens),
- анаэробные стрептококки,
- фузобактерии,
- эубактерии,
- вейлонеллы.

И только *14 % микрофлоры составляют аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы*:

- грамотрицательные колиформные бактерии (прежде всего кишечная палочка),
- энтерококки,

в небольшом количестве:

- стафилококки,
- протеи,
- псевдомонады,
- лактобациллы,
- грибы рода Candida,
- отдельные виды спирохет, микобактерий, микоплазм, простейших и вирусов.

Всегда необходимо помнить, что при *диареях количество бактерий* в значительной степени *снижается*, тогда как при *кишечном стазе* их содержание *увеличивается*. Кроме того, даже минимальные травмы кишечника (например *ректороманоскопия, колоноскопия, ирригоскопия*) могут вызывать в 10 % случаев *транзиторную бактериемию*.

Вопрос 12. Микробиоценоз мочеполовой системы

1. Микрофлора уретры

В наружной части *уретры* как у мужчин, так и у женщин, находятся в небольшом количестве в основном те же микроорганизмы, которые обнаруживаются на коже и в промежности, *они представлены*:

- коринебактериями,
- микобактериями,
- грамотрицательными бактериями фекального происхождения
- неспорообразующими анаэробами (пептококки, пептострептококки, бактероиды).

Эти микроорганизмы обычно выявляются в нормальной моче в количестве 10^2—10^4 в 1 мл.

На *наружных половых органах мужчин и женщин* локализуются микобактерии смегмы (Mycobacterium smegmatis), морфологически сходные с *микобактериями туберкулеза*. Они обнаруживаются в секрете сальных желез, находящихся на головке полового члена у мужчин и малых половых губ у женщин. Кроме того, здесь встречаются стафилококки, микоплазмы и *сапрофитные трепонемы*, морфологически сходные с возбудителем *сифилиса*. Необходимо отметить, что *качественный* и особенно *количественный состав* микрофлоры наружных отделов мочеполовой системы у разных людей *варьирует* в достаточно широких пределах. Для наружных половых органов *мужчин характерна добавочная микрофлора*:

- стафилококки,
- коринебактерии,
- микоплазмы,
- энтеробактерии,
- из анаэробов – бактероиды, фузобактерии, анаэробные кокки.

В настоящее время установлено, что *нормальный бактериальный пейзаж уретры взрослого человека* (*мужчины*) *составляют*:

стафилококки,
дифтероиды,
диплококки и палочки,
анаэробы (пептококки, бактероиды, энтеробактерии, клостридии),
дифтероиды.

Основная масса аэробных бактерий обитает в области ладьевидной ямки. Бактериальное обсеменение *уменьшается по мере продвижения* вглубь мочеиспускательного канала. *Задняя уретра*, как и предстательная железа, обычно в норме *стерильна*.

2. Микрофлора женских половых органов

Маточные трубы, яичники полость матки в норме стерильны, поскольку *цервикальная слизь* содержит *лизоцим* и обладает *антибактериальной активностью*. Тем не менее, в цервикальном канале могут быть обнаружены различные микроорганизмы, количество которых меньше, чем во влагалище.

Половые пути женщины представлены совокупностью микроучастков нескольких *гистотипов. Это участки*:

• плоского вагинального эпителия,
• цилиндрического эпителия шейки матки
• уникальная область цервикальных желез.

Они характеризуются определенными биохимическими и физиологическими особенностями. Поэтому каждому из них присуща своя, несколько отличная от других популяций микроорганизмов. Микробами заселены лишь нижние отделы мочеполового тракта (наружные половые органы, влагалище, цервикальный канал).

Видовой состав микрофлоры женских половых органов, как и других эпитопов, относительно стабилен. *Определенные различия обусловлены*:

• возрастом,
• беременностью,
• фазой менструального цикла.

Микрофлора влагалища находится в прямой зависимости от возраста и гормонального статуса женского организма. Она *начинает формироваться через 12–14 ч* после рождения ребенка – во влагалищном содержимом появляются *молочнокислые бактерии* – аэробные лактобациллы (*палочка **Дедерлейна***), полученные от матери при родах, которые обитают здесь до тех пор, пока реакция среды остается кислой или слабощелочной (несколько недель). Когда она становится нейтральной (pH среды равна 7,6), что сохраняется до полового созревания, в микробиоценоз влагалища включается и развивается *смешанная флора* (анаэробы, энтерококки, стрептококки, стафилококки, коринебактерии).

