

ЧАСТЬ I

**ОБЩАЯ**

**МИКРОБИОЛОГИЯ**

# Глава 1

## ВВЕДЕНИЕ В МИКРОБИОЛОГИЮ И ИММУНОЛОГИЮ

### 1.1. Предмет медицинская микробиология

Медицинскую микробиологию (от греч. *micros* — малый, *bios* — жизнь, *logos* — учение) можно определить как науку, которая изучает микробы во всем многообразии их отношений с организмом человека.

**Микробы** — это микроскопически малые живые существа, как правило, одноклеточные. Увидеть их можно только при помощи специальных приборов — микроскопов.

Микробы поистине вездесущи. Возникнув на нашей планете 3–4 млрд лет назад, т.е. задолго до появления растений и животных, они теперь являются самой многочисленной и разнообразной группой живых существ. Микробы можно обнаружить практически везде. Незримо микробы присутствуют в почве, воздухе, воде, пище, которую мы принимаем. Они населяют все экологические ниши, начиная ото льдов Антарктиды до гейзеров Камчатки, от соленых вод Мертвого моря до африканских пустынь, выдерживая высокую концентрацию соли и инсоляцию (облучение солнечными лучами). В самых глубоких впадинах на дне Тихого океана обнаружены микробы.

Микробы обладают потрясающей устойчивостью к вредным факторам окружающей среды. Амплитуда колебаний температуры, при которой микробы жизнеспособны, находится в пределах от  $-270$  до  $400$  °С. Некоторые виды микробов размножаются даже в ядерных реакторах и сохраняются в космосе.

Изучение влияния факторов космического полета и открытого космоса на состояние систем микроорганизмы — конструкционные материалы орбитальных станций явилось подтверждением способности представителей прокариот и микроскопических зу-

кариот выживать в условиях открытого космоса в течение 18 мес, что может быть соизмеримо по времени с длительностью полета на Марс и возвращения на Землю.

Подчеркивая исключительную роль микробов, основатель микробиологии выдающийся французский ученый Луи Пастер писал: «Микробы — бесконечно малые существа, играющие в природе бесконечно большую роль».

Микробы могут заселять наружные покровы и слизистые оболочки других живых организмов, вступая с ними в симбиоз. Сотни видов микробов способны вызывать заболевания у человека и животных, которые называются патогенными.

Для **патогенных микробов** характерны инфективность, включающая адгезию (прилипание к клеткам) и колонизацию экологических ниш в организме человека; инвазивность — способность микробов перемещаться из первоначально колонизируемой ниши в другие, проникать в глубь тканей и клеток; токсичность — способность нарушать процессы метаболизма или работу жизненно важных центров организма человека.

**Условно-патогенные микробы** вызывают болезни у человека лишь при определенных условиях. Свыше 400 видов условно-патогенных микробов могут вызвать заболевания у человека. Среди них есть микробы, обитающие в пищевых продуктах, почве, воде, отходах деятельности человека. Они способны существовать в организме человека, но это не является необходимым этапом в их развитии и размножении.

Значительная часть условно-патогенных микробов является постоянными обитателями различных экологических ниш организма человека, которые называются резидентами.

**Микробы-резиденты** состоят в симбиотических отношениях с организмом и приносят ему большую пользу, когда находятся под контролем иммунной системы и механизмов неспецифической резистентности. Однако при определенных условиях они выходят из-под контроля иммунной системы и причиняют вред организму. Заболевания, вызываемые резидентами, называются **оппортунистическими**.

Медицинская микробиология — это прежде всего наука о микробах, способных заселить (колонизировать) организм человека и/или вступить во взаимодействие с ним, а также о методах диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней, вы-

зываемых бактериями и доклеточными инфекционными агентами — вирусами, вироидами, прионами.

Предметом изучения медицинской микробиологии являются патогенные (болезнетворные) и условно-патогенные (в том числе резидентные виды, населяющие организм здорового человека) микробы.

Каждый раздел медицинской микробиологии позволяет проанализировать изучаемый объект — микроб.

