



*Бібліотека  
студента-медика*

# **ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ, ВІРУСОЛОГІЯ ТА ІМУНОЛОГІЯ**



**ОДЕСЬКИЙ  
МЕДУНІВЕРСИТЕТ**





**100** років  
**ОДЕСЬКОМУ**  
**МЕДУНІВЕРСИТЕТУ**  
*1900–2000*

# **Бібліотека студента-медика**

*Започатковано 1999 р. на честь 100-річчя  
Одеського державного медичного університету  
(1900 — 2000 рр.)*

*Видається за загальною редакцією  
лауреата Державної премії України  
академіка АМН України  
**В. М. ЗАПОРОЖАНА***

## ГОЛОВНА РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**В. М. ЗАПОРОЖАН** (*головний редактор*),  
**Ю. І. БАЖОРА, І. С. ВІТЕНКО,**  
**В. Й. КРЕСЮН** (*заст. головного редактора*),  
**О. О. МАРДАШКО, В. К. НАПХАНЮК,**  
**Г. І. ХАНДРІКОВА** (*відповідальний секретар*),  
**П. М. ЧУЄВ**



**Одеський державний  
медичний університет**



Вельмишановний читачу!

Одеський державний медичний університет продовжує видання нової серії навчальної літератури — «Бібліотеки студента-медика».

Розбудовуючи незалежну Україну, дбаючи про майбутнє, слід турбуватися про збереження і примноження історичних, культурних і наукових цінностей для нащадків. Найкращим засобом для цього слугує хороша книжка. Є й інші причини, які спонукали нас до роботи.

По-перше, недостатня кількість і якість сучасних підручників, виданих державною мовою. Тому ми прагнули створити серію підручників і навчальних посібників, яка б містила як класичні відомості з різних галузей медицини, так і новітні досягнення та великий досвід наших провідних фахівців.

По-друге, останнім часом згідно з навчальними планами та типовими програмами запроваджено цілу низку нових дисциплін і курсів, з яких немає аніяких підручників.

По-третє, ми вважаємо, що саме Одеський медуніверситет, якому 2000 року виповнилося сто років, має всі підстави для створення серії оригінальних підручників і навчальних посібників. Адже він є ядром, навколо якого згуртувалося чимало медичних шкіл і напрямків, очолюваних відомими медиками, що мають неабиякий авторитет не лише в Україні, а й у багатьох країнах світу.

Сподіваємося, що ця серія стане вагомим внеском у розвиток медицини, підготовку медичних кадрів.

***Валерій ЗАПОРОЖАН,  
головний редактор серії,  
лауреат Державної премії України,  
академік АМН України***



П. З. Протченко

# ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ, ВІРУСОЛОГІЯ ТА ІМУНОЛОГІЯ

## *Вибрані лекції*

*Рекомендовано  
Центральним методичним кабінетом  
з вищої медичної освіти МОЗ України  
як навчальний посібник для студентів  
вищих медичних закладів освіти  
III–IV рівнів акредитації*



Одеса  
Одеський медуніверситет  
2002

**ББК 52.64я73**  
**УДК 612+614+616.9{579+612.012.1}(075.8)}**

*Автор:* П. З. Протченко

*Рецензенти:* Професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор О. Г. Тишко  
Завідувач кафедри мікробіології й епідеміології Дніпропетровської державної медичної академії, доктор медичних наук, професор  
Г. М. Кременчуцький

**Загальна** мікробіологія, вірусологія, імунологія. Вибрані лекції: Навч. посібник / П. З. Протченко. — Одеса: Одес. держ. ун-т, 2002. — 298 с. — (Б-ка студента-медика).

Іл. 54. Табл. 22. Бібліогр. 33 назв.

ISBN 966-573-235-8

У навчальному посібнику викладені матеріали лекційного курсу із загальної мікробіології, вірусології та імунології. Матеріал подано стисло, з урахуванням повноти його викладення у доступних підручниках і сучасних відомостей з цих навчальних дисциплін. Навчальний посібник відповідає програмі, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України.

Рекомендовано Центральним методичним кабінетом з вищої медичної освіти МОЗ України як навчальний посібник для студентів і викладачів вищих медичних закладів освіти III–IV рівнів акредитації.

**ББК 52.64я73**  
**УДК 612+614+616.9{579+612.012.1}(075.8)}**

ISBN 966-573-235-8

© П. З. Протченко, 2002



# ПЕРЕДМОВА

---

Навчальний посібник «Загальна мікробіологія, вірусологія та імунологія. Вибрані лекції» складений у відповідності з діючою програмою з дисципліни.

У вступній лекції подається загальне уявлення про науку, що вивчаються, з основними етапами їхнього становлення та стислий нарис розвитку мікробіології взагалі та в Україні зокрема.

У лекціях в стислій формі викладено основний навчальний матеріал з питань загальної мікробіології, вірусології, фізіології і генетики мікроорганізмів, учення про інфекцію та загальну імунологію. Також до курсу включена вступна лекція зі спеціальної медичної мікробіології, що орієнтує студентів на раціональне вивчення мікробіологічних основ інфекційної патології, надає початкові відомості з пропедевтики інфекційних хвороб, епідеміології, принципів профілактики та лікування захворювань, що спричиняються мікроорганізмами, та методи мікробіологічної діагностики їх. Ці відомості будуть корисними студентам під час вивчення клінічних дисциплін у медичному університеті й надалі в практичній роботі.

Повнота викладення матеріалу неоднакова. Більша увага приділяється питанням, які недостатньо наведені в навчальній літературі, новітнім даним з дисциплін, які вивчаються, а також питанням, більш складним для самостійного вивчення студентами.

Посібник може бути корисним студентам у підготовці до лекцій, практичних і атестаційних занять, до відпрацювання пропущених занять, а також до тестових контролів знань, в тому числі до ліцензійного тестового контролю «Крок-1».

Рекомендується студентам, які навчаються на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології, а також бажаючим поглибити свої знання з мікробіології, вірусології, імунології та основ інфекційної патології.

# ЛЕКЦІЯ I

## ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ. ІСТОРИЧНИЙ НАРИС РОЗВИТКУ МІКРОБІОЛОГІЇ \_\_\_\_\_

1. Вступ
2. Історичний огляд розвитку медичної мікробіології
3. Розвиток мікробіології, вірусології та імунології в Україні

### 1. ВСТУП \_\_\_\_\_

Цією лекцією ми розпочинаємо вивчення навчальної дисципліни, яку зазвичай скорочено називають «мікробіологія». У більшості вищих медичних навчальних закладів на кафедрі мікробіології вивчають три самостійних дисципліни — медичну мікробіологію, вірусологію та імунологію. Тому повна офіційна назва кафедри — **кафедра мікробіології, вірусології та імунології**.

Перш за все необхідно ознайомитись з деякими організаційними питаннями навчання на кафедрі та отримати загальну уяву про дисципліни, які вивчатимуться. Спочатку буде зроблено історичний огляд розвитку мікробіології, вірусології та імунології.

Вивчення предмета починаємо з медичної мікробіології.

**Мікробіологія** — наука про мікроорганізми, які інакше називають мікробами (грец. *mikros* — малий, лат. *bios* — життя, лат. *logos* — вчення).

Мікроорганізми — найдавніші живі істоти на Землі, вони з'явилися до виникнення рослин і тварин — майже 3–4 млрд років тому. Нині вони є найрізноманітнішою частиною біосфери, причому нам відомо значно менше видів мікроорганізмів, ніж їх існує на Землі.

Всі мікроорганізми поділяють на 4 царства — бактерії, гриби, найпростіші та віруси. Кожне царство є предметом вивчення

окремих розділів мікробіології, самостійних дисциплін — бактеріології, мікології, протозоології та вірусології.

Зростання потреб людства визначало розвиток мікробіологічної науки, що сприяло виникненню та розвитку спеціалізованих галузей мікробіології. Поступово сформувались загальна, технічна, сільськогосподарська, ветеринарна, морська, космічна, санітарна і медична мікробіологія.

Основну увагу ми приділимо **медичній мікробіології** і, відповідно, медичним аспектам бактеріології, мікології, протозоології і вірусології.

Предметом вивчення медичної мікробіології є патогенні (хвороботворні, здатні спричинювати захворювання) для людини мікроорганізми, а також умовно-патогенні мікроорганізми, здатні спричинювати захворювання людини лише за певних умов, при зниженні захисних сил макроорганізму. Медична мікробіологія вивчає також непатогенні мікроорганізми — нормальну мікрофлору організму, що відіграє важливу роль в життєдіяльності макроорганізму. Ці мікроорганізми часто зустрічаються в досліджуваних матеріалах при діагностиці захворювань, вони значною мірою подібні до патогенних мікроорганізмів, тому необхідно диференціювати ці мікроорганізми від патогенних мікроорганізмів-збудників.

**Медична мікробіологія** вивчає біологічні властивості мікроорганізмів, їх систематику, екологію, взаємовідносини з іншими організмами, в першу чергу — патогенез (механізм розвитку) захворювань, що спричиняються мікроорганізмами. Медична мікробіологія розробляє методи мікробіологічної діагностики, специфічної профілактики та етіотропної терапії (тобто спрямованої на причину захворювання, мікроорганізм-збудник).

Власне, медична мікробіологія — це пропедевтика інфекційних захворювань та епідеміології. На кафедрі мікробіології, вірусології та імунології можна одержати повні дані з етіології та початкові — з питань патогенезу, клініки, діагностики, лікування і профілактики інфекційних захворювань.

Під терміном **«інфекційні хвороби»** розуміють захворювання, спричинені мікроорганізмами, для яких характерна заразливість, здатність передаватись від хворих або носіїв до здорових людей. Інфекційних хворих відокремлюють від хворих на інші захворювання, їх лікують у спеціальних інфекційних лікарнях.

Медична мікробіологія вивчає ще й етіологію хвороб, у патогенезі яких беруть участь мікроорганізми, але які не належать

до інфекційних хвороб, а діагностику і лікування яких проводять у терапевтичних, хірургічних, гінекологічних, офтальмологічних, дермато-венерологічних та інших клініках.

Медична мікробіологія — самостійна медична наука, а лікар-мікробіолог — самостійна лікарська професія. Основне завдання лікаря-мікробіолога — визначення мікробіологічного діагнозу, а його практична робота пов'язана з лабораторною діагностикою. Кожен лікар має знати можливості та обмеження мікробіологічної діагностики, вміти взяти досліджуваний матеріал для мікробіологічного аналізу, прочитати результати досліджень і використати їх у діагностиці, виборі лікування і контролі за ним. Тільки злагоджена спільна робота лікаря-клініциста і лікаря-мікробіолога дає можливість ефективної діагностики і лікування багатьох, у тому числі й неінфекційних захворювань.

Наступний важливий розділ нашої дисципліни — вірусологія.

**Вірусологія** — наука про віруси, які є особливою формою існування живого. Віруси кардинально відрізняються від інших мікроорганізмів п'ятьма основними ознаками: вони не мають клітинної організації, містять лише один тип нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК), не мають самостійного обміну речовин, для них є характерним унікальний відокремлений спосіб розмноження, вони здатні паразитувати на генетичному рівні, включаючи свій геном до геному клітини-хазяїна.

Сьогодні вірусологія відіграє надзвичайно важливу роль в біології і медицині. Вірусні захворювання переважають в інфекційній патології людини, спричинюють такі масові епідемічні захворювання, як грип, гострі респіраторні інфекції, кір, вітряну віспу, гепатити та ін. Проте існує проблема ефективної терапії і профілактики вірусних захворювань. Багато хвороб, які раніше не належали до хвороб мікробної етіології, сьогодні вважають вірусними. Наприклад, є дані про роль вірусів в етіології шизофренії, атеросклерозу. Вірус імунодефіциту людини спричинює захворювання на СНІД. Розвиток вірусології має розв'язати одну з найбільших проблем людства — проблему злоякісного росту, тому що сьогодні вірусогенетична теорія походження пухлин є найбільш обґрунтованою. Отже, знання з вірусології для лікаря є вельми важливими.

**Санітарна мікробіологія** вивчає мікрофлору навколишнього середовища (в тому числі патогенні бактерії та віруси), а також процеси, обумовлені її життєдіяльністю, які можуть безпосеред-

ньо або побічно спричинювати несприятливий вплив на здоров'я людей та навколишнє середовище.

Вивчення мікрофлори та мікробіологічних процесів у середовищі перебування людини необхідне для гігієнічної оцінки взаємовідношень людини і середовища, яке її оточує. Санітарна мікробіологія розробляє методи контролю за санітарним станом води, повітря, ґрунту, продуктів харчування та предметів ужитку.

Надзвичайно велике значення для сучасної біології та медицини має **імунологія** — наука про імунітет. Це спосіб захисту організму від речовин і живих тіл з ознаками генетичної чужорідності, тобто цим самим біологічна роль імунітету і його органа — імунної системи — визначається як здійснення імунологічного нагляду над генетичною сталістю клітин організму, підтримка генетичного гомеостазу. Імунітет забезпечує протиінфекційний, протипухлинний захист, контролює диференціювання клітин організму. Імунна система контролює всі процеси життєдіяльності, від запліднення до природної зупинки індивідуального життя.

Імунологія дає медицині препарати і методи діагностики, профілактики і лікування багатьох захворювань. При цьому тільки імунологічні препарати — сироватки та імуноглобуліни — є препаратами для специфічної етіотропної терапії, тобто для лікування точно визначеного певного захворювання. Імунологія також дає сучасним природознавству та медицині нові можливості у зв'язку з одержанням моноклональних антитіл, які є продуктом одного клону клітин і тому мономолекулярними та високо специфічними. Застосування моноклональних антитіл широко використовується в медицині, наприклад, у визначенні гормонів для діагностики ендокринних захворювань, ранньої діагностики вагітності (в межах двох тижнів після зачаття) тощо.

Багато захворювань розвиваються на фоні недостатньої функції імунітету або є наслідком недостатньої функції імунної системи, при деяких захворюваннях можуть розвиватися побічні ураження імунної системи, тому лікар повинен розуміти імунологічні механізми патогенезу, знати імунологічні методи діагностики і вміти використовувати результати імунологічних досліджень у практичній діяльності.

Отже, вивчення мікробіології, вірусології та імунології для отримання знань з медицини та використання їх в професійній лікарській діяльності є вельми важливим.

Щоб краще уявити логіку розвитку ідей в науці і глибше зрозуміти значення наукових досягнень у загальній системі людського пізнання, розглянемо розвиток медичної мікробіології в історичному аспекті.

## 2. ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД РОЗВИТКУ МЕДИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ \_\_\_\_\_

В становленні і розвитку медичної мікробіології виділяють чотири історичних періоди.

1. Перший період — початковий (друга половина XVIII — середина XIX ст.) — відбулось відкриття мікроорганізмів, мікробіологія зародилась як наука.

2. Другий період — пастерівський (друга половина XIX ст.) — становлення і розвиток мікробіології та імунології як єдиної наукової дисципліни, розвиток медичної мікробіології.

3. Третій період (перша половина XX ст.) — бурхливий розвиток мікробіології та імунології, досягнення яких використовувались в практиці, відбувалось становлення вірусології.

4. Четвертий період (сучасний) — підвищення ролі мікробіології та імунології в науково-технічному прогресі, медицині та біології.

Початковий період розвитку мікробіології — це відкриття світу мікроорганізмів і опис їх морфології. Гіпотеза про існування невидимих живих організмів інтуїтивно висловлювалась багатьма мислителями давнини. Видатні лікарі і дослідники природи Гіппократ (460–377 рр. до н. е.), Гален (131–211 рр. н. е.) та інші висловлювали гіпотези про живу природу причини інфекційних хвороб (*contagium vivum*). Авіценна (980–1037 рр. н. е.) у «Каноні медицини» писав, що причиною чуми, віспи та інших хвороб є невидимі оком найдрібніші живі істоти, що передаються через воду і повітря.

Але відкрили мікроорганізми лише в XVII ст., причому це зробив не вчений, а аматор. Першовідкривачем мікробів став голландський комерсант Антоній Левенгук (1632–1723), який не мав університетської освіти. Це не завадило йому стати одним з найвідоміших натуралістів свого часу. Його найбільшим захопленням у житті було виготовлення мікроскопів і розглядання в них всього, що для його допитливого розуму здавалося цікавим.

Левенгук першим відкрив сперматозоїди, червоні кров'яні тільця, капіляри. Але переважно з його іменем пов'язують відкриття всіх основних груп одноклітинних мікроорганізмів — найпростіших, водоростей, дріжджів і бактерій. Його малюнки морфології мікроорганізмів були настільки точними, що на них можна навіть розпізнати окремі види. Левенгук називав відкритих ним живих істот «анімалькулями» — живими звірятками. Він першим вказав на надзвичайно велику кількість мікроорганізмів. Наприклад, він писав: «У моєму будинку побувало декілька дам, які з інтересом розглядали крихітних «черв'яків», що живуть в оцті; але у деяких такий показ викликав таку відразу, що вони заприсягались ніколи більше не користуватись оцтом. Ну, а якщо б їм сказали, що в зіскрібку з людського зуба таких істот більше, ніж людей в цілому королівстві?»