С наступлением *половой зрелости* под *влиянием эстрогенов* вагинальный эпителий увеличивается и в нем сильно возрастает уровень гликогена. ***Гликоген*** *– идеальный субстрат для лактобактерий*, в связи с этим происходят изменения микробиоценоза влагалища, которые характеризуются *преобладанием лактобацилл*. В результате образования лактобациллами кислоты из углеводов, в том числе из гликогена, происходит понижение pH влагалищного секрета до 4,0–4,2 – 4,5. На протяжении всего детородного периода лактобациллы обеспечивают *поддержание кислой реакции среды* на этом уровне. Это важный механизм в предупреждении колонизации влагалища другими, потенциально патогенными микроорганизмами.

3. Степени чистоты влагалища здоровых женщин. Функции нормальной микрофлоры

У здоровых женщин детородного возраста общее количество микроорганизмов в вагинальном отделяемом составляет 6–8*10^4 КОЕ/мл. В зависимости от состава микрофлоры различают несколько ***степеней чистоты*** *влагалища здоровых женщин:*

• 1-я степень: реакция среды кислая, большое количество палочек *Дедерлейна* (лактобациллы), других видов микроорганизмов почти нет;

• 2-я степень: реакция среды слабокислая, палочек *Дедерлейна* мало, в микробиоценозе появляется кокковая флора – стрептококки, стафилококки, обнаруживаются единичные лейкоциты;

• 3-я степень: реакция среды нейтральная или слабощелочная, единичные палочки *Дедерлейна*, кокки превалируют, лейкоцитов – до 40 в поле зрения;

• 4-я степень: реакция щелочная, палочек *Дедерлейна* нет вообще, большое количество кокков, могут быть другие виды микроорганизмов – энтеробактерии, бактероиды, лейкоциты в огромном количестве.

3-я и 4-я степени чистоты влагалища женщины свидетельствуют о наличии *воспалительного процесса* урогенитального тракта.

После *наступления менопаузы* снижается продукция *эстрогенов,* pH поднимается до 6,0, вагинальный эпителий становится тоньше – количество лактобацилл вновь уменьшается, появляется смешанная микрофлора. *В состав нормальной влагалищной микрофлоры в этот период обычно входят:*

• клостридии,
• анаэробные стрептококки (пептострептококки),
• стафилококки,
• аэробные гемолитические стрептококки группы В,
• колиформные бактерии,
• дифтероиды,
• иногда листерии.

Необходимо также помнить, что *микроорганизмы, присутствующие во влагалищном содержимом в момент родов* (например, гемолитические стрептококки группы В, гонококки, спирохеты – возбудители сифилиса, вирус гепатита В), *могут инфицировать ребенка*.

В результате *приема противобактериальных препаратов* или в *период беременности* у некоторых женщин в силу *индивидуальных* особенностей, количество молочнокислых бактерий в составе влагалищной микрофлоры уменьшается и увеличивается количество других бактерий и, что особенно важно, дрожжевых грибов рода Candida. Это приводит к развитию воспалительной реакции и заболеванию *кандидозом*, широко известному под названием «молочница».

Вопрос 13. Дисбактериоз

1. Функции нормальной микрофлоры

Нормальная микрофлора выполняет *ряд существенных для здоровья человека жизненно важных функций*:

• *антагонистическая* функция – нормальная микрофлора обеспечивает *колонизационную резистентность*. ***Колонизационная резистентность*** – это *устойчивость* соответствующих участков тела *(эпитопов) к заселению* случайной, в том числе и патогенной, *микрофлорой*. Она обеспечивается как выделением веществ, оказывающих бактерицидное и бактериостатическое действие, так и конкуренцией бактерий за питательные субстраты и экологические ниши;

• *иммуногенная* функция – *бактерии-представители* нормальной микрофлоры постоянно «*тренируют*» *иммунную систему* своими антигенами;

• *пищеварительная* функция – нормальная микрофлора за счет своих ферментов принимает участие в полостном пищеварении;

• *метаболическая* функция – нормальная микрофлора за счет своих ферментов *участвует в обмене*:

– белков,

– липидов,

– уратов,

– оксалатов,

– стероидных гормонов,

– холестерина;

• *витаминообразующая* функция – в процессе метаболизма отдельные представители нормальной микрофлоры образуют витамины. Например, бактерии толстого кишечника синтезируют *биотин, рибофлавин, пантотеновую кислоту, витамины* К, Е, В12, *фолиевую кислоту*, однако *витамины не всасываются в толстом кишечнике* и, поэтому можно рассчитывать на те из них, которые в небольшом количестве образуются в подвздошной кишке;

• *детоксикационная* функция – способность обезвреживать образующиеся в организме токсические продукты метаболизма или организмы, попавшие из внешней среды, путем *биосорбции* или *трансформации* в нетоксические соединения;

• *регуляторная* функция – нормальная микрофлора участвует в регуляции газового, водно-солевого обмена, поддержания pH среды;

• *генетическая* функция – нормальная микрофлора – это неограниченный банк генетического материала, поскольку обмен генетического материала постоянно происходит как между самими представителями нормальной микрофлоры, так и патогенными видами, попадающими в ту или иную экологическую нишу;

Кроме того, *нормальная микрофлора кишечника играет важную роль*:

• в конверсии желчных пигментов и желчных кислот,

• абсорбции питательных веществ и продуктов их расщепления.