Морфология микробов — это раздел микробиологии, изучающий форму, структуру и строение микробных клеток. Физиология микробов изучает биологические функции: метаболизм, транспорт питательных веществ, питание, дыхание, рост и размножение (репродукцию). Генетика бактерий изучает строение бактериального генома, механизмы наследственности и изменчивости. Таксономия бактерий изучает систематику многообразного микробного мира, деление бактерий на типы, классы, порядки и другие таксономические группы.

## 1.2. Задачи и методы медицинской микробиологии

Важнейшей задачей медицинской микробиологии является выявление микробов-возбудителей инфекционных болезней. Поэтому методы микробиологии направлены на изучение свойств микробов, обуславливающих их патогенное действие, и процессы, которые возникают под их влиянием в организме человека и животных.

К основным методам микробиологии относятся:

- микроскопический — изучение морфологии микробов с использованием специальной микроскопической техники;
- бактериологический (культуральный) — получение чистых культур микробов и изучение их биологических свойств, позволяющие провести идентификацию, т.е. определение, вида микроба;
- серологический — выявление антител к возбудителям в биологических жидкостях организма больного (чаще в сыворотке крови; от лат. *serum* — сыворотка);
- аллергологический — оценка аллергических феноменов, возникающих в организме человека (на коже, слизистых оболоч-

- ках или в крови) под действием компонентов или цельных клеток микроба-возбудителя;
- биологический — моделирование инфекционных процессов на лабораторных животных или куриных эмбрионах;
  - хемотаксономический — изучение микробов по продуктам их жизнедеятельности непосредственно в организме (без предварительного культивирования на питательных средах). Для этого применяют газовую и газожидкостную хроматографию;
  - молекулярно-биологический — изучение состава микробных нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции, сиквенирования и гибридизации ДНК.

Помимо диагностики инфекционных заболеваний, медицинская микробиология разрабатывает методы создания специфических средств профилактики (получение вакцин) и терапии (иммунные сыворотки) инфекционных болезней. Современная медицинская биотехнология как наука, отделившаяся от микробиологии в XX веке, позволяет создать принципиально новые генно-инженерные вакцины, синтетические иммуномодуляторы, диагностикумы и вакцинные препараты.

Это особенно важно в связи с обнаружением возбудителей новых инфекционных болезней. За последние 30–40 лет появилось свыше 50 новых микробов — возбудителей опасных инфекционных болезней: болезни легионеров, геморрагической лихорадки Марбург, Эбол, инфекционного Т-клеточного лейкоза, ВИЧ-инфекции, гепатитов С, D, E, *TTV*, атипичной пневмонии (ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром; англ. *SARS — sev. acuto resp. sindr.*), губчатой энцефалопатии (коровье бешенство), птичьего гриппа и т.д.

С древнейших времен человек использовал процессы, в которых принимают участие микробы, для получения пищевых продуктов: приготовления теста, квашения капусты и овощей, пивоварения, виноделия, получения молочнокислых продуктов, сыра и т.п. В повседневной жизни мы постоянно сталкиваемся с продуктами, получаемыми при непосредственном участии микробов. Это антибиотики, витамины, ферменты, кровезаменители, различные органические кислоты. По скорости производства белка микробы не имеют себе равных среди живых существ.

Какое место занимают микробы на иерархической лестнице живых существ? До открытия микробов все живые существа от-

носили к двум царствам: растений и животных. Микробы были отнесены к третьему царству — протистов (Э. Геккель), которое разделили на высшие протисты (грибы, водоросли и простейшие) и низшие протисты (бактерии и сине-зеленые водоросли).

После того как английский физик Р. Гук с помощью примитивного микроскопа открыл клетку (1665), понадобилось еще более чем полтора столетия, пока в 1839 г. не была сформулирована клеточная теория строения органического мира Т. Шванном (1810—1882) и М. Шлейденем (1804—1881).

Оказалось, что все живое на Земле независимо от того, относится ли оно к царству животных или растений, построено из элементарных единиц — клеток. Клетка является основной структурной единицей любой живой материи, т.е. общим знаменателем в конструкции организмов.

Дальнейшее изучение морфологии и анатомии клеток выявило различие в клетках. Р. Мерей в 1968 г., основываясь на принципиальных различиях строения клеток, предложил все клеточные организмы разделить на два царства: **прокариотов** (от греч. про — до, карион — ядро, т.е. доядерные) и **эукариотов** (эу — хорошо, т.е. с настоящим, истинным ядром). Микробы есть в обоих царствах, а бактерии принадлежат только к царству прокариотов.