Про відкриття Левенгука науковий світ дізнався з його листів в англійське Королівське товариство, які він регулярно відправляв голландською мовою, де їх одразу перекладали англійською і публікували у працях Королівського товариства. Свої відкриття вчений узагальнив у книзі «Таємниці природи, відкриті Антонієм ван Левенгуком» (1695). Але дві свої найголовніші таємниці він так і не відкрив нікому. Йдеться про таємницю виготовлення мікроскопа і техніку мікроскопії.

Сучасний складний мікроскоп має систему із об'єктива та окуляра, забезпечує збільшення в сотні разів, межа роздільної здатності його дорівнює половині довжини хвилі видимого світла — 0,2 мкм (200 нм).

Роздільна здатність мікроскопа — це мінімальна відстань між двома точками, на якій вони в даній оптичній системі сприймаються роздільно. Роздільна здатність вимірюється мірами довжини, а не кратністю збільшення.

Прилади Левенгука не є мікроскопами у сучасному розумінні, це прості лупи зі збільшенням від 50 до 300 разів. За своє життя майстер виготовив кілька сотень «мікроскопів», два з яких зберігаються в Санкт-Петербурзькій «Кунсткамері». Їх придбав у майстра цар Петро I, коли був у нього в гостях в 1695 р.

У всіх книгах з мікробіології стверджують, що Левенгук був майстерним шліфувальником скла, що дозволило йому виготовити високоякісні лупи. Але виявляється, що майстер зовсім не шліфував скло. Та й важко уявити, щоб у той час можна було виготовити вручну таку кількість дуже сильних луп. Адже іноді Левенгук готував постійні мікроскопічні препарати — об'єкт зі

спеціальним для нього мікроскопом. Як нещодавно доведено, Левенгук просто виливав свої лупи. Технологія цього процесу така: потрібно витягнути на полум'ї тонку скляну нитку і її кінчик на мить зафіксувати в полум'ї. На кінчику з'явиться скляна кулька, яка і дає залежно від її величини збільшення різної сили. Спеціальні дослідження над мікроскопами, що зберігаються в «Кунсткамері», підтвердили це.

Друга таємниця Левенгука — спосіб мікроскопії. Сучасні йому дослідники не змогли побачити те, про що говорив вчений, навіть користуючись дволінзовими мікроскопами. Секрет полягає у використанні Левенгуком ефекту бокового освітлення, коли видно лише об'єкти, від яких промінь світла відбивається і потрапляє в об'єктив мікроскопа. Роздільна здатність при цьому збільшується в 10 разів.

Дослідження Левенгука і багатьох його послідовників встановили сам факт існування мікроорганізмів, який довгий час розглядався як цікавий феномен. Попередні уявлення про роль мікроорганізмів у виникненні хвороб людини висловлювались деякими вченими ще наприкінці XVIII ст. (А. Кірхер, Д. Самойлович), але достатніх наукових даних для цього ще не було. Тільки в 30-х роках XIX ст., після виявлення трихомонад у вагінальному вмісті хворих на трихомоноз, а також грибів при парші і трихофітії французький медик Я. Генле сформулював ідею про зв'язок інфекцій з мікробами-збудниками. В 1849–1850 рр. були описані паличкоподібні бактерії, виявлені в крові тварин, хворих на сибірську виразку. Все це передувало встановленню етіологічної ролі мікроорганізмів в інфекційних захворюваннях людей і тварин.

Новий етап в розвитку мікробіології пов'язаний з ім'ям геніального французького вченого Л. Пастера (1822–1895). Його відкриття стали епохою в розвитку природознавства і спричинили докорінні зміни в біології та медицині. Про основні роботи Л. Пастера можна судити з напису на меморіальній дошці на будинку, де знаходилась лабораторія Пастера у Вищій нормальній школі в Парижі:

#### ТУТ БУЛА ЛАБОРАТОРІЯ ПАСТЕРА

1857 р. — Бродіння

1860 р. — Самовільне зародження

1865 р. — Хвороби вина та пива

1868 р. — Хвороби шовковичних черв'яків

1881 р. — Зараза та вакцина

1885 р. — Запобігання сказу



Науковий пошук Пастера розпочався з хімічних досліджень. Він досліджував причину бродіння, яке вважалося хімічною реакцією. За допомогою мікроскопа Пастер встановив, що спиртове бродіння спричинюється певними видами мікроорганізмів, а скисання вина пов'язане з потраплянням у виноградний сік інших мікроорганізмів, що спричинюють оцтовокисле бродіння. Для боротьби зі скисанням вина Пастер запропонував термічну обробку виноградного соку (нині такий метод зберігання харчових продуктів від скисання називають пастеризацією). Говорять, що це практичне нововведення Пастера дозволило Франції виплатити контрибуцію після поразки у франко-пруській війні, настільки воно давало високий економічний ефект.

Дослідження бродіння дозволили Пастеру припустити, що інфекційні хвороби людини є результатом «бродіння соків організму», спричинене мікроорганізмами, наприклад, мікроорганізми є винуватцями післяопераційних і післяпологових гнійних ускладнень. Ідеї Пастера дозволили Джозефу Лістеру (1867) запропонувати антисептичний метод в хірургії, заснований на застосуванні розчину карболової кислоти для знищення мікроорганізмів.

Надзвичайно важливими на творчому шляху Пастера були його роботи по самозародженню черв'яків у м'ясі тощо, але стосовно мікроорганізмів ще довго існували фантастичні припущення. Пастер звернувся до дослідження цієї проблеми і блискуче поставив крапку в багаторічній суперечці. В роботі «Мемуар про організовані тільця, що знаходяться в атмосфері» (1861) він доводить наявність бактерій у повітрі. Самовільна поява мікробів у живильному середовищі — результат не самозародження, а потрапляння мікроорганізмів у живильне середовище із повітря. Пастер продемонстрував, що прокип'ячене живильне середовище може залишатись невизначено довго стерильним (мікроби відсутні), якщо воно вміщене в колбу з довгим вузьким горлом, зігнутих донизу так, щоб мікроорганізми з повітря не могли осідати на поверхню середовища. Послідовник Пастера, англійський фізик Джон Тиндаль, повторюючи його експерименти, виявив, що для повної стерилізації достатньо прогрівати середовище при невисокій температурі, але багаторазово, щоб встигали прорости спори бактерій у вегетативні форми, які гинуть при відносно невисокій температурі, тимчасом як спори витримували багатогодинне кип'ятіння. Надалі такий метод стерилізації був названий тиндалізацією і широко застосовується нині.

Вивчаючи причини захворювання шовковичних черв'яків, яке завдавало величезних збитків виробництву шовку у Франції, Пастер довів, що воно спричинюється особливим мікроорганізмом, і запропонував простий, але ефективний метод боротьби. Потрібно було вибирати і знищувати хворих гусениць, що продукують шовк, і замінити їх на здорових, тобто було запропоновано основний спосіб запобігання інфекційним захворюванням — виявлення та ізоляція інфекції, але вжитий поки що до комах.

Науковий пошук Пастера довів етіологічну роль мікроорганізмів у інфекційних захворюваннях. Вчений вважав, що положова гарячка, від якої вмирала в Парижі кожна п'ята породілля, спричинюється стрептококом, а фурункульоз і остеомієліт, незважаючи на різну клінічну картину, — одним мікроорганізмом (стафілококом). Розповідають, що під час суду над чоловіком, який застрелив лікаря, що приймав пологи в його дружини, після чого вона захворіла і померла від положової гарячки, звинувачений на своє виправдання послався на брошуру Пастера про етіологію положової гарячки. Пастер доводив, що лікарі заражають своїх пацієнтів, якщо не дотримуються запобіжних заходів. Наприклад, потерпілий лікар не мив рук після кожного пацієнта, на що і вказував звинувачений.

Вивчаючи етіологію сибірської виразки, Пастер експериментальним шляхом, заражаючи тварин виведеною культурою мікроорганізмів, довів, що саме цей мікроорганізм є збудником даного захворювання.

Таким чином, роботи Пастера заклали основу медичної мікробіології.

Але Пастер не обмежився доведенням бактеріальної природи інфекційних захворювань, він розробив спосіб боротьби з ними. Вчений випадково виявив, що введення збудника курячої холери, ослабленого внаслідок довгого зберігання, приводить до розвитку несприйнятливості до цього захворювання. Пастер зумів геніально запропонувати принцип профілактики інфекційних захворювань шляхом введення атенуйованого (ослабленого) збудника. Пастер розробив принцип атенуації — культивування мікроорганізму в несприятливих умовах, одержав першу науково розроблену вакцину — сибіркову. Тут ще раз продемонстровано дослідницький принцип Пастера: від встановлення наукового факту — до теоретичного узагальнення, а від нього — до практичного застосування.

Вершиною наукового подвигу Пастера заслужено вважається створення вакцини проти сказу. Сказ спричинюється вірусом, який неможливо побачити ні під мікроскопом, ні виділити на живильних середовищах. Віруси було відкрито пізніше, але це не завадило Пастеру створити ефективну вакцину, яка запобігала цьому абсолютно смертельному захворюванню. Донині така вакцина готується за варіантом пастерівського вірусу (Пастер його називав фіксованим вірусом).

Оцінюючи те, що зробив для розвитку науки Пастер, дивуєшся величі його наукового подвигу. Він є одним із тих геніїв людства, що рідко з'являються і прискорюють розвиток наукового прогресу на кілька десятиріч.

Все зроблене Пастером має величезне значення, але найважливішим для медицини є створення наукового принципу профілактики інфекційних захворювань шляхом вакцинації.

В ці роки сформувалась ще одна видатна наукова школа мікробіологів — німецька, на чолі з Робертом Кохом (1843–1910). Р. Кох — один із засновників медичної мікробіології. Його праці були присвячені трьом основним напрямкам: доведення мікробної природи інфекційних захворювань, відкриття збудників деяких захворювань і розшифровка їх патогенезу (механізму розвитку хвороб), вдосконалення мікробіологічної техніки.

Кох прийняв постулати Генле, сформульовані ним в 1804 р., які дозволяють визнати мікроорганізм збудником захворювання, і на їх основі переконливо довів етіологію сибірської виразки. Внаслідок цього стали говорити про «тріаду Генле — Коха». Її суть полягає в такому:

1) очікуваний мікроб-збудник повинен виявлятися при цьому захворюванні і не зустрічатися при інших хворобах й у здорових;

2) збудник має бути виділений в чистій культурі;

3) чиста культура мікроба повинна викликати в експериментально заражених тварин захворювання, схоже на захворювання людини.

Р. Кох відкрив збудника туберкульозу і холери, одержав туберкулін й використав його для діагностики і лікування, відкрив явище нестерильного імунітету й інфекційної алергії.

Однак для того часу найзначнішим внеском Роберта Коха у розвиток мікробіології є розробка ним основних методів мікробіологічного дослідження. Метод виділення чистих культур на густих живильних середовищах, впровадження якого є головною

заслугою Коха, застосовують дотепер. Вчений запровадив у мікробіологічну техніку густі живильні середовища, що дозволило розділити мікроорганізми і отримати чисті культури. Тільки після створення надійного методу виділення чистих культур мікробіологія стала справжньою наукою, звільнившись від інтуїтивно-емпіричного методу досліджень. Пастеру, наприклад, не вдавалося працювати з чистими культурами.

Кох запровадив у мікробіологічну практику анілінові барвники для забарвлення бактерій, вперше застосував імерсійні об'єктиви, мікрофотографування.

Заслуги Р. Коха перед наукою були відзначені вищим визнанням — Нобелівською премією з медицини (1905).

На цьому етапі розвитку мікробіології головна увага приділялась визначенню ролі мікроорганізмів в етіології інфекційних захворювань, тобто відбувалося становлення і розвиток медичної мікробіології. Але паралельно розвивалась і загальна мікробіологія. Була визначена кардинальна роль мікроорганізмів у біологічно важливих кругообігах речовин на Землі — вуглецю, азоту, сірки. В цьому найбільша заслуга належить Сергію Миколайовичу Виноградському (1856–1953), видатному вітчизняному вченому, який тривалий час працював у Петербурзі, потім — у США. Виноградський став засновником сільськогосподарської та екологічної мікробіології.

Значний внесок у мікробіологію зробив голландський вчений Мартинус Беєрник (1851–1931). Він довів, що роль мікробів у кругообігу речовин і родючості ґрунту зумовлена їх колосальною хемосинтетичною активністю, яка дозволяє їм здійснювати хімічні перетворення, недоступні ні тваринам, ні рослинам.

Після основоположних робіт Пастера і Коха за дуже короткий період в кілька десятиліть було відкрито збудників більшості інфекційних захворювань і токсини бактерій. Е. Ру і А. Йерсен (1888) виділили дифтерійний токсин, Е. Беринг і С. Кітазато (1890) отримали протидифтерійну сироватку, яка рятувала життя багатьом хворим. Цей період називають золотою порою мікробіології.

Перша половина ХХ ст. охарактеризувалась подальшим розвитком мікробіології, описом нових і уточненням властивостей відомих мікроорганізмів, дослідженням мінливості мікроорганізмів і варіантів видів. Тоді ж виникає хіміотерапія інфекційних захворювань. Цей напрямок пов'язаний з ім'ям видатного німецького вченого — Пауля Ерліха (1854–1915).

Ерліх розробив основи синтезу лікарських засобів і випробував їхню протимікробну активність, отримав метиленовий синій, перші синтетичні хіміопрепарати — сальварсан і неосальварсан — на основі миш'яку для лікування сифілісу. Надалі хіміотерапія стала одним із найважливіших напрямків у терапії захворювань.

Другий важливий напрямок лікування — антибіотикотерапія. Вона також виникла у цей період розвитку мікробіології. Після відкриття А. Флемінгом пеніциліну (1929) і виділення його Х. Флорі та Е. Чейном в стабільному стані (1940) розпочалася ера антибіотикотерапії. Вона триває й нині, оскільки антибіотики — поки що головний засіб боротьби з патогенними мікроорганізмами для більшості інфекційних захворювань.

Характерними для розвитку мікробіології в першій половині ХХ ст. були такі дві обставини. Тривалий час біологія і мікробіологія розвивались паралельно, але близько 1950 р. біологи усвідомили цінність багатьох методичних досягнень мікробіології, наприклад, культивування рослинних і тваринних клітин. Крім того, мікробіологія зробила суттєвий внесок у розвиток нової науки — біохімії. Відкриття, зроблені мікробіологами і фізіологами щодо біосинтезу, довели, що всі живі системи на біохімічному рівні дуже подібні, виникла концепція «єдності біохімії» усього живого, і в цьому суттєва роль належить мікробіології.

Другою важливою подією в біології ХХ ст. є виникнення науки генетики на основі інтеграції цитології і менделівського принципу аналізу спадковості. Мікробіологія стала часткою системи генетичних наук після відкриття мутацій у грибів (Г. Бідл і Е. Татум, 1941), після чого гриб *Neurospora* став, як і дрозофіла, важливим об'єктом генетичних досліджень. Надалі перший експериментальний доказ генетичної ролі ДНК в процесі трансформації бактерій (О. Ейвері, К. Мак-Леод і М. Мак-Карті, 1944) започаткував розвиток нової науки — молекулярної біології. Ця наука виникла і розвивалась внаслідок інтеграції мікробіології, генетики і біохімії. Саме мікробіологія зробила фундаментальний внесок у цю важливу подію в біології.

Сучасний період у розвитку мікробіології переважно пов'язаний з бурхливим розвитком вірусології та імунології, внаслідок чого мікробіологія, застосовуючи нові препарати і методи, здобула потужний імпульс свого розвитку. Мікробіологічні об'єкти стають основою для генної інженерії. Так, дріжджі або кишкова паличка є найкращими мікроорганізмами для отримання штамів-продуктів необхідних речовин, у тому числі й лікарських.

Історичний розвиток вірусології та імунології буде розглянуто під час вивчення відповідних курсів.

**Початок розвитку мікробіології в Росії** пов'язаний з іменами видатних лікарів і вчених Д. Самойловича (1744–1805) і М. М. Тереховського (1740–1796). Самойлович припустив, що «чума вызывается особенным и совершенно отменным существом». Для допастерівського часу це було сміливим і новим твердженням. Вчений дійшов висновку, що для запобігання захворюванню потрібно вводити ослаблену заражену основу. Для доказу свого припущення він увів собі матеріал від хворого на чуму (1771).

М. М. Тереховський у роботі «О наливочном хаосе Линнея» (1775) довів, що нагрівання вбиває мікроорганізми у живильних середовищах, і заперечив теорію самозародження мікроорганізмів.

У період бурхливого розвитку мікробіології в Росії формувались наукові школи мікробіологів.

Петербурзька мікробіологічна школа, яку очолив С. М. Виноградський, формувалась навколо Інституту експериментальної медицини.

Широку популярність здобули праці петербурзького дослідника Ф. О. Леша (1840–1903), який відкрив збудника амебної дизентерії. В Петербурзі Д. К. Заболотний організував (1896) і протягом 30 років очолював першу в Росії самостійну кафедру мікробіології при медичному інституті.