Ее представители продуцируют аммиак и другие продукты, которые могут адсорбироваться и участвовать в развитии *печеночной комы*.

Необходимо напомнить, что нормальная микрофлора играет большую роль в *качестве и продолжительности* жизни человека, поэтому важным вопросом в микробиологии, является вопрос о методах *выявления и коррекции ее дисбаланса*.

Дисбаланс нормальной микрофлоры *может проявляться под действием ряда причин:*

• нерациональная антибиотикотерапия;
• действие токсических веществ (интоксикации), в том числе производственных;
• инфекционные заболевания (сальмонеллез, дизентерия);
• соматические заболевания (сахарный диабет, онкологические заболевания);
• гормонотерапия (например, лечение прогестероном, кортикостероидами нередко сопровождается развитием кандидоза женских гениталий или ротовой полости);
• радиационные поражения, в том числе лучевая терапия;
• иммунодефицитные и витаминодефицитные состояния.

2. Дисбиоз (дисбактериоз)

Дисбиоз (дисбактериоз) *– качественное и количественное изменение состава нормальной микрофлоры макроорганизма*.

Вследствие общего характера нарушений обменных процессов при дисбактериозе он *играет определенную роль в развитии*:

• онкологических заболеваний,

• гипертонической болезни,

• мочекаменной болезни,

• атеросклероза,

• нарушений свертываемости крови.

В то же время *дисбактериоз* может быть ярко выражен клинически в виде нарушений деятельности дыхательной системы (бронхиты и бронхиолиты, хронические заболевания легких) и желудочно-кишечных тракта (диарея, неспецифический колит, синдром малой сорбции), хотя может протекать и без выраженных клинических проявлений.

Диагноз *дисбактериоза* устанавливается *повторным* (с интервалом в 5–7 дней) *бактериологическим* исследованием материала, взятого из того или иного биотопа. При этом *количественная оценка результатов* определения видов и вариантов, обнаруживаемых микроорганизмов, входящих в состав обследуемого биоценоза, *является обязательной*.

Наличие *дисбиоза* определяется изменениями состава нормальной микрофлоры, а его выраженность – степенью этих изменений.

Показателями дисбактериоза являются следующие положения:

• снижение общего количества бактерий, представителей нормальной микрофлоры или их отдельных представителей;

• увеличение числа редко встречающихся в норме микроорганизмов или появление не свойственных данному биотопу видов;

• появление измененных вариантов микроорганизмов – представителей нормальной микрофлоры (изменение биохимических свойств штаммов этих микроорганизмов и/или приобретение ими некоторых факторов вирулентности);

• ослабление антагонистической активности микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры.

Вопрос 14. Лечение дисбактериозов

1. Общие принципы терапии дисбиозов

Лечение дисбактериозов должно быть комплексным и *направленным в основном на:*

• выявление и устранение причин его развития;

• восстановление состава нормальной микрофлоры.

Подход к назначению корригирующей терапии при микробиологическом диагнозе «дисбактериоз» должен быть строго индивидуальным.

Дисбиотические состояния сопутствуют многим нарушениям гомеостаза, но необходимо учитывать вторичность многих сдвигов как в количественном, так и в качественном составе нормальной микрофлоры, которые имеют скорее адаптивное, нежели патогенетическое значение. Ликвидация базисного процесса автоматически устраняет такого рода «нарушения». Лечить надо, прежде всего кишечник, а уже потом его микрофлору, исходя из принципа, что *дисбактериоз – состояние всего организма*, а не микрофлоры. Необходимы критерии, по которым можно было бы судить о том, когда дисбактериозы переходят грань адаптивной реакции и трансформируются в патологически значимый механизм.

2. Заместительная терапия дисбиозов

Наиболее логичной коррекцией состава микрофлоры при дисбактериозе выглядит ***заместительная терапия*** живыми бактериями, населяющими толстый кишечник. Она проводится с помощью ***эубиотиков*** *– препаратов, содержащих леофилизированные живые штаммы микроорганизмов, представителей нормальной микрофлоры*.

К наиболее известным в настоящее время такого рода препаратам относятся:

• бифидумбактерин,
• колибактерин,
• бификол (комбинированный препарат из двух предыдущих),
• эубактерин,
• лактобактерин,
• бактисуптил,
• энтерол,
• бифи-форм (комбинированный препарат из бифидобактерий и энтерококков – Enterococcus faecalis),
• линнекс,
• мутафлор,
• нормофлор,
• бифилакт и другие.