Принципиальное отличие прокариотов от эукариотов заключается в том, что эукариоты имеют четко дифференцированное ядро, ограниченное от цитоплазмы ядерной мембраной. Такого ядра у прокариотической клетки нет. У нее есть аналог — нуклеоид, представляющий собой двунитевую, ковалентно-замкнутую молекулу ДНК. Ее часто называют хромосомой, хотя, в отличие от хромосом эукариотов, с ней не соединены белки-гистоны.

### 1.3. Открытие и изучение мира микробов

Удивительный мир микробов открыл голландский коммерсант Антоний Ван Левенгук (1632—1723). Его страстным увлечением было изготовление линз-чечевиц, которые он называл микроскопиями. Эти одинарные двояковыпуклые стекла, отлично отшлифованные и оправленные в серебро или латунь, давали увеличение до 300 раз. В дальнейшем он сконструировал прибор, напоминающий современный микроскоп.



А. Левенгук  
(1632–1723)

Левенгук знаменит тем, что открыл микробы (1676) — огромный мир мелких «зверушек», как он их называл «анималькулей». «Сколько чудес таят в себе эти крохотные создания», — писал он в одном из писем в Лондонское королевское общество, членом которого был избран. Исследуя зубной налет, он отмечал: «В полости моего рта их было наверное больше, чем людей в Соединенном Королевстве. Я видел в материале множество простейших животных, весьма оживленно двигавшихся. Они в десятки тысяч раз тоньше волоска из моей бороды».

Левенгук увидел и описал все формы микробов: кокки, палочковидные и извитые. Он повсюду обнаруживал этих маленьких «зверушек»: в дождевой воде, воде каналов, настое корней растений, испражнениях, зубном налете — и пришел к выводу, что окружающий мир густо заселен микробами.

Открытый Левенгуком мир микробов был настолько фантастическим, что на протяжении почти 50 последующих лет вызывал всеобщее изумление.

Однако вначале существование микробов было воспринято научной общественностью только как интересный факт, как курьез, который не имеет существенного практического значения. И только в дальнейшем благодаря развитию микроскопической техники во второй половине XIX века и работам великого французского химика Луи Пастера (1822–1895) по изучению процессов брожения мир микроскопических существ вновь начинает привлекать к себе внимание исследователей.

В 1856 г. Л. Пастер решает очень важную проблему болезней вина и пива. Во Франции большое количество вина и пива портилось, и страна несла колоссальные убытки. Пастер установил, что в этих продуктах развивается много посторонней микрофлоры, попадающей из воздуха и используемой аппаратуры. Он предложил прогревать указанные продукты при 50–60 °С, что приводило к гибели вегетативных форм микробов. Этот метод получил название пастеризации. С целью уничтожения спор микробов Л. Па-



Л. Пастер  
(1822–1895)

стер предложил стерилизацию жидкостей при  $120^{\circ}\text{C}$ , а твердых предметов при  $140^{\circ}\text{C}$ .

В 1868 г. Л. Пастер спас промышленность Франции, производящую шелк, показав, что болезни шелковичных червей, формирующих шелковые нити, вызываются микробами, и предложив меры профилактики.

Открыв микробную природу брожения, гниения и болезни шелковичных червей, Л. Пастер делает вывод, что причиной инфекционных заболеваний человека и животных являются живые микробы. Ученый открыл возбудителей куриной холеры, родильной горячки, остеомиелита, септицемии, абсцессов.

С 1880 по 1885 г. Пастер разрабатывает и создает метод приготовления вакцин для профилактики заразных болезней. Получив вакцины против куриной холеры, сибирской язвы и бешенства, он делает очень важный вывод, что ослабленные (аттенуированные) микробы, введенные в организм, создают в нем иммунитет против последующих заражений вирулентными микробами.

Отмечая исключительный вклад Л. Пастера в создание вакцины против бешенства, станции, где проводили иммунизацию его вакциной, называли пастеровскими. Первая в России и вторая в мире пастеровская станция была открыта в Одессе в 1886 г. И.И. Мечниковым и Н.Ф. Гамалеем.