Першим, хто відкрив віруси (перше повідомлення датується 1892 р.), став Д. І. Івановський (1864–1920), який розпочав свої досліді ще студентом Петербурзького університету.

Головою московської мікробіологічної школи став учень І. І. Мечникова Г. М. Габричевський (1860–1907), який керував Бактеріологічним інститутом при Московському університеті. Він багато зробив для вивчення скарлатини та інших захворювань. Його стрептококова теорія скарлатини завоювала загальне визнання.

Видатні московські вчені З. В. Єрмольєва (1898–1974), яка створила радянський пеніцилін, Л. О. Зільбер (1894–1966), який відкрив вірус кліщового енцефаліту і створив вірус-генетичну теорію пухлинного процесу, П. Ф. Здродовський (1890–1976), відомий працями з бруцельозу, рикетсіозів та імунології, В. Д. Тімаков (1905–1977), який працював у галузі профілактики інфекційних захворювань, генетики мікроорганізмів і космічної мікробіології, дуже багато зробили для розвитку мікробіологічної науки.

Серед відомих вітчизняних вірусологів необхідно відзначити В. М. Жданова, А. О. Смородинцева, М. П. Чумакова та ін., які багато зробили для розвитку вірусології і створення лікувально-профілактичних противірусних препаратів.

### **3. РОЗВИТОК МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ В УКРАЇНІ**

---

З Україною пов'язані імена великих вчених, які ще наприкінці ХІХ і на початку ХХ ст. серйозно впливали на розвиток мікробіології. На той період в Україні працювали створені на кошти медичних товариств, пожертви меценатів і населення Одеська бактеріологічна станція (перша в Україні, 1886), Харківський інститут щеплення і бактеріологічна станція Медичного товариства (1887), Київський бактеріологічний інститут (1896), Єкатеринославський санітарно-бактеріологічний інститут (1912). Вони сприяли становленню і подальшому розвитку в Україні медичної мікробіології як науки.

На початку виникнення мікробіології в Україні вже велися цікаві й оригінальні дослідження, українські вчені в другій половині ХІХ ст. випередили багатьох зарубіжних дослідників, створюючи дуже важливі положення, які й сьогодні мають велике значення: вплив зовнішнього середовища на життєдіяльність мікроорганізмів, мінливість мікробів, роль нервової системи в імунитеті та багато іншого. У витоків мікробіологічних досліджень в Україні стояли представники різних медичних спеціальностей, вивчалися питання, важливі як у загальнонауковому напрямку, так і необхідні для охорони народного здоров'я. Багато цікавого й нового для того часу було зроблено в напрямках діагностики інфекційних захворювань, пошуків найефективніших методів лікування окремих хвороб. В кінці ХІХ — на початку ХХ ст. в Україні сформувались мікробіологічні школи — в Одесі, Харкові, Києві.

**Київська школа мікробіологів** формувалась всесвітньо відомими вченими Г. М. Мінхом, Ф. О. Лешем, В. К. Високовичем, В. В. Підвисоцьким, І. Г. Савченком, Д. К. Заболотним, О. Д. Павловським та ін.

Видатний вчений Г. М. Мінх очолював у Київському університеті кафедру патологічної анатомії з 1876 по 1894 рр.



Цим часом на кафедрі проводили дослідження прокази й чуми, було доведено інфекційну природу прокази. Г. М. Мінх є автором відомої праці «Чума в Росії» — неперевершеного за обсягом твору з епідеміології чуми.

В. К. Високович був засновником київської школи наукової епідеміології. Одним із перших він приготував черевнотифозну вакцину, встановив профілактичну дію протичумної сироватки, двічі брав участь у ліквідації спалахів чуми в Одесі (1901–1910), під його керівництвом працювала експедиція, направлена для боротьби з чумою в Індію.

В. В. Підвисоцький вважав, що мікроорганізми є причиною виникнення злоякісних новоутворень. Відомі його праці з гістогенезу новоутворень, їх терапії, біології палички сибірки, холерного вібріона та багато іншого. Він автор підручника «Основи загальної та експериментальної патології», в якому був самостійний розділ з бактеріології. Він перший запропонував організувати на медичних факультетах самостійні кафедри мікробіології.

І. Г. Савченко вивчав роль центральної нервової системи в утворенні імунітету. Відомі його дослідження з перерізуванням спинного мозку в голубів при зараженні сибіркою. Д. К. Заболотний та І. Г. Савченко у студентські роки провели на собі дослід з імунізацією проти холери через шлунково-кишковий тракт.

О. Д. Павловський вивчав туберкульоз (створив живильне середовище, яке тепер називається його ім'ям), риносклерому, хірургічні інфекції (стафілококовий глосит, етіологія номи та ін.), антагонізм мікробів, виготовлення антидифтерійної сироватки.

Видатний український вчений Данило Кирилович Заболотний (1866–1929) вивчав епідеміологію чуми як природно-осередкового захворювання, встановив роль гризунів як резервуарів інфекції. Академіка Заболотного було обрано Президентом Української Академії Наук (1928), його ім'я всесвітньо відоме.

Академік Д. К. Заболотний став засновником і першим директором Інституту мікробіології та епідеміології Наркомату освіти (1928), який з 1931 р. носить його ім'я. В інституті вивчаються патогенні для людини мікроорганізми, ведуться дослідження з загальної, промислової мікробіології, а після Великої Вітчизняної війни — присвячені антибіотикам, біохімії, генетиці мікроорганізмів, радіаційній мікробіології, вірусології. З 1944 р. протягом 30 років інститут очолював відомий український вчений В. Г. Дроботько, який обґрунтував етіологію стахіботріо-



токсикозу як інтоксикації токсином сапрофітного гриба, вивчав біологію капсульних і кишкових бактерій, мінливість мікроорганізмів, бактеріофагію, фітонциди та антибіотики. Сьогодні під керівництвом академіка В. В. Смирнова триває розвиток наукових досліджень інституту в напрямку вивчення екології корисних і шкідливих мікроорганізмів, розробки лікувально-профілактичних препаратів із живих бактерій (пробіотиків), молекулярно-генетичних досліджень бактерій і вірусів, багатьох інших важливих проблем сучасної мікробіології та вірусології. В інституті існує колекція непатогенних мікроорганізмів, яка налічує понад 20 000 штамів, внаслідок свого стратегічного значення вона є національним надбанням України. Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного Академії Наук України дійсно став флагманом української мікробіології та вірусології.

З ініціативи «Товариства для боротьби з заразними хворобами» у Києві відкривається Бактеріологічний інститут (1896), який тоді складався лише з двох відділів: для виготовлення протидифтерійної сироватки (на чолі з О. Д. Павловським) і пастерівського — для виготовлення антирабічної вакцини (на чолі з В. К. Високовичем). Одразу ж в інституті були започатковані не тільки виробнича, а й науково-дослідна діяльність.

За перші 20 років свого існування в інституті було розроблено, створено і налагоджено випуск майже 20 імунопрофілактичних, лікувальних та діагностичних бактерійних препаратів, із них — 6 вакцин. В 1920 р. Бактеріологічний інститут було перейменовано на Санітарно-бактеріологічний, а в 1938 р. — на Український інститут епідеміології та мікробіології. Тут працювали відомі вчені — М. П. Нещадименко, М. К. Кронтовська, В. Г. Дроботько, С. С. Дяченко, В. А. Барикін. У післявоєнні роки інститут став головним науково-методичним центром України з проблем теоретичної та практичної медичної мікробіології, епідеміології, імунології. З 1953 по 1980 р. наукове керівництво інститутом очолював всесвітньо відомий вчений академік Л. В. Громашевський, який сформулював теорію епідемічного процесу, створив вчення про механізм передачі інфекції, рушійні сили епідемічного процесу, розробив епідеміологічну класифікацію інфекційних хвороб. В 1981 р. інститут об'єднано з Київським інститутом інфекційних хвороб. Об'єднаний інститут здобув назву КНДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. Сьогодні це головний науково-дослідний заклад України з проблем мікробіології, епідеміології, інфекційної патології.

**Харківська школа мікробіологів** починала формуватися під впливом родоначальника вітчизняної мікробіології Л. С. Ценковського, який ще в 1855 р. опублікував класичну працю «О низших водорослях и инфузориях» і виявив схожість бактерій з ціанобактеріями. Після виходу з Новоросійського університету він обладнав приватну бактеріологічну лабораторію в своєму маєтку в Харківській губернії, де у 1883 р. отримав високоефективну стійку вакцину, яку протягом понад 60 років використовували в нашій країні для профілактики сибірки серед сільськогосподарських тварин.

У Харкові ще в 1887 р. була створена друга в Росії (після Одеської) пастерівська станція, яка відіграла значну роль в розвитку мікробіології, стала базою для створення Харківського санітарно-бактеріологічного інституту, згодом — Харківського НДІ мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова, одного з провідних науково-дослідних інститутів нашої країни.

Видатний мікробіолог і епідеміолог С. І. Златогоров, представник петербурзької школи, залишив значний слід у розвитку харківської школи, він був директором санітарно-бактеріологічного інституту, серед його учнів відомі мікробіологи — В. С. Деркач, М. М. Цехновіцер, Б. Л. Палант.

Проф. В. С. Деркач очолював кафедру мікробіології 2-го Харківського медичного інституту (1932–1941) і 1-го Харківського медичного інституту (1944–1971), став засновником школи харківських мікробіологів, підготував 6 докторів і 55 кандидатів медичних наук. Основним напрямком наукових досліджень В. С. Деркача та його учнів було вивчення питань антибіотикотерапії, хіміотерапії, імунології. Ученем В. С. Деркача є нинішній завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Харківського державного медичного університету академік А. Я. Циганенко. Наукові інтереси А. Я. Циганенка та його численних учнів полягають у галузі субклітинних і молекулярних механізмів дії антибіотиків, вивчення механізмів вироблення антибіотикорезистентності та шляхів її подолання, розробки раціональних схем антибактеріальної терапії, питань імуномодуючої терапії та хіміотерапії експериментальних пухлин.

Харківський НДІ мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова на чолі з одним із провідних українських вчених у галузі мікробіології й імунології Ю. Л. Волянським розробляє найактуальніші проблеми сучасної медичної мікробіології.

**Одеська школа мікробіологів** знаходилася біля витоків розвитку мікробіології не тільки в Україні, а й загалом в Росії.

Розвиток мікробіології в Одесі пов'язаний з ім'ям видатного вченого, одного із основоположників медичної мікробіології Іллі Ілліча Мечникова. Вчений народився в 1845 р. у Харківській губернії, навчався в Харківському університеті, після чого працював за кордоном, а в 1868 р. після захисту докторської дисертації професором зоології в Петербурзькому університеті. В 1870 р. обирається професором зоології Новоросійського університету в Одесі. Саме з Одесою пов'язані основні наукові дослідження Мечникова. Він відкриває явище фагоцитозу і створює фагоцитарну теорію імунітету. Перше повідомлення про фагоцитарну теорію Мечников робить в 1882 р. на засіданні Одеського товариства лікарів і природознавців. Ось чому саме в Одесі в 1982 р. святкувалось 100-річчя фагоцитарної теорії, на Міжнародну конференцію прибули відомі вчені з різних країн світу. За відкриття фагоцитарної теорії І. І. Мечников був нагороджений Нобелівською премією (1908). Визначні роботи вченого присвячені вивченню багатьох інфекцій, ролі нормальної мікрофлори організму, неінфекційній імунології.

В Новоросійському університеті І. І. Мечников працював тільки до 1882 р., тому що через незгоду з політикою керівництва університету щодо студентства він вирішує залишити університет. В 1886 р. Мечников разом з М. Ф. Гамалією і Я. Ю. Бардахом організовує бактеріологічну станцію в Одесі. Тут вперше після Пастерівського інституту в Парижі розпочинається проведення щеплень проти сказу за методом Пастера. М. Ф. Гамалія, за рекомендацією І. І. Мечникова, направляє до Пастера, у якого отримує матеріал для щеплень. Надалі всі такі станції з профілактики сказу, за аналогією з Одеською станцією, називаються пастерівськими. Досвід Одеської станції мав великий вплив на впровадження і широке розповсюдження в світі пастерівських щеплень проти сказу, а М. Ф. Гамалія багато зробив для пропаганди методу.

В 1888 р. І. І. Мечников переїжджає із Одеси в Париж у пастерівський інститут, де і працює до останніх років життя. Помер вчений у 1916 р. У 1910 р. з приводу свого від'їзду із Росії Мечников писав: «Було б неможливо з байдужістю бути присутнім при тому руйнуванні науки, яке тепер з таким цинізмом проводиться в Росії».

Учнями І. І. Мечникова були М. Ф. Гамалія (пізніше почесний академік, який багато зробив для науки і організації виробництва вакцин у нашій країні) та А. М. Безредка, який закінчив Новоросійський університет, здобув медичну освіту в Парижі, працював у лабораторії І. І. Мечникова, а після його смерті очолив лабораторію. Основні праці Безредки присвячені вивченню алергії.

Л. О. Тарасевич також закінчив Новоросійський університет в Одесі, працював у І. І. Мечникова в Парижі. Праці Тарасевича присвячені розробці і впровадженню профілактичних щеплень проти кишкових інфекцій і туберкульозу. Учень Мечникова був також Г. Н. Габричевський.

В Одесі багато що пов'язано з ім'ям І. І. Мечникова. Одеський державний університет, в якому він працював у 1870–1882 рр., носить його ім'я. Символічно, що в Одесі вулиця Мечникова межує з вулицею Пастера.

Г. М. Мінх (1836–1896) і О. О. Мочутковський (1845–1903) також працювали в Одесі, багато зробили для вивчення поворотного і висипного тифів, здійснивши дослід самозараження кров'ю хворих.

Д. К. Заболотний, закінчивши Новоросійський університет, в 1920–1923 рр. працював в Одесі, керував кафедрою мікробіології і кафедрою епідеміології, деякий час був директором Одеського медичного інституту.

З Одесою пов'язані значні події в розвитку мікробіології, отже можна говорити про одеський період становлення мікробіології в Росії та Україні.

На базі другої в світі Одеської бактеріологічної станції створено Одеський науково-дослідний інститут мікробіології та епідеміології ім. І. І. Мечникова, згодом — Одеський НДІ епідеміології і вірусології ім. І. І. Мечникова, який був єдиним в Україні науково-дослідним закладом вірусологічного профілю. Дослідження цього інституту останнім часом були присвячені багатьом проблемам сучасної вірусології, особливо вивченню гостроактуальних захворювань — грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій. Під керівництвом проф. Г. С. Скрипченка в інституті було розроблено концепцію боротьби з грипом в Україні, вперше відкрито невідомі раніше провісники епідемій грипу, явище фазових перетворень вірусу грипу, запропоновані нові способи прогнозування епідемій грипу й одержання вакцин, сироваток і діагностичних препаратів тощо.

У розвитку мікробіології в інших регіонах України значна роль належить видатним мікробіологам Ю. І. Деміховському (Дніпропетровськ), К. Д. Пяткіну, Ю. С. Кривошеїну (Сімферополь), Г. П. Кондратенку (Донецьк) та ін.

**Викладання мікробіології** спочатку проводилося в курсі загальної патології, пізніше були створені самостійні кафедри.

Головною кафедрою мікробіології, вірусології та імунології МОЗ України є кафедра Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. Нині її очолює голова Проблемної комісії з мікробіології та вірусології при МОЗ та АМН України чл.-кор. НАН і АМН України проф. В. П. Ширококов.

Кафедра була заснована в 1919 р. Спочатку існувало дві кафедри мікробіології, з українською та російською мовами викладання, потім вони об'єдналися в одну на чолі з проф. М. П. Нещадименком (1869–1942), який керував кафедрою до 1941 р. Наукові інтереси М. П. Нещадименка та його співпрацівників були пов'язані з розробкою питань дії дифтерійного токсину, впровадження в Україні дифтерійного анатоксину та БЦЖ, з'ясування ролі стрептокока в інфекційній патології, дослідження менінгокової інфекції.

З 1943 до 1973 р. завідувачем кафедри був видатний український вчений проф. С. С. Дяченко (1898–1992). Його наукові дослідження були спрямовані на розвиток багатьох важливих наукових проблем, зокрема, вивчення антигенної структури мікробів кишкової групи, етіології інфекційних захворювань, розробки методів їх діагностики, питань загальної та інфекційної імунології, вірусології. С. С. Дяченко провів піонерські дослідження так званого антигену вірулентності палички черевного тифу, першим одержав античеревнотифозну лікувальну Vi-сироватку, високоефективну при клінічному застосуванні. Під його науковим керівництвом співпрацівниками кафедри здійснено цикл імунологічних досліджень, який став вагомим внеском у теорію і практику інфекційної і загальної імунології, розшифровку антигенної будови збудників бактеріальної природи, обґрунтування ефективних лікувально-профілактичних і діагностичних препаратів, у пізнання закономірностей формування імунної відповіді організму.

Під час керівництва кафедрою доцента В. В. Гашинського (1973–1979) на кафедрі виконувалися дослідження з проблем загальної мікробіології (ріст, розвиток, культивування, функціональна активність мікроорганізмів). Ґрунтовні дослідження

здійснені з розробки і впровадження пласт-агару — замінника агар-агару.