Однако применение *эубиотиков* для лечения больных с дисбактериозом не всегда достигает клинического успеха. Установлено, что *входящие в эти препараты микроорганизмы* в организме человека стойко, как правило, *не приживаются*. После прекращения поддерживающей терапии *искусственно введенные штаммы быстро элиминируются из кишечника* и замещаются случайной микрофлорой. Выбор эубиотика по результатам бактериологического анализа (например, назначение бифидумбактерина при дефиците бифидобактерий) – не более чем иллюзия: *клинический опыт показывает отсутствие коррелятивной зависимости клинической эффективности назначенного препарата и показателей дисбактериоза*. В связи с этим в последние годы в значительной степени утвердилось мнение, что *комбинированное* применение антибиотиков (что раньше категорически опровергалось) с учетом чувствительности к ним условно-патогенной микрофлоры, одновременное применением *антибиотикорезистентных* вариантов бифидобактерий и лактобактерий, может привести к нормализации микробиоценоза.

3. Роль бифидобактерий. Пробиотические продукты питания

Многолетние клинические исследования по лечебному и профилактическому применению препаратов на основе представителей нормальной микрофлоры показали, что наименьшим побочным эффектом при длительном применении обладают *эубиотики*, в состав которых входят *бифидобактерии*. Это послужило основанием создавать препараты и продукты питания с включением в них *бифидобактерий*. Установлено, что положительный эффект на организм человека оказывают продукты питания, содержащие живые бактерии в количестве не менее 10^8 КОЕ в 1 мл.

Кисломолочный бифидумбактерин (бифидобактерии, добавленные в кисломолочные продукты) и *йогурты*, содержащие эти микроорганизмы, прошли широкую клиническую апробацию. *Спектр показаний к их применению достаточно широк*:

- терапия дисбактериозов,
- терапия кишечных инфекций,
- терапия диарей,
- терапия колитов,
- терапия энтероколитов,
- терапия запоров и их профилактика.

Для обозначения препаратов живых культур бактерий – представителей нормальной микрофлоры человека (чаще бифидобактерий, лактобактерий), добавляемых в продукты питания (чаще кисломолочные) в целях профилактики дисбактериозов и обеспечения функционального питания, в последнее время в литературе вместо термина «*эубиотики*» все чаще используют термин ***«пробиотики»,*** распространяя его на все остальные аналогичные препараты.

В последние десятилетия как компонент функционального питания при лечении и профилактике дисбактериоза большое распространение получает применение пищевых продуктов, *содержащих* ***бифидогенные факторы****, – вещества, стимулирующие рост и развитие собственных бифидобактерий.*

В качестве бифидогенных факторов используют:

- лактулозу,
- гидролизат казеина,
- муцин,
- дрожжевой экстракт,
- молочную сыворотку,
- пантетин,
- экстракт моркови,
- кетозу,
- лактоферрин,

а также новые олигосахариды:

- фруктоолигосахариды,
- изомальтоолигосахариды,
- галактоолигосахарид,
- ксилоолигосахарид,
- соевый олигосахарид.

Большого внимания заслуживает еще одна категория функционального питания – *пищевые волокна*. Не подвергаясь воздействию ферментов пищеварительного тракта, *пище-*

вые волокна легко достигают толстого кишечника и встраиваются в его архитектонику. В толстом кишечнике растительные волокна *создают обширную дополнительную поверхность*. На этой поверхности *осуществляется формирование микроколоний и в последующем формируется биопленка*. Таким образом, благодаря растительным пищевым волокнам, в просвете толстой кишки во много раз увеличивается число *мест фиксации* для кишечных микроорганизмов, что приводит к увеличению количества микроорганизмов на единицу объема кишки.

Вопрос 15. Понятие о химиотерапии

1. Требования, предъявляемые к химиотерапевтическим средствам

Одним из крупнейших достижений медицины второй половины XX века является широкое использование *химиотерапии.* ***Химиотерапия*** — это *лечение инфекционных и опухолевых заболеваний химическими препаратами*, не являющимися продуктами реакции организма и возбудителя. Препараты, используемые для химиотерапии, называются химиотерапевтическими. К ним предъявляют ряд требований.