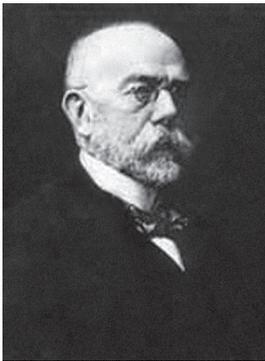
Своими гениальными трудами Л. Пастер утвердил в микробиологии физиологический метод исследования, доказал этиологическую роль микробов, разработал научный принцип вакцинации, т.е. явился основоположником микробиологии.

Л. Пастер по праву считается отцом микробиологии и иммунологии — с его именем связаны важнейшие открытия, положившие начало этим наукам. В 1885 г. Л. Пастер создал вакцину против бешенства. Антирабическая вакцина (*rabies* — бешенство) была

приготовлена из фиксированного вируса бешенства (вирус — от франц. яд или токсин). Спустя более чем столетие этот термин приобрел новое, современное содержание.

Имя Л. Пастера носит основанный им (в 1888 г. на средства, собранные по международной подписке) институт в Париже. Пастеровский институт стал центром мировой микробиологической науки в XIX веке и удерживает эти позиции до сих пор. Последователями французской школы были работавшие в Пастеровском институте выдающиеся русские ученые И.И. Мечников, С.Н. Виноградский, Н.Ф. Гамалея, В.М. Хавкин, А.М. Безредка и др.

Параллельно со школой Л. Пастера развивалась и достигла больших успехов немецкая школа микробиологов, основоположником которой был Роберт Кох (1843–1910). Ему удалось культивировать и описать возбудителя сибирской язвы (1876), стафилококка (1878), возбудителей раневых инфекций и столбняка (1889), возбудителя туберкулеза (палочка Коха) и туберкулина, который нашел применение в диагностике этой инфекции, холерного вибриона и пути его передачи (1883–1884 гг.), открыл возбудителей возвратного тифа, трипаномоза и других инфекций.

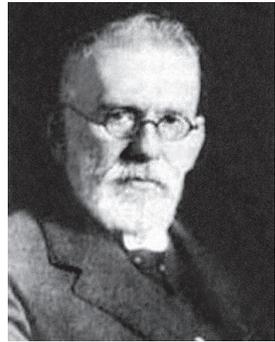


Р. Кох  
(1843–1910)

В 1891 г. Р. Кох возглавил основанный им Институт инфекционных болезней в Берлине. Р. Кох создал многие важнейшие методы исследования: ввел в практику анилиновые красители, предложил использовать в микроскопии иммерсионные системы и конденсор, разработал метод культивирования микроорганизмов на биологических жидкостях и плотных питательных средах, ввел в практику метод дробных посевов. В 1905 г. он был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие и выделение возбудителя туберкулеза.

Ярким представителем немецкой школы микробиологов был Пауль Эрлих (1854–1915). Начиная с 1891 г. П. Эрлих занимался поисками путей получения химических соединений, способных подавлять жизнедеятельность возбудителей заболеваний. Ввел в практику лечение четырехдневной малярии красителем метиленовым синим, предложил использовать трипановый красный для

лечения трипаносомоза. Особое значение имели работы П. Эрлиха по лечению сифилиса органическими соединениями мышьяка. В 1907 г. П. Эрлих сообщил об открытии арсфенамина (производного арсенобензола) — эффективного средства против сифилиса, которое ученый назвал сальварсаном (от лат. *salvatio* — спасение). Вещество известно также под названием препарат 606, поскольку было 606-м по счету из опробованных Эрлихом соединений. Вскоре появился и неосальварсан, или препарат 914.