З 1979 р. кафедрю очолює проф. В. П. Широбоков.

Кафедра проводить багатопланові наукові дослідження з різних актуальних проблем інфекційної патології. Велике значення мають дослідження біологічних властивостей і патогенезу бактероїдних захворювань в напрямку ролі бактероїдів при деяких захворюваннях у хірургічній, акушерсько-гінекологічній та стоматологічній клініках, які досконально вивчалися проф. О. Г. Тишком.

З 70-х років на кафедрі проводяться масштабні дослідження впливу на бактерії і віруси дезінфектантів і поверхнево-активних речовин.

Розробка питань вірусології, яка починалася на кафедрі ще в 50-х роках під керівництвом проф. С. С. Дяченка, набула провідного значення за участі та під керівництвом проф. В. П. Широбокова, кандидатська дисертація якого була присвячена молекулярно-біологічному вивченню властивостей вірусів Коксаки, а докторська — порівняльному вивченню біологічних властивостей вірусів Коксаки та їхніх селекціонованих варіантів. Ним було вперше сформульовано положення про дисоціацію ентеровірусів під час репродукції, розроблено ефективні методи вірусологічного і молекулярно-біологічного дослідження: очищення і концентрація ентеровірусів, одержання вірусних бляшок в культурі клітин, очищення і фракціонування клітинної і вірусної РНК на бентонітових колонках тощо. Зареєстроване явище дисоціації ентеровірусів під час репродукції і розробка методів селекціонування окремих варіантів у подальшому глибоко вивчались і нині вивчаються співробітниками кафедри.

Останнім часом на кафедрі досліджують широке коло питань, пов'язаних із біологічними властивостями ентеровірусів, особливостями патогенезу та імуногенезу спричинених ними захворювань, значення явища дисоціації для теорії і практики вірусології.

Кафедра мікробіології, вірусології та імунології НМУ ім. О. О. Богомольця є навчально-методичним центром, який координує навчальний процес з мікробіології, вірусології та імунології, базою для підвищення кваліфікації викладачів, на якій щорічно проходять цикли підготовки співробітники кафедр усіх навчальних медичних закладів України.

На жаль, немає можливості зупинитися на діяльності кафедр інших медичних навчальних закладів України, серед яких най-

старішою є самостійна кафедра мікробіології Дніпропетровської медичної академії, заснована у 1918 р. Л. В. Падлевським.

Докладніше розповімо про кафедру мікробіології, вірусології та імунології Одеського державного медичного університету.

Ще в 1895 р. у Новоросійському університеті було створено доцентський курс бактеріології при кафедрі ботаніки, який очолював один з учнів І. І. Мечникова — Яків Юльевич Бардах, ім'я якого згадувалось у зв'язку з організацією пастерівської станції в Одесі.

Після організації в 1900 р. медичного факультету, засновником і першим деканом якого був видатний патолог Володимир Валеріанович Підвисоцький, на очолюваній ним кафедрі загальної патології та гістології в 1901 р. було розпочато викладання медичної мікробіології. Курс лекцій спочатку читав проф. В. В. Підвисоцький, потім навчальний процес з бактеріології вели його учні Л. О. Тарасевич і С. М. Щастний, які стали видатними радянськими мікробіологами. В 1905 р., після переїзду В. В. Підвисоцького до Петербургу, кафедру загальної патології очолив М. Г. Ушинський, а з 1908 р. — Володимир Васильович Воронін. Мікробіологію на кафедрі викладали, крім Тарасевича і Щастного, М. Ф. Гамалія, В. Н. Стефанський і О. О. Богомолець. В 1912 р. С. М. Щастний видав стислий курс мікробіології інфекційних хвороб. У цей період досліджувались проблеми імунології, мікробіології та епідеміології чуми, холери, скарлатини, малярії тощо.

В 1921 р. медичний факультет Новоросійського університету і Вищі медичні жіночі курси перетворюються на Медичну академію, першим ректором якої став видатний мікробіолог і епідеміолог проф. Данило Кирилович Заболотний. Тоді ж була організована самостійна кафедра мікробіології. Засновником і першим завідувачем її став Сергій Михайлович Щастний, який цю роботу поєднував з посадою директора Бактеріологічного інституту і професора хіміко-фармацевтичного інституту.

В 1922 р. кафедрою завідував Д. К. Заболотний, а в 1923 р. кафедру за сумісництвом очолив завідувач кафедри інфекційних хвороб Вячеслав Карлович Стефанський. З 1924 по 1941 рр. кафедрою керував проф. Володимир Леонтійович Єлін. Кафедра вивчала питання імунології, роль ретикуло-ендотеліальної системи, мінливість мікроорганізмів. Під керівництвом проф. Єліна було створено агар-агарове виробництво, при кафедрі — науково-дослідну мікробіологічну станцію.



В 1945–1946 рр. кафедра відновлювалась під керівництвом проф. Володимира Всеволодовича Сукнєва, а після його смерті кафедрою за сумісництвом керував Яків Климентійович Гіммельфарб, завідувач кафедри епідеміології.

У лютому 1947 р. на посаду завідувача кафедри був обраний проф. Сергій Михайлович Мінервін, який очолював її до 1970 р. Співробітники кафедри мікробіології Одеського державного медичного університету вважають його своїм Вчителем, з його іменем пов'язаний довгий і плідний період діяльності кафедри. Професор Мінервін — відомий вітчизняний мікробіолог, представник школи професора Володимира Олександровича Барикіна.

Проф. С. М. Мінервін народився в 1888 р. Після закінчення в 1914 р. Варшавського університету працював лікарем на селі, служив в армії. Після демобілізації — науковий співробітник Московського мікробіологічного інституту (1921–1931), директор Південно-Кавказького інституту епідеміології та мікробіології, завідувач кафедри мікробіології Дніпропетровського медичного інституту та інституту вдосконалення лікарів (1931–1941), завідувач мікробіологічним відділом Одеського інституту епідеміології та мікробіології ім. І. І. Мечникова (1944–1947).

Основним напрямком наукової діяльності С. М. Мінервіна було вивчення питань патогенезу інфекційних захворювань.

Він першим обгрунтував токсикоінфекційну природу ботулізму — захворювання, яке розвивається після вживання консервованих продуктів, заражених паличкою ботулізму, які містили уже сформовану бактеріальну отруту — ботулінічний токсин. У своїй докторській дисертації С. М. Мінервін довів, що поява ботулізму обумовлена не тільки дією токсину, що міститься в харчовому продукті, але й токсину, який додатково продукується внаслідок розмноження збудника в організмі людини. Вчений разом зі своїми співробітниками запропонував прискорений метод діагностики ботулізму, який дозволяє за 2–3 год встановити точний діагноз, що забезпечує правильне і вчасно розпочате специфічне лікування. Цей метод впроваджено в лабораторну практику. Він запропонував також новий спосіб лікування ботулізму одночасним введенням протиботулінічної сироватки внутрішньом'язово і перорально, що знайшло застосування в практиці.

Другий напрямок наукових досліджень С. М. Мінервіна — вивчення патогенезу газової анаеробної інфекції і правця. Поряд з багатьма аспектами цієї проблеми, С. М. Мінервін і його учні вивчали питання потенційованої дії бактеріальних токсинів.



Він вперше довів, що спільна дія бактерійних токсинів дає надсумарний ефект, що ускладнює перебіг і терапію асоційованих інфекцій. Потенційований токсичний ефект може виявлятися також у разі спільної дії токсинів із продуктами життєдіяльності умовно патогенних і апатогенних мікроорганізмів-асоціантів. Цей аспект проблеми потенційованої дії успішно розробляв учень С. М. Мінервіна — проф. А. В. Целух.

Ще один науковий напрямок робіт С. М. Мінервіна — вивчення інфекційної алергії при стрептококових (скарлатина, ревматизм) і стафілококових інфекціях.

Проф. С. М. Мінервін був талановитим вченим і прекрасним педагогом. Багато його учнів стали завідувачами кафедр, очолили наукові колективи. Під його керівництвом виконано 11 докторських і 53 кандидатські дисертації. Отже, можна сміливо говорити про школу проф. С. М. Мінервіна.

Учень С. М. Мінервіна, проф. А. В. Целух, змінив його на посаді завідувача кафедри в 1970 р. і очолював кафедру до 1992 р. У цей період тривала розробка наукових напрямків Вчителя, головним чином, з проблем патогенезу анаеробних інфекцій та інфекційної алергії, причому дослідження проводились спільно з кафедрами патологічної фізіології, терапії, хірургії, дитячих хвороб.

Після проф. А. В. Целуха протягом трьох років завідування кафедрою суміщав з посадою директора Одеського НДІ епідеміології та вірусології ім. І. І. Мечникова проф. Г. С. Скрипченко, відомий український вірусолог, наукові дослідження якого присвячені переважно вивченню грипу. В цей період кафедра працювала над питаннями вдосконалення мікробних діагностичних препаратів.

Сьогодні на кафедрі досліджуються атипові мікробактерії для розробки методів диференційної діагностики туберкульозу і мікобактеріозів у людини й тварин. Зокрема, вивчається вміст мікобактерій для виділення видоспецифічних компонентів, які можна буде використати для створення нових, більш ефективних діагностичних препаратів. Ще один науковий напрямок кафедри — дослідження імунології захворювань, що спричинюються внутрішньоклітинними збудниками — токсоплазмами, хламідіями, мікоплазмами, цитомегаловірусами, вірусами герпесу тощо.

На кафедрі працює науковий студентський гурток. Студенти можуть брати участь у його роботі у різних формах: оволодіння методами мікробіологічних та імунологічних досліджень, відвіду-

вання профільних лабораторій, підготовка наукових рефератів, виконання експериментальних досліджень самостійно або разом із співробітниками кафедри. В гуртку можна одержати додаткові знання та вміння, опанувати навички науково-дослідної роботи та роботи з літературою. Все це може стати у пригоді кожному студенту, навіть якщо він і не мріє про професію «мисливця за мікробами». Цей вислів став крилатим з легкої руки видатного популяризатора медицини Поля де Крайфа. Книгу під такою назвою можна настійно рекомендувати кожному студентові. В ній у виключно цікавій формі розповідається про видатних мікробіологів та розвиток мікробіології. Свого часу ця книга стала однією з причин, через яку не один із студентів-медиків обрав для себе шлях у мікробіологію. Але в будь-якому разі в книзі є багато корисного для майбутнього лікаря.

Навчально-дослідна робота студентів (НДРС) проводиться на кафедрі через підготовку рефератів з найбільш складних і актуальних питань. Ці реферати студенти зачитують під час лабораторних занять. Можна також виготовити мікробіологічні демонстраційні препарати, розробити і виготовити таблиці та наочні посібники, що не тільки корисно для оновлення і поповнення навчального фонду кафедри, але й допомагає студентам творчо засвоїти навчальний матеріал. Можуть бути й інші форми НДРС, тут є необмежений простір для творчості.

## ЛЕКЦІЯ II

# ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ. МОРФОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ

---

1. Основні принципи класифікації мікроорганізмів
2. Морфологія бактерій
3. Ультроструктура бактерій
4. Тинкторіальні властивості бактерій

## 1. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ

---

Предмет вивчення мікробіології — світ мікроорганізмів — настільки різноманітний, що найголовнішою спільною ознакою можна вважати лише їхні мікроскопічні розміри. Мікроорганізми суттєво розрізняються за рівнем організації генетичного матеріалу, за наявністю та складом білоксинтезуючих ферментних систем, за будовою клітинної стінки й іншими властивостями. За цими ознаками всі відомі мікроскопічні істоти поділяються на три царства: еукаріот, прокаріот і царство вірусів.

Характерні особливості зазначених царств життя є такими.

**Еукаріоти** мають диференційоване ядро з ядерною мембраною, ядерцем та апаратом мітозу, у них, як правило, диплоїдний геном, рибосоми 80 S, розвинуті внутрішні мембранні структури у вигляді ендоплазматичної сітки, мітохондрій, лізосом, інші характерні ознаки (табл. 2.1). До еукаріот належать всі тваринні та рослинні організми на Землі. Патогенні еукаріотичні мікроорганізми є серед найпростіших, що докладно вивчалось в курсі медичної біології, і грибів, що буде розглянуто в курсі спеціальної медичної мікробіології.

**Прокаріоти** — це клітинні організми, у яких немає оформленого ядра, ядерний апарат організовано значно простіше, ніж у еукаріот, він є гаплоїдним, може вважатися попередником ядра, має назву **нуклеоїд**. Прокаріоти не мають апарату мітозу, їхня

Таблиця 2.1. Деякі відмітні властивості клітин прокариот і еукариот

Ознака	Прокариотична клітина	Еукариотична клітина
Середній розмір	1–10 мкм	10–100 мкм
Ядро	Аналог ядра – нуклеоїд	Ядро наявне
Ядерна мембрана	Відсутня	Наявна
Хромосома	Одна кільцева (може бути декілька копій)	Декілька
Гістони у хромосомі	Відсутні	Наявні
Тип поділу	Бінарний	Мітотичний
Апарат Гольджі	Відсутній	Наявний
Рибосоми	70 S	80 S
Клітинна стінка	Утворена пептидогліканами	Містить хітин або целюлозу
Стерини клітинної стінки	Відсутні	Наявні
Анаеробне дихання	Можливе	Звичайно відсутнє
Фіксація азоту	Можлива	Неможлива
Фагоцитоз і піноцитоз	Відсутні	Наявні
Стійкість до $\gamma$ -опромінення	Висока	Низька
Чутливість до антибіотиків	Пеніциліни, аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди	Полієнові

цитоплазма не містить мембранних структур типу мітохондрій, лізосом, ендоплазматичної сітки, але в клітинній стінці є пептидоглікан, відсутній у еукариот, наявні рибосоми 70 S. До патогенних прокариот належать бактерії. На рис. 2.1 подано основні відмінності між прокариотичними та еукариотичними клітинами.

**Віруси** значно відрізняються від клітинних організмів, про що йшлося раніше, докладніше їх буде розглянуто в курсі вірусології.

**Систематика** описує види організмів, з'ясовує ступінь спорідненості між ними та об'єднує їх у класифікаційні одиниці (**таксони**). Це є завданням складової частини систематики — **класифікації**.

**Таксономія** — наука про принципи та методи класифікації організмів. Центральним поняттям у систематиці та номенкла-



Рис. 2.1. Основні відмінності між прокаріотичними й еукаріотичними клітинами (за М. Schaecter, 1993)

турі організмів є вид (*species*), хоча дотепер це поняття не визнається однозначно. В мікробіології поняття виду дещо відрізняється від прийнятого в курсі загальної мікробіології.

**Вид** — еволюційно сформована сукупність популяцій з подібним генотипом, який за стандартних умов проявляється подібними морфологічними, фізіологічними, біологічними та іншими ознаками.

Генотип виду забезпечує лише відносну стабільність ознак, тому в самому виді розрізняють ще й варіанти мікроорганізмів: морфологічні (**морфовари**), біологічні (**біовари**), біохімічні (**хемовари**, або **ферментовари**), антигенні (**серовари**) та інші. Наприклад, варіанти, резистентні до антибіотиків, називають **резистенсвари**.

Види, споріднені генетично, об'єднуються в **рід** (Genus), роди — в **родину** (Familia), родини — у **порядок** (Ordo). Далі йдуть **класи** (Classis), **відділи** (Divisia), підцарства (Subimperia) й **царства** (Imperia).

Для класифікації мікроорганізмів нині застосовують такі таксономічні системи: нумерична, філогенетична, серологічна таксономія, хемотаксономія.

**Нумерична таксономія** ґрунтується на визнанні рівноцінності усіх ознак мікроорганізмів, для її застосування необхідно одержати інформацію про кілька десятків ознак, а видова належність досліджуваного мікроорганізму визначається за кількістю ознак, що збігаються при комп'ютерній обробці даних. Але при мікробіологічній діагностиці захворювань складно одержати відомості про досить велику кількість ознак, що обмежує практичне застосування нумеричної таксономії.

У мікробній таксономії застосовують також фізико-хімічні методи (газова хроматографія, електрофорез, тонкошарова хроматографія тощо), за допомогою яких досліджують ліпідний і амінокислотний вміст мікробної клітини та її компонентів. Одержані дані використовують як таксономічні ознаки. Ці методи є основою **хемотаксономії**.

Для **філогенетичної** класифікації мікроорганізмів найінформативнішим показником є генетична спорідненість. При цьому враховують розмір геному, здатність обмінюватись генетичною інформацією (шляхом трансформації або кон'югації), склад нуклеотидних основ (співвідношення пар Г–Ц:А–Т), гомологію нуклеїнових кислот, яку виявляють методом молекулярної гібридації. Припускають, що гомологія ДНК від 60 до 100 % свідчить про належність до одного й того самого виду, 40–60 % — до різних родів однієї родини. Але існуючі дані щодо геносистематики мікроорганізмів поки що недостатні для створення завершеної класифікації, а методи генного аналізу малозручні для діагностичної практики.