Химиотерапевтический препарат *должен обладать:*

• ***этиотропностью***, т. е. *подавлять жизнедеятельность и развитие возбудителя болезни или опухолевых клеток, или уничтожать его в тканях и средах организма*. Вся химиотерапия в целом всегда является *этиотропной*, т. е. направленной на причину заболевания – микроорганизм-возбудитель заболевания или опухолевую клетку;

• следующее требование – химиопрепараты должны достаточно хорошо *растворяться в воде*, так как только в таком виде они могут быть доставлены во внутреннюю среду организма. Для того чтобы соответствовать именно этому условию, для химиотерапии довольно часто используются соответствующие производные основного действующего вещества. Малорастворимые или нерастворимые вещества пригодны только для местного применения;

• химиотерапевтические препараты, с одной стороны, должны быть достаточно стабильны во внутренней среде организма, но, с другой стороны, они не должны иметь ***кумулятивного эффекта*** (*способности накапливаться в макроорганизме*);

• вещества, используемые для химиотерапии, должны быть *безвредны*.

Несмотря на то, что любой химиотерапевтический препарат обладает тем или иным побочным действием на организм человека, это действие должно быть по возможности минимальным, а ***тератогенный*** (*способность вызывать образование отклонений в развитии*) и ***мутагенный*** (*способность вызывать мутации*) эффекты по возможности отсутствовать. Это требование к качеству химиопрепаратов (безвредность) оценивается ***химиотерапевтическим индексом***, который представляет собой *отношение минимальной терапевтической дозы препарата к максимально переносимой*. Очевидно, что, чем меньше химиотерапевтический индекс, тем лучше препарат; если же индекс больше или равен 1, то такое вещество не может быть использовано как средство химиотерапии.

Нередко в клинической практике понятия «***химиотерапия***» и «***антибиотикотерапия***» используются как синонимы. Однако это неверно, так как антибиотики – только один из классов химиотерапевтических препаратов, и, следовательно, антибиотикотерапия – только один из видов химиотерапии. В настоящее время известно несколько сотен химиотерапевтических препаратов, и постоянно ведется поиск все новых и новых веществ.

2. Классификация химиотерапевтических средств

В основу классификации *химиотерапевтических препаратов* положены разные принципы.

По направленности действия все химиопрепараты делятся на:

• *противопротозойные* – метронидазол (флагил, трихопол), орнидазол (тиберал), пентамидин (пентам), пириметамин;

• *противовирусные* – азидомитидин, фоскарнет (фоскавир), ганцикловир (цитовен), амантадин, римантадин (ремантадин), ацикловир (зовиракс), рибавирин (виразол, виразид) и другие;

• *противогрибковые – полиены* – амфотерицин В (фунгилин), нистатин (микостатин), леворин, натамицин (пимофуцин); *азолы* – клотримазол (кандид), бифоназол (микоспор), миконазол (монистат), интраконазол (оругал, споранокс), флуконазол (дифлюкан), кетоконазол (низорал, ороназол) и *другие* – флуцитозин, тербинафин, гризеофульвин и другие;

• *антибактериальные.*

Среди антибактериальных препаратов в клинической практике всегда отдельно выделяются *противотуберкулезные* (антимикобактериальные) и *противосифилитические* средства, что связано с особенностями возбудителей этих заболеваний.

По способности накапливаться в тех или иных тканях, т. е. по фармакокинетике, клиницисты и фармакологи среди химиотерапевтических веществ выделяют *цитостатики* (накапливаются в опухолевых клетках и подавляют их рост), *уросептики* (накапливаются в моче и подавляют развитие возбудителей инфекций почек и мочевыводящих путей) и другие.

Вопрос 16. Классификация химиопрепаратов по химическому строению

По химическому строению выделяют несколько групп химиотерапевтических препаратов.

1. Производные мышьяка, сурьмы и висмута

Производные ***мышьяка, сурьмы и висмута*** – это группа химиотерапевтических веществ – производных соответствующих соединений. В настоящее время они практически не используются, хотя эта группа по-прежнему вполне может успешно применяться для местной терапии многих заболеваний.

Эти соединения были первыми препаратами для этиотропной терапии и применялись для лечения паразитарных инфекций (сонная болезнь) и сифилиса.

2. Сульфаниламиды

Сульфаниламиды – к этой группе относятся многочисленные *производные сульфаниловой кислоты*. Они были открыты и используются с 30-х годов XX века, но и к настоящему времени *многие из них достаточно эффективны*:

- сульфаметоксазол (гантанол),
- сульфаметизол (руфол),
- сульфацетамид (альбуцид),
- сульфадиметоксин (препарат пролонгированного действия) и другие.

Механизм их действия состоит в том, что они являются структурными аналогами *парааминобензойной кислоты* и нарушают синтез *фолиевой кислоты*, а через него – синтез ДНК, т. е. являются микробными антиметаболитами (будучи близки по структуре, заменяют то или иное соединение, принимающее участие в микробном метаболизме).

3. Диаминопиримидины

Диаминопиримидины – препараты этой группы *также являются антиметаболитами*. Но поскольку они подменяют пиримидиновые основания, то и спектр их действия шире, чем у сульфаниламидов. *К ним относятся*:

- триметоприм,
- пириметамин (антипротозойный препарат),
- тетроксоприм.