П. Эрлих  
(1854–1915)

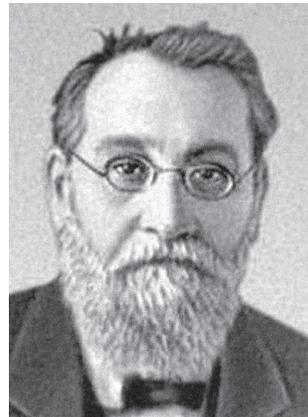
В 1890–1895 гг. П. Эрлих, работая у Р. Коха в Институте инфекционных болезней в Берлине, разработал метод определения активности антитоксических сывороток и изучения взаимодействия антиген–антитело *in vitro*. Создал теорию боковых цепей, сыгравшую большую роль в развитии иммунологии. В 1896 г. основал и возглавил Институт по изучению и проверке сывороток (ныне носит имя П. Эрлиха). За создание теории гуморального иммунитета был удостоен Нобелевской премии в 1908 г.

Основываясь на принципах гуморальной иммунной теории, разработанной П. Эрлихом, Э. Беринг в 1890 г. получил антитоксическую сыворотку для лечения дифтерии, а в 1923 г. Рамон — дифтерийный анатоксин.

Большой вклад в развитие медицинской микробиологии внесли отечественные ученые. Своими открытиями они способствовали расцвету новых областей микробиологической науки.

С именем И.И. Мечникова связано возникновение современной иммунологии. За открытие фагоцитарной теории иммунитета в 1908 г. И.И. Мечникову была присуждена Нобелевская премия.

Нашему отечественному ученому Д.И. Ивановскому принадлежит честь открытия вирусов. В 1944 г. известный



И.И. Мечников  
(1845–1916)

американский вирусолог У. Стенли писал: «Я полагаю, что имя Ивановского в науке о вирусах следует рассматривать почти в том же свете, как имена Пастера и Коха в микробиологии».

Большой вклад в изучение инфекционного процесса и борьбу с эпидемиями внесли многие отечественные микробиологи. Н.Ф. Гамалею (1859–1949) принадлежат заслуги в области ликвидации оспы в нашей стране. Он был автором многочисленных научных исследований, в том числе посвященных бешенству, холере, чуме и другим серьезным проблемам. Чрезвычайно большую роль имели работы Л.С. Ценковского (1822–1887) по борьбе с сибирской язвой.

Благодаря самоотверженной деятельности Г.Н. Габричевского (1860–1907) в России было организовано производство противодифтерийной сыворотки, создана вакцина от скарлатины. Г.Н. Габричевский основал первый в России бактериологический институт и первую кафедру микробиологии в Московском государственном университете.

В работах С.Н. Виноградского (1856–1953) заложены основы современного понимания метаболизма прокариот и возникла новая наука — почвенная микробиология.

Большой вклад в развитие отечественной микробиологии и эпидемиологии внесли отечественные ученые-микробиологи Л.А. Тарасевич (1868–1927), Д.К. Заболотный (1866–1929), П.В. Циклинская (1859–1923).

В 1943 г. благодаря работам З.В. Ермольевой (1898–1979) и Г.Ф. Гаузе были получены первые отечественные антибиотики — пенициллин, грамицидин С, стрептомицин, создан первый в России институт получения антибиотиков.

Широкую известность за рубежом получили работы советских ученых: П.Ф. Здродовского (1890–1976) — по исследованию риккетсиозов, вирусно-генетическая теория канцерогенеза А.А. Зильбера (1894–1966), М.П. Чумакова и А.А. Смородинцева (1901–1986) — по исследованию вирусных энцефалитов и созданию отечественной вакцины против полиомиелита, П.Н. Кашкина (1902–1992) — по исследованию грибов и созданию отечественной медицинской микологии, Н.П. Елинова, А.А. Воробьева — по созданию новых микробных биотехнологий и многих других.

**Задания для самоподготовки (самоконтроля)**

- А.** Отметьте ученого, кому принадлежала честь в создании первой вакцины против бешенства:
1. Л. Пастер.
  2. Р. Кох.
  3. И. Мечников.
  4. А. Левенгук.
- Б.** Отметьте ученого, кому принадлежала честь создать фагоцитарную теорию иммунитета, за которую он был удостоен Нобелевской премии:
1. Л. Пастер.
  2. Р. Кох.
  3. И. Мечников.
  4. П. Эрлих.
- В.** Отметьте ученого, кому принадлежала честь первому культивировать и описать возбудителей туберкулеза и холеры:
1. П. Эрлих.
  2. И. Мечников.
  3. Л. Пастер.
  4. Р. Кох.