В медичній мікробіології поширено серологічний метод — **серотаксономія**, який базується на визначенні антигенного вмісту мікроорганізмів.

У практичній бактеріології застосовують різні доступні швидкі тести, які дозволяють хоча б взагалі ідентифікувати мікроорганізми, виділені від хворого. Це дає можливість встановити діагноз та визначити принципи лікування й прогноз захворювання. Таким чином, на практиці широкого застосування набув принцип систематизації за однією або більше найхарактерніших ознак. До того ж властивості мікроорганізмів, які легко виявити, стають основою для об'єднання бактерій у групи. За цим принципом створено визначник бактерій, який вперше було видано групою американських бактеріологів під керівництвом Д. Х. Берджі (1923). Саме визначник Берджі найширше використовується в медичній мікробіології. Останнє 9-те видання визначника відбулося в 1994 р. (*Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*–9). Згідно з ним царство прокаріот поділено на 4 відділи, які відрізняються за будовою клітинної стінки та відношенням до забарвлення за Грамом:

I. *Gracilicutes* (грацилікути, або тонкошкірі) — грамнегативні бактерії;

II. *Firmicutes* (фірмікути, або товстошкірі) — переважно грампозитивні бактерії;

III. *Tenericutes* (тенерикүти, або ніжношкірі, які не мають клітинної стінки) — мікоплазми;

IV. *Mendosicutes* (мендосикути — бактерії, більшість яких хоч і має клітинну стінку, але вона не містить пептидоглікану) — це архебактерії.

Патогенні для людини бактерії містяться у порівняно невеликій кількості груп перших трьох відділів. Нижче наводимо тільки такі групи.

## **ВІДДІЛ I. Грамнегативні еубактерії, які мають клітинну стінку (*Gracilicutes*)**

**Група 1.** Спірохети. До групи входять паразитичні види та ті види, що живуть вільно. Патогенними для людини вважаються представники родів *Treponema*, *Borrelia* та *Leptospira*.

**Група 2.** Аеробні та мікроаерофільні рухливі звивисті та зігнуті грамнегативні бактерії. Патогенні для людини бактерії належать до родів *Campylobacter*, *Helicobacter* та *Spirillum*.

**Група 4.** Грамнегативні аеробні та мікроаерофільні палички й коки. Патогенні для людини види належать до родин *Legionellaceae*, *Neisseriaceae* та *Pseudomonadaceae*, до групи входять також патогенні та умовно-патогенні бактерії родів *Acinetobacter*, *Afiopia*, *Alcaligenes*, *Bordetella*, *Brucella*, *Flavobacterium*, *Francisella*, *Kingella*, *Moraxella* та *Bacteroides* (*B. fragilis* та *B. urealyticus*).

**Група 5.** Факультативно анаеробні грамнегативні палички. Утворена трьома родинками — *Enterobacteriaceae*, *Vibrionaceae* та *Pasteurellaceae*, до кожної з яких належать патогенні види, а також патогенні й умовно-патогенні бактерії родів *Calymmatobacterium*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Gardnerella* та *Streptobacillus*.

**Група 6.** Грамнегативні анаеробні прямі, зігнуті та спіральні бактерії. Патогенні та умовно-патогенні належать до родів *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* та *Prevotella*.

**Група 8.** Анаеробні грамнегативні коки. До групи належать умовно-патогенні бактерії роду *Veillonella*.

**Група 9.** Рикетсії та хламідії. До порядку Rickettsiales належать родини Rickettsiaceae, Bartonellaceae та Anaplasmataceae, до порядку Chlamydiales — родина Chlamydiaceae. Кожна із зазначених родин містить патогенні для людини види.

## **Відділ II. Грампозитивні еубактерії, які мають клітинну стінку (Firmicutes)**

**Група 17.** Грампозитивні коки. До групи належать умовно-патогенні види родів Enterococcus, Leuconostoc, Peptococcus, Peptostreptococcus, Sarcina Staphylococcus, Stomatococcus та Streptococcus.

**Група 18.** Спороутворювальні грампозитивні палички та коки. До групи належать патогенні та умовно-патогенні палички родів Clostridium та Bacillus.

**Група 19.** Неспороутворювальні грампозитивні палички правильної форми. До групи належать умовно-патогенні види родів Erysipelothrix та Listeria.

**Група 20.** Неспороутворювальні грампозитивні палички неправильної форми. До групи належать патогенні та умовно-патогенні види родів Actinomyces, Corynebacterium, Gardnerella, Mobiluncus тощо.

**Група 21.** Мікобактерії. До групи належить тільки один рід Mycobacterium, що об'єднує патогенні та умовно-патогенні види.

**Групи 22-29.** Актиноміцети. Серед багатьох видів лише нокардіоформні актиноміцети (група 22) родів Gordona, Nocardia, Rhodococcus, Tsukamurella, Jonesia, Oerskovia та Terrabacter здатні шкодити людині.

## **Відділ III. Еубактерії, позбавлені клітинної стінки (Tenericutes)**

**Група 30.** Мікоплазми. Клас Mollicutes. Порядок Mycoplasmatales. Патогенні для людини види, належать до родів Acholeplasma, Mycoplasma та Ureaplasma.

## **Відділ IV. Архебактерії (Mendosicutes)**

Не містять патогенних для людини видів.



Для визначення назви мікроорганізмів використовують біноміальну номенклатуру К. Ліннея. Перше слово назви, яке визначає рід, пишеться з великої літери. Друге слово позначає вид, пишеться з малої літери. Назва роду, як правило, пов'язана з морфологічною ознакою (*Staphylococcus*, *Vibrio*, *Clostridium*) або є похідною від прізвища вченого, який відкрив або вивчив даний мікроорганізм (*Neisseria*, *Escherichia*, *Shigella*). Видова назва часто пов'язана з назвою хвороби (*Corynebacterium diphtheriae*, *Salmonella typhi*, *Mycobacterium tuberculosis*).

Класифікація мікроорганізмів ще не завершена остаточно, тому відбуваються постійні зміни в систематиці, донині точаться наукові дискусії про основоположні принципи систематики мікроорганізмів.

У медичній мікробіології слід користуватися перш за все інструктивними матеріалами, тому не завжди нові зміни в класифікації можуть одразу запроваджуватись у практику.

## 2. МОРФОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ

---

Вивчення загальної мікробіології розпочинається з бактеріології — науки про бактерії (одноклітинні безхлорофільні рослинні мікроорганізми).

Характеристику мікроорганізмів розпочинають з їхніх морфологічних властивостей. **Морфологічними властивостями бактерій** є: величина, форма, характер розміщення в препараті, наявність диференційованих структурних елементів — спор, капсул, включень, джгутиків.

**Розміри** бактерій вимірюються у мікрометрах ( $1 \text{ мкм} = 10^{-6} \text{ м}$ ), розміри внутрішніх структур бактеріальних клітин — у нанометрах ( $1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$ ). Розміри бактерій, які спричинюють патологію людини, звичайно перебувають у межах 0,1–10 мкм. Типові коки мають близько 1 мкм у діаметрі, мікоплазми — 0,1–0,3 мкм, більшість паличок 2–5 мкм завдовжки і 0,5–1,0 мкм завтовшки, спірохети відповідно 3–20 мкм і 0,1–0,5 мкм.

**Форма** бактерій може бути різноманітною. Бактерії за формою поділяють на кулясті, паличкоподібні, спіралеподібні, ниткоподібні та розгалужені (рис. 2.2.) Також важливе значення має характер взаєморозміщення клітин у мікроскопічному препараті.

**Кулясті (сферичні) бактерії**, або **коки** (грец. *kokkos* — зерно, кісточка) мають округлу форму. Вона може бути правильною


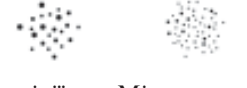





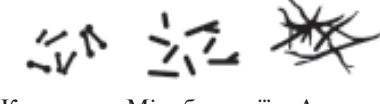
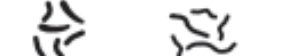
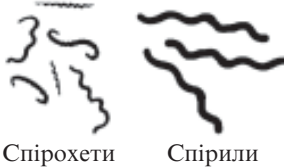
Форма бактерій	Грамнегативні	Грампозитивні
Кулясті (коки)	 <p>Нейсерії      Вейлонели</p>  <p>Хламідії      Мікоплазми</p>	 <p>Мікрококи      Диплококи      Стрептококи</p>  <p>Тетракоки      Сарцини      Стафілококи</p>
Паличкоподібні	 <p>Ентеробактерії      Йерсинії</p>  <p>Рикетсії      Фузобактерії</p>	 <p>Бацили      Клостридії      Лістерії</p>  <p>Кориньобактерії      Мікобактерії      Актиноміцети</p>
Звивисті	 <p>Вібріони      Кампілобактерії</p>  <p>Спірохети      Спірили</p>	

Рис. 2.2. Основні форми бактерій

сферичною, овальною, бобоподібною (один із країв сплющений або навіть увігнутий, другий — випуклий), ланцетоподібну (один із країв округлий, другий — загострений, має вигляд ланцета або полум'я свічі). Залежно від розміщення клітин після їхнього ділення коки підрозділяються на групи (рис. 2.2).

Описані форми характеризуються здебільшого постійністю форми клітини, яка визначається особливостями будови клітин-

ної стінки бактерій. Однак багато видів бактерій характеризуються поліморфізмом.

**Поліморфізм**, або **плеоморфізм** — це різноманітність морфології бактерій. Бактерії дуже пластичні, легко змінюються під впливом різних несприятливих чинників — антибіотиків, солей літію, високої концентрації хлориду натрію, низького рН, зміни температури, старіння культури. Внаслідок реакцій бактерій на дію цих факторів утворюються різні за формою і величиною клітини: дуже збільшені, роздуті, кулясті, колоподібні або ниткоподібні, а також фільтрівні форми. Такі зміни морфології бактерій пов'язані з порушенням синтезу бактеріальної стінки або механізму регуляції клітинного поділу.

Яскраво виражений поліморфізм властивий бактеріям, позбавленим клітинної стінки, — мікоплазмам і L-формам, а також нокардіоподібним і коринебактеріям, у яких в циклі розвитку спостерігається зміна форм клітин: кок—паличка—кок, можуть бути також форми, які слабо розгалужуються.

Поліморфізм бактерій часто спричинює труднощі під час діагностики, його необхідно враховувати, ідентифікуючи збудників у матеріалі від хворих і в чистих культурах.

### 3. УЛЬТРАСТРУКТУРА БАКТЕРІЙ \_\_\_\_\_

Тонка будова бактеріальної клітини була вивчена завдяки використанню комплексу цитологічних і цитохімічних методів, а також техніки ультратонких зрізів у поєднанні з електронною мікроскопією.

Морфологічно всі бактерії побудовані за однаковою схемою і складаються, як і всі клітинні організми, з ядерного апарата, цитоплазми і оболонки (рис. 2.3). Крім того, бактерійні клітини можуть мати придатки — джгутики, пілі, шипики.

**Ядерний апарат** бактерій представлений утворенням, яке дістало назву бактеріальне ядро, або нуклеоїд (ядроподібне).

**Нуклеоїд** функціонально тотожний ядру еукаріот, але відрізняється деякими особливостями: не має ядерної оболонки, перебуває у безпосередньому контакті з цитоплазмою, не розділений на хромосоми і є аналогом хромосоми еукаріот. Нуклеоїд називають **бактеріальною хромосомою** (в клітині, що перебуває у стані спокою, звичайно присутня одна хромосома, в процесі поділу вона подвоюється, іноді в клітині може бути кілька копій). У нуклеоїда відсутні мітоз і мейоз.

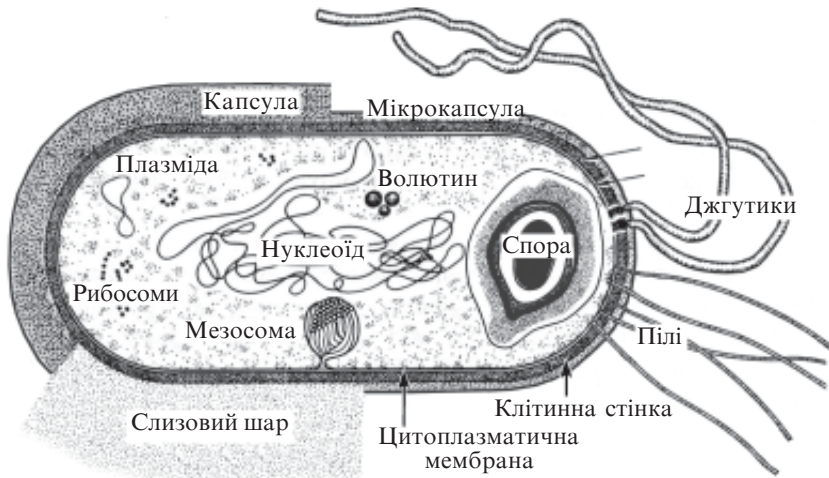


Рис. 2.3. Схематичне зображення структури бактеріальної клітини за даними електронної мікроскопії (за Г. Шлегель, 1987)

Нуклеоїд представлений гігантською молекулою ДНК з молекулярною масою  $(1-3) \cdot 10^9$  Д, діаметром до 2 нм, довжиною від 0,25 мм у мікоплазм, до 1 мм у кишкової палички і 3 мм — у деяких великих бактерій. З допомогою радіоавтографії встановлено, що бактерійна хромосома має форму замкненого кільця. ДНК перебуває в суперспіралізованому стані і утворює 20–140 петель, з'єднаних зі щільною центральною ділянкою, що містить РНК і білок (переважно РНК-полімераза). У більшості прокаріот гістони не виявлено, у деяких наявні гістоноподібні білки. Бактерійна хромосома завжди зв'язана з цитоплазматичною мембраною, кількість точок зв'язків може перевищувати 20. Згідно з однією з моделей структури активного нуклеоїда, в його центрі розміщені суперспіралізовані петлі неактивної у даний час ДНК, а периферією є деспіралізовані петлі активної ДНК, що бере участь у синтезі інформаційної РНК. У бактеріальній клітині відбувається безперервний синтез ДНК, близько 1–3 % сухої маси клітини припадає на ДНК.

Бактерії можуть також містити у цитоплазмі автономну позачромосомну ДНК у вигляді невеликих кілець — від  $(30-100) \cdot 10^6$  Д до  $(1-10) \cdot 10^6$  Д. Це **плазмід**, які детермінують синтез білків і ферментів, у тому числі й тих, що забезпечують стійкість бактерій до лікарських препаратів. Однак вони не є життєво необхідними для бактеріальної клітини і можуть бути відсутніми.

**Цитоплазма** бактерій займає основний об'єм клітин і є середовищем, яке зв'язує всі внутрішньоклітинні структури в єдину систему. Це напіврідка колоїдна маса, що складається на 70–80 % з води, мінеральних сполук, РНК, білків, ферментів, продуктів і субстратів обміну речовин. Будова і консистенція цитоплазми залежить від стадії розвитку клітини (у молодих клітин вона гомогенна, у старих — поступово перетворюється на дрібнозернисту структуру, в ній з'являються вакуолі, збільшується щільність). Цитоплазма оточена цитоплазматичною мембраною, в якій знаходяться клітинні органели — нуклеоїд, рибосоми, мезосоми, включення.

**Рибосоми** у бактерій — це частки розміром до 20 нм, що складаються з двох субодиниць 30 S і 50 S, які перед початком синтезу білка об'єднуються в одну розміром 70 S. Рибосоми складаються з 60–65 % РНК і 35–40 % білків, близько 80–85 % всіх РНК бактерійних клітин міститься у рибосомах. Бактеріальні рибосоми виконують ту ж функцію, що й рибосоми еукаріот — вони є білоксинтезувальними системами, під час синтезу білка об'єднуються в **полірибосоми (полісоми)**. Рибосоми бактерій можуть бути мішенню для дії багатьох антибіотиків. При цьому відмінності між рибосомами прокаріот і еукаріот мають суттєве значення, оскільки деякі антибіотики здатні зупиняти білковий синтез саме на 70 S рибосомах, не впливаючи на функцію 80 S рибосом еукаріот.

**Включення** — це морфологічно диференційовані частки, які виникають у цитоплазмі бактерій у процесі життєдіяльності: гранули волютину, ліпопротеїдні тільця, глікоген, гранульоза, скупчення пігменту, краплини сірки, кальцію гідрокарбонат та ін. Вони є продуктами метаболізму і використовуються бактеріями як запасні поживні речовини.

Гранули **волютину** містять поліфосфати і є для клітин джерелом фосфору. Поліфосфати багаті на макроергічні зв'язки і забезпечують потреби клітини в енергії. Вони мають розмір 0,1–0,5 мкм, дуже щільні для потоку електронів, забарвлюються інтенсивніше, ніж цитоплазма бактеріальної клітини. Для їх виявлення використовують спеціальні методи забарвлення, які базуються на здатності волютину забарвлюватися в інший колір, ніж колір барвника, тому вони дістали назву «зерна метакроматину». Уперше волютин було виявлено у *Spirillum volutans* (звідси його назва). Наявність гранул волютину є диференціально-діагностичною ознакою *Corynebacterium diphtheriae*, що беруть до уваги при лабораторній діагностиці дифтерії.