4. Нитрофурановые препараты

Нитрофурановые препараты – это *производные пятичленного гетероциклического соединения – фурана. К ним относятся*:

- фурациллин,
- фурагин,
- фуразолидон,
- нитрофурантоин (фурадонин),
- нитрофаразон,
- солафур и другие.

Механизм их действия состоит в одновременной *блокаде* нескольких *ферментных систем* микробной клетки.

5. Хинолоны

Хинолоны – это группа химиотерапевтических веществ, *полученных на основе*:
• *собственно хинолонов* (*препараты группы налидиксовой кислоты*):
– налидиксовая кислота(неграм, невиграмон),
– циноксацин (цинобак);
• *производных хинолонов*:
– 4-аминохинолон (оксолипиевая кислота),
– 8-аминохинолон (нитроксолин– 5-НОК);
• *и фторхинолонов*:
– офлоксацин (заноцин, таривид),
– норфлоксацин (норбактин),
– ципрофлоксацин (цифран, ципробай, ципролет),
– ломефлоксацин (максаквин).

Механизм действия хинолонов состоит в *нарушении различных этапов* (репликации, дупликации, транскрипции, репарации) *синтеза ДНК микробной клетки*. Несмотря на казалось бы универсальный механизм действия на микробную клетку, фторхинолоны не оказывают влияния на анаэробные бактерии, а налидиксовая кислота активна только в отношении грамотрицательных микроорганизмов (исключая род псевдомонад), что отражено в коммерческом названии одного из препаратов – неграм.

6. Азолы

Азолы – это *группа различных производных имидазола*:
• клотримазол (канестен, кандид),
• миконазол (монистат),
• кетоконазол (низорал),
• эконазол (экостатин),
и других азолов, к которым относятся:
• бифиназол (микоспор),
• инраконазол (оругал, споранокс),
• флуконазол (дифлюкан).

Все препараты этой группы обладают антимикотической активностью. Один из механизмов их действия состоит в *ингибировании* биосинтеза стеролов, что приводит к повреждению наружной клеточной мембраны грибов и повышению ее проницаемости. Другой механизм их действия состоит в ингибировании синтеза триглицеридов, фосфолипидов, увеличению активности окисления и уменьшению активности ферментов, тормозящих образование свободных радикалов. Последнее ведет к внутриклеточному накоплению перекиси водорода и повреждению клеточных органелл. У дрожжеподобных грибов рода Candida азолы ингибируют трансформацию *бластоспор* в *инвазивный мицелий*. Среди азолов *выделяются две группы препаратов*:

• *для местного применения*:
– поверхностные микозы,
– кандидозы;
• *для системного применения*:
– пневмонии,
– менингиты,
– перитониты,
– сепсис,
– урогенитальные поражения грибковой этиологии.

Наиболее эффективным среди последних считается дифлюкан.

7. Антибиотики

Антибиотики – это *группа соединений* природного происхождения или их полусинтетических и синтетических аналогов, *обладающих антимикробным или противоопухолевым* действием.

К настоящему времени известно несколько сотен подобных веществ, но лишь немногие из них нашли применение в медицине.

Вопрос 17. Классификация антибиотиков

1. Основные классификации антибиотиков

В основу ***классификации антибиотиков*** также положено несколько разных принципов.

По способу получения их делят на:

• природные;

• синтетические;

• полусинтетические (на начальном этапе получают естественным путем, затем синтез ведут искусственно).

Продуцентами большинства антибиотиков являются:

• актиномицеты,

• плесневые грибы;

но их можно получить и из:

• бактерий (полимиксины),

• высших растений (фитонциды)

• тканей животных и рыб (эритрин, эктерицид).

По направленности действия :

• антибактериальные;

• противогрибковые;

• противоопухолевые.

По спектру действия (числу видов микроорганизмов, на которые действуют антибиотики) *они делятся на*:

• препараты широкого спектра действия (цефалоспорины 3-го поколения, макролиды);

• препараты узкого спектра действия (циклосерин, линкомицин, бензилпенициллин, клиндамицин).

Заметим, что препараты узкого спектра в некоторых случаях могут быть предпочтительнее, так как не подавляют нормальную микрофлору.