Ліпопротеїдні тільця у вигляді краплин полі- $\beta$ -оксималярної кислоти досить часто трапляються в деяких бацилах і спірилах. Вони зникають при голодуванні клітин і з'являються, коли бактерії ростуть на живильних середовищах, які містять багато вуглеводів. Їх можна побачити при звичайній мікроскопії, при забарвленні суданом чорним вони чорні, суданом III — червоні.

До внутрішньоклітинних включень належать глікоген і гранульоза, які мають вигляд гранул розміром 20–100 нм, виявляються при обробці розчином Люголя: глікоген забарвлюється у червонувато-коричневий колір, гранульоза — в сіро-синій. Зерна глікогену виявляються в аеробних бацил, гранульоза часто трапляється у маслянокислих бактерій.

До складу клітин деяких бактерій входять кристалоподібні включення білкової природи, які містяться у клітині поряд зі спорою, тому їх звать також параспоральними. Вони сильно заломлюють світло, мають ромбовидну або кубічну форму, є дуже отруйними для багатьох гусениць лускокрилих комах. Кристалоподібні включення *Bacillus thuringiensis* є токсичними для хребетних тварин і рослин, що обумовило їхнє застосування в сільському господарстві для боротьби з комахами — шкідниками рослин.

У цитоплазмі бактерій можуть бути також вакуолі, що складаються з різних розчинених у воді речовин і оточені мембраною ліпопротеїдного походження. Кількість вакуоль — 6–10, у період активного росту збільшується до 20. Одні дослідники вважають їх ділянками, де відкладаються шкідливі продукти метаболізму, інші — резервуаром різноманітних бактеріальних ферментів.

У цитоплазмі мікобактерій, стрептококів, протею, актиноміцетів, клостридій та інших мікроорганізмів є рапідосоми, або мікротрубочки. У мікобактерій вони виконують функцію пересування ковзанням по густому субстрату. Мікротрубочки бактерій за структурою і розмірами нагадують мікротрубочки найпростіших, рослин і тварин.

У цитоплазмі деяких бактерій може формуватися спора.

**Спори і спороутворення.** Спори (ендоспори) — утворення круглої або овальної форми, які можуть розташовуватися в цитоплазмі або перебувати у вільному стані після відмирання і лізису вегетативної клітини. Спороутворення властиве деяким, переважно паличкоподібним, мікроорганізмам (бацили і клостридії). Це збудники сибірки, правця, анаеробної інфекції, ботулізму і сапрофіти, які живуть у ґрунті, воді. Порівняно рідко спо-

ри утворюються у коків (рід *Sporosarcina*) та звивистих форм (*Desulfovibrio*).

Утворюються спори у зовнішньому середовищі за несприятливих для життєдіяльності умов. В організмі людини і тварин спороутворення звичайно не відбувається. Спори мають високу стійкість до несприятливих факторів зовнішнього середовища, дуже високу термостійкість (деякі спори витримують кип'ятіння протягом 3 і більше годин — наприклад, спори *Bacillus subtilis* — сінної палички). Для загибелі спор необхідне автоклавування під тиском 1,5–2,0 атм (при температурі 112–120 °С), при стерилізації гарячим повітрям спори гинуть при температурі 170–180 °С. Спори значно більш резистентні, ніж вегетативні форми, до висушування, дії дезінфікуючих засобів, хімічних агентів і променевої енергії. Трудомістка і дорога техніка стерилізації (знезаражування) розрахована на знищення спор.

Бактерії в вигляді спор можуть зберігати життєздатність протягом дуже тривалого терміну. Наприклад, у землі, яка прилипла до рослин з гербарію і зберігалася у сухому стані від 200 до 320 років, було знайдено життєздатні спори *B. subtilis*. За даними експериментів, у сухому ґрунті через 50 років 10 % спор зберігають життєздатність. Отже, тонна сухого ґрунту навіть після 1000 років збереження все ще містить життєздатні спори.

Спороутворення не є способом розмноження бактерій, оскільки з однієї клітини може утворитися тільки єдина спора, яка потім проросте тільки в єдину вегетативну клітину. Спороутворення не є також обов'язковим етапом життєвого циклу бактерій, оскільки в сприятливих умовах вони можуть тривало розвиватися без утворення спор. Формування спор — це одна із стадій циклу розвитку певних мікроорганізмів, вироблена в процесі еволюції у боротьбі за збереження виду.

**Спору можна вважати стійкою формою існування деяких бактерій.**

**Процес спороутворення** розпочинається, коли бракує поживних речовин або надмірно накопичуються продукти метаболізму. Спочатку нуклеоїд клітини набирає компактної паличкоподібної форми в зв'язку зі зниженням активності геному. Потім цитоплазматична мембрана інвагінується і відділяє частину цитоплазми з геномом, формується споруюча перегородка, яка перетворюється потім на одну з оболонок спори. Цитоплазма клітини оточує протопласт спори, формується округла проспора з двома мембранами. Між двома мембранами проспори фор-



мується муреїновий шар, який утворює товстий шар кортексу. Одночасно з кортексом на зовнішній мембрані проспори з боку полюса клітини починає утворюватися екзоспориум, що потім вкриває спору. У його складі є білки, ліпіди, вуглеводи. Далі закінчується формування твердих, слабопроникних оболонок спори. Кількість і будова шаруватих оболонок у різних видів бактерій різняться. Оболонки спори забезпечують її стійкість до несприятливих факторів, у тому числі термостійкість. Зріла спора має характерну для кожного виду бактерій форму, розміри, розташування в клітині. У подальшому решта клітини поступово відмирає і лізується, формується зріла спора, що становить приблизно 1/10 материнської клітини. Процес спороутворення закінчується протягом 18–20 год.

Будова зрілої спори різних видів бактерій однотипна (рис. 2.4). Серцевина (спороплазма) містить геном, рибосоми, білки, дипіколінову кислоту, іони  $\text{Ca}^{2+}$ , ферменти у неактивному стані, ліпіди та інші речовини. Спороплазма оточена цитоплазматичною мембраною, клітинною стінкою і товстим шаром кортексу, який займає до 60 % об'єму спори і містить муреїн. До кортексу прилягає зовнішня мембрана, потім нашаровуються численні покриви спори. Вважають, що термостійкість спори зумовлена наявністю специфічної сполуки — дипіколінової кислоти, яка у вигляді своєї кальцієвої солі заповнює простір між макромолекулами спороплазми, перешкоджаючи їхній взаємодії. Термостійкість спори пов'язують також із малим вмістом у спорі води (на 20–30 % менше, ніж у вегетативній клітині), підвищеним вмістом ліпідів, наявністю численних оболонок і особливостями організації кортексу.

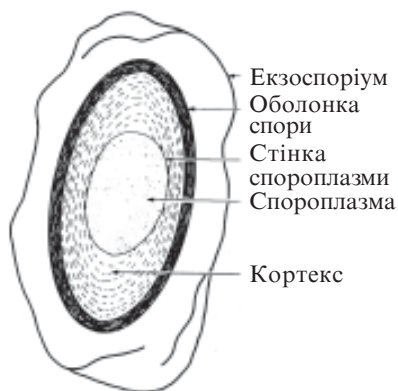


Рис. 2.4. Розріз бактеріальної спори (схема) (за D. Greenwood, 1995)

Потрапляючи у сприятливі умови, спори проростають і перетворюються на вегетативні форми. При цьому вони набухають, збільшуються, вміст води у них зростає, процеси обміну посилюються, і спори починають добре забарвлюватися аніліновими барвниками.



З оболонки на полюсі, у центрі або між полюсом і центром виступає паросток, який перетворюється на паличку. Звичайно проростання відбувається протягом 4–5 год — значно швидше, ніж утворення спор.

Спори здатні сильно заломлювати світло, тому при бактеріоскопічному дослідженні у незабарвленому стані мають вигляд блискучих зерен; вони погано забарвлюються. Наявність спор у бактерій має діагностичне значення, а також визначає метод стерилізації та знезаражування хірургічного інструментарію, шовного і перев'язувального матеріалів.

Всередині цитоплазми можуть також знаходитися **мезосоми** — це мішкоподібної форми інвагинати цитоплазматичної мембрани, вони містять внутрішні трубочки, що розгалужуються, пластинчасті мембранні елементи і тісно закручений в клубок трубчастий виріст довжиною до 10 мкм. Розміри мезосом можуть бути близько 250 нм.

Мезосоми можуть бути:

1) периферичними, що утворилися внаслідок інвагінації цитоплазматичної мембрани і функціонально їй ідентичні;

2) ядерними, з'єднаними з нуклеїдом і, ймовірно, такими, що беруть участь у розходженні подвоєного геному при поділі клітини;

3) тими, що формуються в зоні утворення поперечної перегородки у клітин, що діляться, і які, можливо, беруть участь у поділі клітини. Вважають, що мезосоми виконують функцію додаткових мембранних структур і є функціональними аналогами мітохондрій еукаріот, забезпечують енергією процеси життєдіяльності бактеріальної клітини.

**Оболонки** бактерій представлені цитоплазматичною мембраною, клітинною стінкою, зовнішнім слизовим шаром, мікро- або макрокапсулою. Ці структури беруть участь в обміні речовин, через них надходять поживні речовини і виводяться продукти метаболізму, вони виконують формотвірну функцію і захищають клітину від дії шкідливих факторів середовища, зумовлюють поверхневі властивості бактеріальної клітини.

**Цитоплазматична мембрана** оточує цитоплазму бактеріальної клітини і завдяки тургору прилягає до клітинної стінки. Товщина її — 7–10 нм. Вона багата на ліпіди (становлячи лише 10–15 % сухого залишку клітини, цитоплазматична мембрана містить 70–90 % всіх її ліпідів). Цитоплазматична мембрана складається з подвійного шару фосфоліпідів (рис. 2.5). Гідрофобні кінці моле-

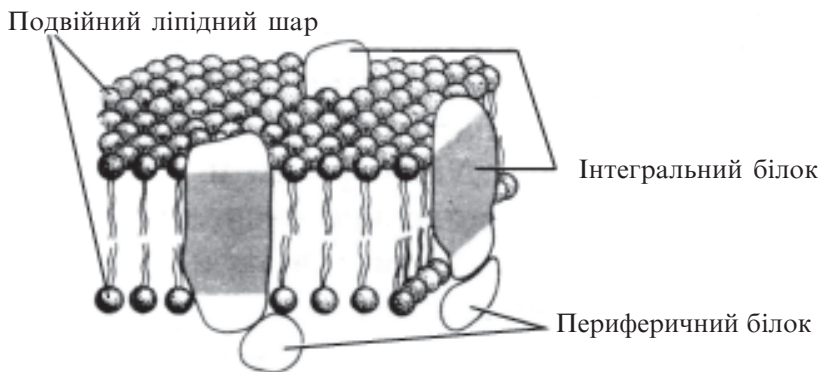


Рис. 2.5. Модель структури цитоплазматичної мембрани (Г. Шлегель, 1987)

кул фосфоліпідів і тригліцеридів спрямовані всередину, а гідрофільні «головки» — назовні. У подвійний шар ліпідів вбудовано білки — так звані інтегральні білки мембран. Вони «плавають» у цьому шарі, пронизуючи його наскрізь або занурюючись в нього частково. Інші білки (периферійні) прикріплені до поверхні мембрани. Цитоплазматичну мембрану являє собою дуже м'яке, пластичне, майже рідке утворення; ізольовані мембрани, зближуючись, утворюють замкнені з усіх боків пухирці, шматочки мембран зливаються краями один з одним.

Цитоплазматична мембрана виконує найважливішу функцію біологічної мембрани бактеріальної клітини. Вона відіграє роль в обміні речовин, є осмотичним бар'єром клітини і контролює надходження речовин всередину клітини і вихід назовні бактеріальних продуктів. У мембрані є механізми активного транспорту речовин і системи субстрат-специфічних ферментів пермеаз, їй властива енергетична і дихальна функції, в ній локалізовані окислювальні ферменти і ферменти транспорту електронів, вона має АТФ-азну активність, містить особливі ділянки для приєднання хромосоми і плазмід при їх реплікації. Цитоплазматична мембрана є обов'язковим структурним компонентом клітини, порушення її цілісності призводить до втрати життєздатності клітини.

Зовні від цитоплазматичної мембрани знаходиться клітинна стінка.

**Клітинна стінка** забезпечує постійність форми клітини, її поверхневий заряд, анатомічну цілісність, контакт із навколишнім

середовищем, захист від несприятливих зовнішніх впливів, здатність до адсорбції вірусів бактерій, участь в реакціях імунітету.

Основним компонентом клітинної стінки бактерій є **пептидоглікан**, або **муреїн** (лат. *mureus* — стінка). Скелет пептидоглікану складається з паралельно розміщених молекул глікану (аміносахаридів), які складаються із залишків N-ацетилглюкозаміну і N-ацетилмурамової кислоти, зв'язаних між собою глікозидними зв'язками (рис. 2.6). Гліканові молекули зв'язані бічними і поперечними пептидними містками, звідси і назва полімеру — пептидоглікан. Бічні ланцюжки представлені тетрапептидами, поперечні — пентапептидами. Склад пептидних ланцюжків ідентичний для певного пептидоглікану, але у різних видів бактерій вони різні. У складі цих ланцюжків виявлено лише 4 із поширених амінокислот: глютамінова кислота, лізин, аланін і гліцин. Також до складу пептидоглікану входять унікальні амінокислоти: мезодіамінопімелінова, виявлена тільки у прокариот, D-ізмери глютамінової кислоти та аланіну.

Отже, за компонентами і структурою клітинної стінки бактерії докорінно відрізняються від тварин і рослин. Тому лікарські препарати, які специфічно впливають тільки на бактеріальні стінки і процес їхнього синтезу, мають бути нешкідливими для вищих організмів.

Завдяки поперечним зв'язкам пептидоглікан набуває структури молекулярної сітки, утворюючи величезного розміру ригідну мішкоподібну макромолекулу, навколишню бактеріальну



Рис. 2.6. Схема загальної структури пептидоглікану (муреїну)

клітину. Міцність клітинної стінки значна, витримує колосальний осмотичний тиск (у кишкової палички — близько 15 атм). Клітинна стінка інертна до дії хімічних речовин, має низьку сприйнятливність до барвників. Її можна виявити при спеціальному забарвленні, електронній мікроскопії, а також у темному полі зору, після плазмолізу.

Це явище полягає в такому. Якщо вмістити бактеріальні клітини у гіпертонічний розчин, то за рахунок виходу води цитоплазма стиснеться і разом із цитоплазматичною мембраною відділиться від клітинної стінки. Внаслідок плазмолізу клітини гинуть. Це використовується для консервування харчових продуктів за допомогою концентрованих розчинів кухонної солі або цукру. Однак деякі бактерії стійкі до плазмолізу, наприклад, *Staphylococcus aureus*, що може призвести до харчових отруєнь.

Оскільки склад і будова клітинної стінки є одними з найважливіших диференціальних ознак бактерій, необхідно на цьому детальніше зупинитися. Бактерії, що мають клітинну стінку, залежно від її структури поділяються на фірмікути (товстошкірі) і грацилікути (тонкошкірі). Інакше їх можна ще поділити на грампозитивні і грамнегативні — за здатністю забарвлюватися за методом Грама.

Клітинна стінка **грампозитивних бактерій** має однорідну структуру (рис. 2.7). Її товщина значно більша, ніж у грамнегативних бактерій (20–60 нм). Основна маса стінки — це пептидоглікан, на його частку припадає до 90 % сухої маси клітинної стінки. Він може складатися з 5–40 шарів, а не 1–2, як у грамнегативних бактерій. На відміну від грамнегативних бактерій, у складі клітинної стінки грампозитивних бактерій містяться тейхоєві кислоти (грец. *teichos* — стінка) — розчинні у воді лінійні полімери із залишків гліцерину або рибітолу. Тейхоєві кислоти є основними поверхневими антигенами багатьох грампозитивних бактерій, вони виступають назовні через пори пептидоглікану.

Клітинна стінка **грамнегативних бактерій** (рис 2.8) значно тонша (14–18 нм), здебільшого наявний один (рідко — два) шар пептидоглікану, це не більше 10 % сухої маси клітинної стінки. Для пептидоглікану грамнегативних бактерій характерний низький вміст поперечних зв'язок. У клітинній стінці відсутні тейхоєві кислоти, міститься багато ліпопротеїдів, фосфоліпідів, ліпополісахаридів, більше білка.

Клітинна стінка грамнегативних бактерій має більш складну внутрішню структуру, ніж у грампозитивних. На цитоплазма-

тичній мембрані міститься одношаровий муреїновий мішок, до якого щільно прилягає **зовнішня мембрана**, зв'язана з муреїновим шаром ліпопротеїнами. Ліпопротеїни орієнтовані своїми ліпофільними кінцями назовні і закріплені в ліпофільному подвійному шарі зовнішньої мембрани. Подвійний ліпідний шар зовнішньої мембрани складається з ліпиду А, полісахаридів і фосfolіпідів. У цьому шарі знаходяться гідрофобні кінці ліпополісахаридів, гідрофільні кінці яких обернені назовні. Полісахаридна частина ліпополісахаридів має антигенні властивості і є О-антигеном грамнегативних бактерій. О-антиген має дуже велике значення в діагностиці й ідентифікації бактерій. Ліпополісахарид більшості бактерій токсичний, він є ендотоксином, отруйність якого визначається ліпідом А зовнішньої мембрани.

У подвійний ліпідний шар зовнішньої мембрани вбудовані білки, що пронизують його наскрізь. Ці трансмембранні білки являють собою заповнені водою канали — гідрофільні пори в ліпофільній мембрані (**пори**). Вони пропускають через мембрану гідрофільні низькомолекулярні речовини з молекулярною масою менше 6000 Д.

Муреїновий шар, мабуть, є легко проникним для багатьох речовин. Проміжок між муреїном і цитоплазматичною мембраною називають **периплазматичним простором**. У ньому містяться білки, в тому числі й деполімерази, периферичні білки цитоплазматичної мембрани і так звані зв'язувальні білки, які беруть участь у переносі деяких речовин у цитоплазму.

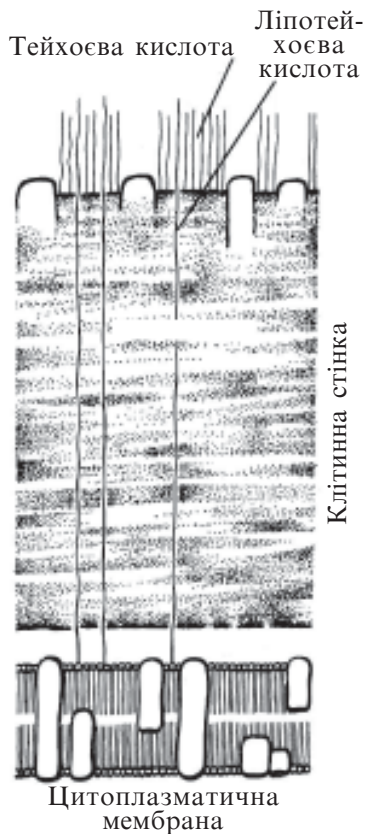


Рис. 2.7. Модель структури клітинної стінки грампозитивних бактерій (за М. Schaester, 1993)

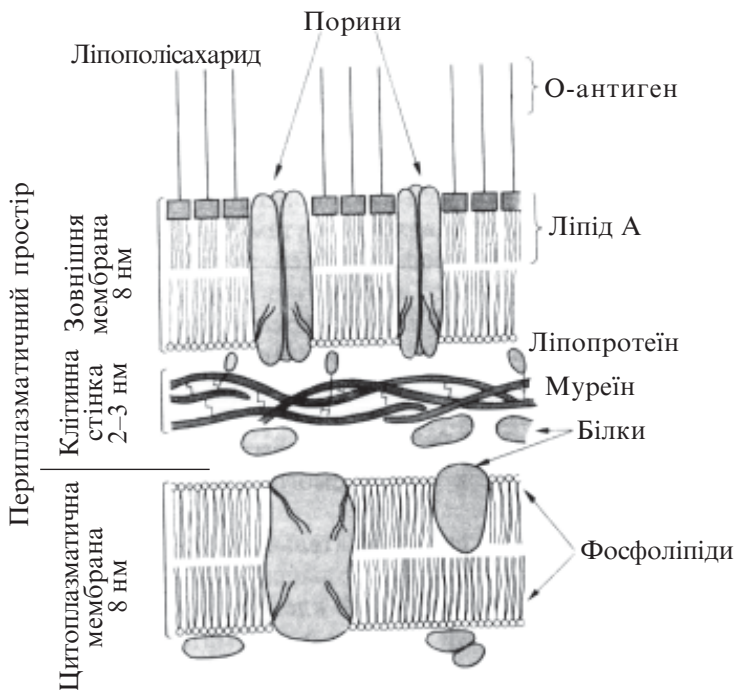


Рис. 2.8. Модель структури клітинної стінки грамнегативних бактерій (Г. Шлегель, 1987)

При обробці грамполозитивних бактерій ферментами, що руйнують пептидоглікан (наприклад, лізоцимом), виникають протопласти, тобто структури, повністю позбавлені клітинної стінки. Незалежно від форми вихідних клітин бактерій, протопласти завжди набувають сферичної форми. Це є доказом того, що клітинна стінка визначає форму бактерій. У протопластах відбуваються основні процеси життєдіяльності, але вони не здатні ресинтезувати клітинну стінку, рідко діляться. За деяких умов (наприклад, у 30%-му желатині) в протопластах може індукуватися регенерація клітинної стінки і вони реверсують у вихідну клітинну форму. Однак це відбувається дуже рідко, найчастіше протопласти відмирають.

**Сферопластами** називають бактерійні клітини, частково позбавлені клітинної стінки. Вони виявляються у старих культурах, а також у разі дії пеніциліну, що порушує синтез клітинної стінки, обробки лізоцимом грамнегативних бактерій, при якій руйнується-



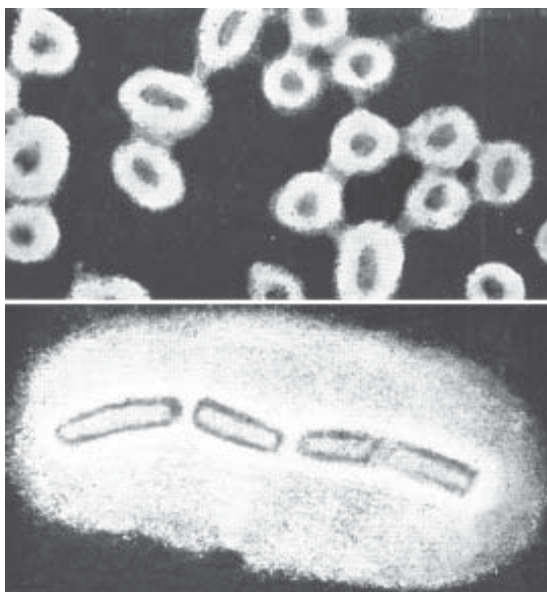
ся тільки пептидоглікановий шар, а зовнішня мембрана зберігається. Сферопласти відрізняються від протопластів тим, що можуть розмножуватися, легко реверсувати у вихідну бактерійну форму. Протопласти і сферопласти можуть існувати тільки в ізотонічних і гіпертонічних розчинах, у гіпотонічних розчинах вони легко розриваються.

Порушення синтезу клітинної стінки є основою L-трансформації бактерій.

Зовні клітинної стінки всі бактерії оточені **слизовим шаром** (рис. 2.3), який захищає клітини від висихання. Слизивий шар має різну товщину і конфігурацію, його межі не чіткі. За допомогою фібрилярних полісахаридних структур слизу здійснюється зв'язок між сусідніми клітинами в колонії бактерій, а також прикріплення бактерій до різних субстратів. Якщо слизивий шар досить товстий, міцний і оформлений, його називають капсулою.

Морфологічно розрізняють два типи капсул: **мікрокапсули** (товщина менше 0,2 мкм, виявляються тільки при електронній мікроскопії у вигляді шару мукополісахаридних фібрил) і **макрокапсули** (товщина більше 0,2 мкм, добре помітні при світловій мікроскопії).

Більшість патогенних бактерій формують в організмі людини і тварин мікрокапсули, які захищають їх від чинників резистентності організму. Макрокапсули (рис. 2.9), або власне капсули,



*Рис. 2.9.* Капсули бактерій (за Л. Месробяну, Е. Пеунеску, 1963). Забарвлення за Буррі.  $\times 3750$

формують лише деякі бактерії. Для деяких патогенних бактерій характерне утворення капсул тільки в макроорганізмі (стрептококи пневмонії, збудники сибірки, чуми тощо). У деяких бактерій капсула формується і в організмі, і при зростанні на живильних середовищах (лебсієли пневмонії, озени, риносклероми). Більшість капсул складається зі складних полісахаридів, капсули деяких хвороботворних бактерій (збудника сибірки) — з полісахаридів і поліпептидів, що містять переважно L- і D-глутамінові кислоти. Оскільки D-амінокислоти стійкі до протеаз, така капсула краще захищає бактерії від фагоцитозу. Хімічний склад і антигенні властивості речовини капсул є специфічними для бактерій, що дозволяє ідентифікувати бактерії за родом, видом і сероваром.

Капсула і слизовий шар не є життєво необхідними компонентами бактерійної клітини. Однак капсула оберігає клітину від механічних ушкоджень, висихання, створює додатковий осмотичний бар'єр, перешкоджає проникненню токсичних речовин і бактеріофагів всередину клітини. Капсула захищає патогенні бактерії від чинників резистентності макроорганізму — фагоцитозу, комплементу тощо.

Капсула належить до зовнішніх (надоболонкових) структур клітини.

До них належать також придатки, які об'єднуються під загальною назвою **пілі**. Будова і функції пілей різні, у одній клітині можуть бути наявні пілі різної природи.

**Мікрворсинки** або **фімбрії** (лат. *fimbriae* — нитка, бахрома, волокно) — білкові волоски (від 10 до кількох тисяч на одній клітині), товщина яких дорівнює 3–25 нм, а довжина — переважно 0,3–1 мкм, зрідка 4 мкм і більше (рис. 2.10). Вони розпочинаються у цитоплазматичній мембрані і пронизують клітинну стінку, звичайно не зігнуті хвилеподібно. Вони утворені білком піліном, молекули якого формують спіралеподібну нитку. Їх основна функція — **прикріплення бактерій** до субстрату, вони є фактором колонізації. Наприклад, ворсинки кишкової палички забезпечують прикріплення до епітелію слизової оболонки кишечника, гонокока — до епітелію уrogenітального тракту. Крім того, за рахунок фімбрій збільшується поверхня бактерійної клітини, що контактує з живильним середовищем, через фімбрії деякі поживні речовини можуть надходити всередину клітини.

**F-пілі (статеві ворсини, секс-пілі, донорські ворсини)** звичайно існують у невеликій кількості (1–2 на клітину), товщиною 8–35 нм,



довжиною 0,5–10 мкм. Ці ворсини також розпочинаються у цитоплазматичній мембрані, де відбувається синтез білка піліну, з якого вони побудовані. Формуються F-пілі тільки в активно зростаючій клітині протягом 4–5 хв, стільки ж часу зберігаються на її поверхні, потім скидаються. Вони слугують для кон'югації — з їхньою допомогою встановлюється контакт між клітиною-донором і клітиною-реципієнтом і відбувається передача ДНК.

Інші варіанти зовнішніх структур (типу шипиків і стеблинок) у патогенних бактерій вивчені недостатньо.

**Джгутики (війки)** є органом руху бактерій. Багато патогенних бактерій нерухомі, джгутиків не мають. Рухливі бактерії пересуваються за допомогою джгутиків. За кількістю і розміщенням джгутиків (рис. 2.11) бактерії розділяють на **монотрихи** (з одним полярно розміщеним джгутиком, наприклад, холерний вібріон), **лофотрихи** (з пучком джгутиків на одному полюсі — деякі представники роду *Pseudomonas*), **амфітрихи** (з одним джгутиком або пучком їх на обох полюсах — *Spirillum minus*), **перитрихи** (з великою кількістю джгутиків — від кількох десятків до 1000, розміщених по всій поверхні клітини, — ентеробактерії, протей, клостридії правця).

Джгутики — це тонкі спіральні нитки товщиною 10–20 нм і довжиною 3–20 мкм. Вони складаються з білка флагеліну (лат. *flagellum* — батіг), побудовані з його субодиноць з молекулярною масою 20–60 кД. Флагелін має антигенну специфічність (H-антигенний). За структурою він схожий з міозином м'язових клітин.

Ультраструктура джгутиків вивчена детально (рис. 2.12). Вони складаються з трьох частин: описаної вище спіральної нитки, гачка поблизу поверхні клітини і базального тільця. Базальне



Рис. 2.10. Пілі *Klebsiella pneumoniae* (за Л. Месроб'яну, Е. Пенунеску, 1963).  $\times 29\ 000$

тілце складається з центрального стрижня, на якому в грам-негативних бактерій знаходяться дві пари кілець. Зовнішня пара кілець міститься в муреїновому шарі і зовнішній мембрані, одне з кілець внутрішньої пари — в цитоплазматичній мембрані, друге — на внутрішній поверхні пептидогліканового шару. Оскільки у грампозитивних бактерій зовнішня пара кілець відсутня, вважають, що для обертання джгутиків необхідна тільки внутрішня пара кілець. Конструкція джгутика виконує функцію флагелінового мотора, в якому розміщене у цитоплазматичній мембрані кільце внутрішньої пари діє як привідний диск, а друге кільце цієї пари відіграє роль підшипника.

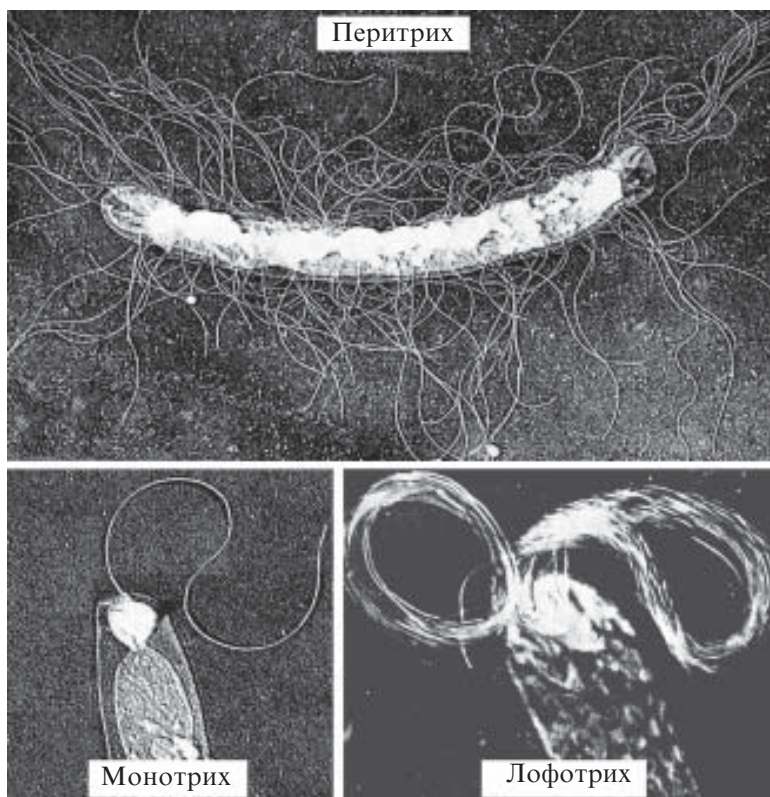


Рис. 2.11. Джгутики бактерій на електроннограмах (за Л. Месробяну, Е. Пеунеску, 1963)

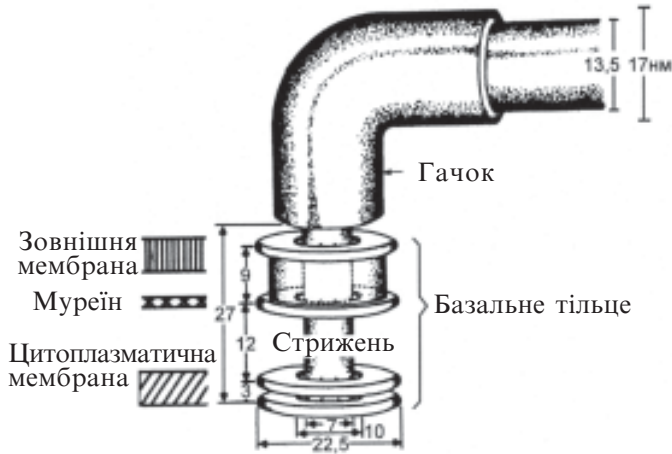


Рис. 2.12. Схема джгутикового апарата у *Escherichia coli* (за Torley & Wilson's Principles of bacteriology, virology and immunity, 1990)

Більшість бактерій у середньому за секунду проходять відстань, близьку до довжини їхнього тіла. Швидше рухаються бактерії з полярним розміщенням джгутиків — монотрихи і лототрихи. Наприклад, холерний вібріон при довжині тіла не більше 2 мкм може рухатися зі швидкістю понад 100 мкм/с.

Рухливі бактерії здатні до **таксису** (грец. *taxis* — розташування, розміщення) — направленого руху, що визначається зовнішніми факторами. Залежно від них розрізняють хемо-, аеро-, фото-, магніотаксис. Здатність до цілеспрямованого руху регулюється генетично, наприклад, у *Escherichia coli* у цей процес залучено до 3 % геному (близько 50 генів).

Рухливість бактерій має диференціальне значення і досліджується при мікроскопії роздушеної краплі в темному полі зору або за допомогою фазово-контрастної мікроскопії. Існують також культуральні способи виявлення рухливості.

Оскільки товщина джгутиків значно менша роздільної здатності світлового мікроскопа, їх вивчають при електронній мікроскопії або за допомогою спеціальних методів забарвлення, що дозволяє збільшити товщину джгутиків (наприклад, сріблення).