2. Классификация по химическому строению

По химическому строению антибиотики делятся на:

• ***Бета-лактамные*** антибиотики – основу из молекулы составляет бета-лактамное кольцо. *К ним относятся*:

– ***пенициллины*** – это группа природных и полусинтетических антибиотиков, молекула которых содержит 6-аминопенициллановую кислоту, состоящую из двух колец – тиазолидонового и бета-лактамного. *Среди них выделяют*:

биосинтетические (пенициллин G – бензилпенициллин),

аминопенициллины (амоксициллин, ампициллин, бекампициллин),

полусинтетические «антистафилококковые» пенициллины (оксациллин, метициллин, клоксациллин, диклоксациллин, флуклоксациллин), основное преимущество которых – устойчивость к микробным бета-лактамазам, в первую очередь, стафилококковым;

– ***цефалоспорины*** — это природные и полусинтетические антибиотики, полученные на основе 7-аминоцефалоспориновой кислоты и содержащие цефемовое (также бета-лактамное) кольцо, т. е. по структуре они близки к пенициллинам. *Они делятся на цефалоспорины*:

1-го поколения: цепорин, цефалотин, цефалексин;

2-го поколения – цефазолин (кефзол), цефамезин, цефамандол (мандол);

3-го поколения – цефуроксим (кетоцеф), цефотаксим (клафоран), цефуроксим аксетил (зиннат), цефтриаксон (лонгацеф), цефтазидим (фортум);

4-го поколения – цефепим, цефпиром (цефром, кейтен) и другие.

– ***монобактамы*** – азтреонам (азактам, небактам);

– ***карбопенемы*** — меропенем (меронем) и имипинем. Причем имипинем применяют только в комбинации со специфическим ингибитором почечной дегидропептидазы циластатином – имипинем/циластатин (тиенам);

• ***Аминогликозиды*** – они содержат аминосахара, соединенные гликозидной связью с остальной частью (агликоновым фрагментом) молекулы. К ним относятся: стрептомицин, гентамицин (гарамицин), канамицин, неомицин, мономицин, сизомицин, тобрамицин (тобра) и полусинтетические аминогликозиды – спектиномицин, амикацин (амикин), нетилмицин (нетиллин);

• ***Тетрациклины*** – основу молекулы составляет полифункциональное гидронафтаценовое соединение с родовым название тетрациклин. Среди них имеются природные тетрациклины – тетрациклин, окситетрациклин (клинимицин) и полусинтетические тетрациклины – метациклин, хлортетрин, доксициклин (вибрамицин), миноциклин, ролитетрациклин;

• ***Макролиды*** – препараты этой группы содержат в своей молекуле макроциклическое лактоновое кольцо, связанное с одним или несколькими углеводными остатками. К ним относятся: эритромицин, олеандомицин, рокситромицин (рулид), азитромицин (сумамед), кларитромицин (клацид), спирамицин, диритромицин;

• ***Линкозамиды*** – к ним относятся: линкомицин и клиндамицин. Фармакологические и биологические свойства этих антибиотиков очень близки к макролидам, и, хотя в химическом отношении это совершенно иные препараты, некоторые медицинские источники и фармацевтические фирмы – производители химиопрепаратов, например, делацина С, относят линкозамины к группе макролидов;

• ***Гликопептиды*** – препараты этой группы в своей молекуле содержат замещенные пептидные соединения. К ним относятся: ванкомицин (ванкацин, диатрацин), тейкопланин (таргоцид), даптомицин;

• ***Полипептиды*** – препараты этой группы в своей молекуле содержат остатки полипептидных соединений, к ним относятся: грамицидин, полимиксины М и В, бацитрацин, колистин;

• ***Полиены*** – препараты этой группы в своей молекуле содержат несколько сопряженных двойных связей. К ним относятся: амфотерицин В, нистатин, леворин, натамицин;

• ***Антрациклинновые антибиотики*** – к ним относятся противоопухолевые антибиотики – доксорубицин, карминомицин, рубомицин, акларубицин.

Есть еще несколько достаточно широко используемых в настоящее время в практике антибиотиков, не относящихся ни к одной из перечисленных групп – фосфомицин, фузидиевая кислота (фузидин) рифампицин.

В основе антимикробного действия антибиотиков, как и других химиотерапевтических средств, лежит нарушение метаболизма микробных клеток.

Вопрос 18. Механизм действия антибиотиков. Осложнения антимикробной терапии

1. Механизм антимикробного действия

По механизму антимикробного действия антибиотики можно разделить на несколько групп:

• *ингибиторы синтеза клеточной стенки* (*муреина*):

– *Бета-лактамные* антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбопенемы).

– *Гликопептиды* (ванкомицин, клиндамицин).

При этом *механизм блокады синтеза* бактериальной клеточной стенки ванкомицином отличается от такового у пенициллинов и цефалоспоринов, и, соответственно, не конкурирует с ними за места связывания. Поскольку пептидогликана нет в стенках животных клеток, то эти антибиотики обладают очень низкой токсичностью для макроорганизма, и их можно применять в высоких дозах (*мегатерапия*);

• *вызывающие повреждение цитоплазматической мембраны* — эти повреждения могут быть самыми различными – блокирование фосфолипидных или белковых компонентов, нарушение проницаемости клеточных мембран, изменение мембранного потенциала и т. д. *К таким антибиотикам относятся*:

– полиеновые,

– полипептидные антибиотики.

При этом полиеновые антибиотики обладают ярко выраженной противогрибковой активностью, изменяя проницаемость клеточной мембраны путем взаимодействия (блокирования) со стероидными компонентами, входящими в ее состав именно у грибов, а не бактерий;

• *подавляющие белковый синтез* — нарушение синтеза белка может происходить на всех уровнях, начиная с процесса считывания информации с ДНК и кончая взаимодействием с рибосомами – блокирование связывания транспортной т-РНК с 30S субъединицами рибосом (аминогликозиды), с 50S субъединицами рибосом (макролиды) или с информационной и-РНК (на 30S субъединице рибосом – тетрациклины). *Эта группа антибиотиков – самая многочисленная, в нее входят*:

– аминогликозиды,

– макролиды,

– тетрациклины,

– хлорамфеникол (левомицетин), нарушающий синтез белка микробной клеткой на стадии переноса аминокислот на рибосомы.

Интересно отметить, что аминогликозид гентамицин, угнетая белковый синтез в бактериальной клетке, способен нарушать синтез белковой оболочки вирусов, и поэтому может обладать противовирусным действием;

• *ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот* — эти антибиотики обладают не только антимикробной, но и цитостатической активностью, и поэтому используются как противоопухолевые средства. Один из антибиотиков относящихся к этой группе – рифампицин, ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу, и тем самым блокирует синтез белка на уровне транскрипции.

2. Осложнения химиотерапии со стороны макроорганизма

Все основные осложнения при химиотерапии можно разделить на 2 группы:

• *осложнения терапии со стороны микроорганизма;*

• *осложнения со стороны* ***макроорганизма***:

– *аллергические реакции* – это наиболее известные и наиболее часто встречающиеся осложнения химиотерапии. При этом степень выраженности аллергии может быть различна – от легких форм до тяжелейших проявлений, вплоть до анафилактического шока. Как правило, наличие аллергической реакции на один из препаратов той или иной группы, например, хинолиновых производных, является абсолютным противопоказанием для использования и других препаратов этой группы, так как возможна перекрестная гиперчувствительность;

– *прямое токсическое (органотоксическое) действие химиопрепаратов* – так, противоопухолевые антибиотики обладают гемато-, гепато– и кардиотоксичностью, а все аминогликозиды – ототоксичностью и нефротоксичностью. Установлено, что один из самых популярных и широко рекламируемых фторхинолонов – ципрофлоксацин (ципробай) может оказать токсическое действие на центральную нервную систему, а фторхинолоны в целом обуславливать появление артропатий. У препаратов группы тетрациклинов органотоксическое действие проявляется в нарушении формирования зубов и костей у плода, детей и подростков, гипоплазии эмали и желтой окраске зубов;

– *побочное токсическое (органотропные) эффекты* — эти осложнения связаны не с прямым, а опосредованным действием химиопрепаратов на различные системы макроорганизма. Нитрофурановый препарат фурагин, например, проникая через плаценту, может вызвать гемолитическую анемию плода из-за незрелости его ферментных систем. Хлорамфеникол (левомицетин) может подавлять синтез белков не только в микробной клетке, но и в клетках костного мозга, вызывая у части больных развитие стойкой лейкопении. Антибиотики, действующие на синтез белка и нуклеиновый обмен, всегда угнетают иммунную систему человека;

– оценивая влияние антибиотиков на *функциональную активность иммунной системы*, следует помнить, что все антимикробные агенты снижают напряженность постинфекционного иммунитета, т. к. задерживая размножение возбудителя заболевания, снижают интенсивность антигенного раздражения. Тетрациклины, рифампицин, аминогликозиды и изониазид угнетают иммунную систему, в то же время большинство бета-лактамных антибиотиков, полимиксин таким действием не обладают. Однако, ряд бета-лактамных антибиотиков, например, цефалоспорин 4-го поколения – цефпиром, а также макролиды, фторхинолоны усиливают фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, а цефтазидим при системном применении и биопарокс – при местном – обладают истинной иммуностимулирующей активностью.

– *реакции обострения* — применение бактерицидных антибиотиков в первые дни заболевания при общем тяжелом состоянии больного нередко приводит к резкому ухудшению его состояния. Вплоть до развития *инфекционно-токсического шока*. В основе этого явления лежит массовая гибель возбудителей, сопровождающаяся освобождением большого количества эндотоксина и других токсических продуктов распада бактериальных клеток. Такие выраженные реакции обострения чаще развиваются у детей, так как процессы детоксикации у них развиты слабее, чем у взрослых;

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, купив полную легальную версию на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.