## 4. ТИНКТОРІАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ БАКТЕРІЙ

---

Бактерійні клітини напівпрозорі, слабо заломлюють світло, тому при звичайних методах мікроскопії в незабарвленому стані їх складно виявити. Для виявлення бактерій у нативних препаратах використовують мікроскопію в темному полі зору, фазово-контрастну і аноптральну мікроскопію, а також мікроскопію у звичайному світловому мікроскопі з опущеним конденсором. Однак ці методи дослідження є недостатньо інформативними і обмежено застосовуються під час мікробіологічної діагностики. Набагато ефективнішим є мікроскопічне вивчення заздалегідь убитих, а потім забарвлених бактерій. У мікробіології для забарвлення мікроскопічних препаратів найчастіше застосовують анілінові барвники.

При простому забарвленні застосовують один барвник, складні методи забарвлення потребують застосування кількох барвників й інших речовин у кілька етапів. Просте забарвлення зручне для оглядової мікроскопії, виявлення форми і взаєморозміщення бактерій. Складні методи забарвлення дозволяють виявити тонкі деталі будови бактерій, провести цитохімічні дослідження для виявлення хімічних компонентів бактерійної клітини.

Розробка і використання методів забарвлення дозволили детально вивчити морфологію бактерій, виявити структурні елементи, що мають диференціальне значення і важливі для ідентифікації бактерій, вивчити відмінності між бактеріями щодо здатності сприймати барвники, яка визначає так звані тинкторіальні властивості бактерій.

**Тинкторіальні властивості** бактерій (лат. *tinctura*, від *tingo* — забарвлюю) — здатність до забарвлення: сприйнятливість до забарвлення, кислото-спирто-лугостійкість, рівномірність забарвлення, метакроматичність, відношення до забарвлення за методом Грама.

**Сприйнятливість до забарвлення** у більшості видів бактерій висока, вони легко і швидко його сприймають. Як правило, перед забарвленням бактерії фіксують у полум'ї або хімічними фіксаторами, внаслідок чого вони гинуть і краще сприймають барвники. При забарвленні в живому стані ферментні системи бактерій можуть руйнувати і знебарвлювати барвник, тому прижиттєве (вітальне) забарвлення рідко застосовують у мікробіології.

Окремі структурні елементи бактеріальної клітини по-різному сприймають барвники. Спори і капсули, які мають диференціальне значення, погано сприймають барвники і не забарвлюються при звичайних методах забарвлення. Але їх можна помітити у звичайних забарвлених препаратах: спора помітна як світле тільце на фоні забарвленої цитоплазми або її залишків, капсула — у вигляді світлого ореолу на забарвленому фоні препарату навколо інтенсивно забарвленого тіла бактерій. В діагностичній практиці застосовують спеціальні складні методи забарвлення спор і капсул.

Не сприймають забарвлення в звичайних умовах деякі бактерії, які є **кислото-спирто-лугостійкими**, тобто не гинуть від дії розчинених кислот, лугів і спирту. До них належать мікобактерії туберкульозу, прокази, деякі актиноміцети. Кислотостійкість цих бактерій зумовлена високим вмістом ліпідів, наявністю міколових кислот і фізико-хімічними особливостями їх клітинної стінки. У мікобактерій до 40 % сухого залишку становлять ліпіди. Виявлено три фракції ліпідів: фосфатидна (розчинна в ефірі), жирова (розчинна в ефірі й ацетоні) та воскова (розчинна в ефірі і хлороформі). У складі ліпідів є різні кислотостійкі жирні кислоти: міколова, туберкулостеаринова, фтіонова та ін. Ліпіди і міколові кислоти зумовлюють гідрофобність клітинної поверхні, що робить клітину стійкою до дії розчинених у воді токсичних речовин. Ненасичені кислоти, що становлять 50 % від усієї кількості міколових кислот, залишаються рідкими навіть при низьких температурах і забезпечують еластичність оболонки, необхідну для транспорту гідрофобного субстрату. Тому деякі вільноіснуючі сапрофітні мікобактерії здатні використати гідрофобні субстрати, зокрема парафіни нафти.

Існує залежність між кількісним вмістом міколових кислот і ступенем кислотостійкості. Кислотостійкість зберігається тільки при цілісності клітинної стінки, а поява навіть невеликого дефекту стінки спричинює втрату кислотостійкості.

Кислотостійкість є диференціально-діагностичною ознакою, використовується для виявлення та ідентифікації бактерій. Кислотостійкі бактерії забарвлюють інтенсивним методом — застосовують концентрований розчин карболового фуксину при підігріванні. Сприймавши червоне забарвлення, кислотостійкі бактерії не знебарвлюються при обробці кислотою, лугом або спиртом. Тому після забарвлення фуксином препарат диференціюють 5–10%-ю сірчаною кислотою або підкисленим спиртом і



після промивання водою додатково забарвлюють знебарвлені кислотопіддатливі мікроорганізми контрастним барвником, наприклад, метиленовим синім.

**Рівномірність забарвлення.** Більшість патогенних бактерій забарвлюється рівномірно, причому деталі внутрішньої структури бактеріальної клітини не виявляються. Часто видима гомогенність забарвлення зумовлена тим, що барвник інтенсивно зв'язується з оболонками клітини і маскує забарвлення внутрішніх структур. Наприклад, тільки при використанні дуже розбавлених розчинів кристалвіолету вдається отримати вибіркоче забарвлення гранул волютину, тимчасом як барвник у звичайній концентрації дає рівномірне забарвлення клітини. Однак деякі бактерії (палички чуми) і при звичайних методах забарвлення можуть забарвлюватися біполярно, у вигляді «англійської шпильки», тобто більш інтенсивно на полюсах, а центр залишається слабозабарвленим. Нерівномірно забарвлюються також спороздатні палички, оскільки спора не забарвлюється.

**Метахроматичність** (грец. *meta* — зміна, *chroma* — колір) — здатність забарвлюватися в інший колір, ніж колір основного барвника. Діагностичне значення має метахроматичність зерен волютину в коринібактерій дифтерії. При забарвленні метиленовим синім, толуїдиновим синім гранули волютину забарвлюються у фіолетово-червоний, вишневий колір. Звичайно для виявлення зерен волютину забарвлення здійснюють лужним метиленовим синім, при цьому волютин забарвлюється у темно-синій, а тіло клітини — в блакитний колір.

**Відношення до забарвлення за Грамом.** У 1884 р. Х. Грам запропонував метод забарвлення для виявлення деяких бактерій у тканинах тварин. Надалі цей метод забарвлення поширився в мікробіології, і на відношенні до забарвлення за Грамом ґрунтується розділення переважної більшості бактерій на **грамнегативні** (грамнегативні) і **фірмікутні** (грампозитивні).

Забарвлення за Грамом полягає в тому, що спочатку препарат забарвлюють **генціанвіолетом** (кристалвіолетом, метилвіолетом та ін.), потім обробляють водним розчином **йоду** (у вигляді розчину Люголя) і диференціюють **етиловим спиртом**. Грампозитивні бактерії зберігають при цьому **темно-фіолетове** забарвлення, а грамнегативні знебарвлюються спиртом і потім забарвлюються розчином фуксину в контрастний **червоний** колір.

**Механізм забарвлення за Грамом** остаточно не з'ясований.

Вважають, що в його основі лежать особливості хімічного складу і будова **клітинної стінки**.

Клітинна стінка **грампозитивних бактерій** характеризується високим вмістом пептидоглікану (муреїну), який утворює товстий багат шарований мішок, наявністю частих поперечних пептидних зв'язків між нитками глікану, наявністю в муреїновому шарі тейхоевих кислот, малим вмістом ліпідів. Під час обробки спиртом відбувається розбухання муреїнового шару і зменшення діаметра пор клітинної стінки, що знижує її проникність. Тому комплексна сполука генціанвіолету з речовиною цитоплазми і йодом у грампозитивних бактерій хоч і розчиняється у спирті, але не може вийти через клітинну стінку, отже, клітина зберігає первинне забарвлення.

Клітинна стінка **грамнегативних бактерій** має тонкий крупно-вічковий шар муреїну з рідкими поперечними зв'язками і містить багато ліпідів, які розчиняються і вимиваються при обробці спиртом. Тому проникність клітинної стінки вища, ніж у грампозитивних бактерій, ще більше зростає, барвник легко вимивається спиртом, відбувається знебарвлення грампозитивних бактерій.

Доказом того, що у забарвленні за Грамом основну роль відіграє клітинна стінка, є той факт, що при порушенні цілісності клітинної стінки після обробки лізоцимом, під дією пеніциліну або внаслідок дегенерації бактерій при старінні культури грампозитивні бактерії забарвлюються грампозитивно.

Техніку різних методів забарвлення бактерій студенти детально вивчатимуть на практичних заняттях.

## ЛЕКЦІЯ III

# ФІЗІОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ

---

- 1. Поняття про фізіологію мікроорганізмів*
- 2. Живлення бактерій*
- 3. Дихання бактерій*
- 4. Ферменти бактерій*
- 5. Культивування бактерій*
- 6. Ріст і розмноження бактерій*
- 7. Культуральні властивості бактерій*
- 8. Продукти життєдіяльності бактерій*
- 9. Роль мікроорганізмів у кругообігу речовин у природі*
- 10. Некультивовані форми бактерій (НФБ)*

## 1. ПОНЯТТЯ ПРО ФІЗІОЛОГІЮ МІКРООРГАНІЗМІВ

---

Вивчення фізіології мікроорганізмів розпочнемо з фізіології бактерій. Особливості інших груп мікроорганізмів (гриби, найпростіші, мікоплазми, хламідії, рикетсії, віруси) буде розглянуто при вивченні спеціальної медичної мікробіології. При цьому властивості інших груп мікроорганізмів розглядатимуться порівняно з властивостями бактерій.

**Бактерії** — одноклітинні безхлорофільні рослинні мікроорганізми. Вони мають досить складну будову, містять основні клітинні органоїди і складний комплекс біологічно активних макромолекул. Як і всі живі організми, бактерії потребують надходження з навколишнього середовища поживних речовин, які є пластичним матеріалом для побудови тіла і джерелом енергії, що забезпечує біологічні процеси в клітині. В тілі бактерій постійно відбуваються найскладніші біологічні процеси, в яких беруть участь біологічні каталізатори. Бактерії справляють значний вплив на навколишнє середовище, виділяючи в нього ферменти і продукти метаболізму. Враховуючи широке розповсюдження в природі бактерій, їх роль у природі визначається підтриманням кругообігу речовин, без якого неможливе життя на



Землі. Патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми, які є головним предметом нашого вивчення, характеризуються найскладнішими біохімічними перетвореннями в клітинах, їхня біологічна активність забезпечує їм участь в інфекційному процесі.

Всі ці складні метаболічні процеси, що забезпечують життєдіяльність бактерій, їх ріст і розмноження, потребують спеціального вивчення. Цим і займається фізіологія мікроорганізмів.

**Фізіологія бактерій вивчає фізичні, хімічні та біологічні процеси в бактеріальній клітині, а також фізичні, хімічні й біологічні перетворення, спричинені бактеріями у навколишньому середовищі.**

Життєдіяльність бактерій забезпечують відповідні клітинні структури (цитоплазма, оболонки, апарат ядра, органоїди) і хімічний склад. Бактерії містять воду (75–85 % у вегетативних клітинах, 40–50 % — у спорах) та сухий залишок. Вода відіграє значну фізіологічну роль, оскільки є основним середовищем для розчинення більшості клітинних компонентів. Нормальний метаболізм, розвиток і розмноження клітин відбуваються тільки у водній фазі навколишнього середовища.

Вода може міститися у бактеріальних клітинах у вигляді вільної речовини (вільна вода) або зв'язана з компонентами клітини (з'єднана вода). Сухий залишок містить мінеральні речовини (2–14 %) й органічну частину, яка складається з 50–75 % білків, 10–30 % нуклеїнових кислот (ДНК і РНК), 12–28 % вуглеводів, включаючи полісахариди, 10–40 % ліпідів. Тобто власний склад бактерій мало чим відрізняється від складу будь-яких живих істот на Землі. Бактерії містять основні хімічні елементи — **органогени** (С, Н, О, Р, S, N) і мікроелементи. У складі бактерій можна виявити всі відомі хімічні елементи.

## 2. ЖИВЛЕННЯ БАКТЕРІЙ

---

Для здійснення процесів росту й розмноження бактерій, тобто життєдіяльності, необхідні поживні речовини з навколишнього середовища. Надходження поживних речовин у бактеріальну клітину відбувається без енергетичних витрат, за рахунок пасивної дифузії (за градієнтом концентрації) або полегшеної дифузії (за допомогою ферментоподібних білків — **пермеаз**). Більшість поживних речовин транспортується в клітину активним шляхом, за допомогою специфічних пермеаз, локалізованих у цитоплазматичній мембрані. Цей процес відбувається проти градієнта кон-

центрації, причому кожна пермеаза переносить у клітину тільки певну речовину, процес транспорту специфічний. У процесі активного транспорту може відбуватися хімічна модифікація речовин, наприклад, фосфорування вуглеводів.

Необхідна обставина — сприйнятлива форма поживних речовин, у якій вони можуть засвоюватись мікроорганізмом. Згідно з цим розрізняють три типи живлення мікроорганізмів.

**Автотрофи** (автотрофи) використовують як єдине джерело вуглецю  $\text{CO}_2$ , для **гетеротрофів** джерелом вуглецю є різноманітні органічні, вуглецевмісні сполуки. В свою чергу, гетеротрофи поділяють на **метатрофи** (сапрофіти), які потребують відносно простих органічних сполук й використовують мертвий поживний матеріал, і **паратрофи** (паразити), які потребують складних сполук, що здебільшого містяться тільки в живих істотах. Патогенні мікроорганізми є метатрофами і паратрофами. Згідно з типом живлення всі бактерії поділяють, залежно від вимог до живильних середовищ, на **невибагливі** (розмножуються на загальних, універсальних, простих живильних середовищах) і **вибагливі** (потребують особливих живильних середовищ).

Звичайно, для росту й розмноження бактерій недостатньо тільки поживних речовин у сприйнятливому вигляді, потрібні також вітаміни й речовини росту, різні для різних видів.

### 3. ДИХАННЯ БАКТЕРІЙ

---

Для процесів життєдіяльності бактерій необхідна енергія, яку вони отримують у результаті дихання. Сутність енергетичного метаболізму полягає в отриманні енергії, що утворюється в процесі біологічного окислення в аеробних і анаеробних умовах. Тому точніше назвати цей процес не диханням, а **біологічним окисленням**.

**Дихання**, або **біологічне окислення** — це окисно-відновний процес, що полягає в накопиченні енергії з утворенням молекул АТФ, цього універсального джерела енергії у живих організмів, яке називають також енергетичною валютою клітини.

За типом дихання всі мікроорганізми поділяють на 4 групи.

1. **Облігатні аероби** потребують вільного кисню у високій концентрації (близько 21 %). Прикладом може бути *Pseudomonas aeruginosa* — синьогнійна паличка.

Аероби одержують енергію шляхом переносу електронів за ланцюгом окисно-відновних реакцій, в якому остаточним акцептором електронів є атмосферний кисень. Цей ланцюг локалізований у цитоплазматичній мембрані аеробів та факультативних аеробів. Такий шлях енергетичного обміну дістав назву **окисне фосфорилування**. Енергія одержується за рахунок формування макроергічних фосфатних зв'язків АТФ у результаті окислювання субстрату з утворенням кінцевих продуктів — вуглекислого газу і води. Електронні транспортні системи бактерій звичайно локалізовані на цитоплазматичній мембрані, перенос електронів здійснюється комплексом нікотинамідних дегідрогеназ або хінонів і цитохромів. Аеробні бактерії мають три цитохроми (а, в, с).

Внаслідок такого окислювання з 1 моля глюкози синтезується 38 молей АТФ із загальним запасом енергії 380 ккал (близько 55 % всієї енергії одного моля глюкози).

2. **Мікроаерофіли** потребують невеликої кількості кисню, оскільки висока його концентрація хоч і не вбиває бактерій, але може затримувати їх ріст. Такі бактерії не ростуть в аеробних та анаеробних умовах, вміст кисню може дорівнювати 1–15 %. Як правило, такі бактерії ростуть краще за наявності більш високої концентрації вуглекислого газу (10–15 %). Прикладом можуть бути *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, лептоспіри.

3. Виділяють також **капнофіли (капнеїчні бактерії)**, наприклад, *Brucella abortus* — збудник бруцельозу великої рогатої худоби та людини, який у перших генераціях зростає лише у присутності високої концентрації  $\text{CO}_2$ .

Ріст багатьох патогенних для людини бактерій, які хоча і не належать до мікроаерофілів або капнофілів, стимулюється підвищеним вмістом вуглекислого газу — це стафілококи, стрептококи, менінгококи, гонококи тощо.

4. **Факультативні анаероби, або факультативні аероби**, здатні змінювати тип дихання з аеробного на анаеробний, найчастіше зустрічаються серед патогенних мікроорганізмів — коки, ентеробактерії, вібріони та багато інших. Факультативні анаероби мають один або два цитохроми.

Типовим представником факультативних анаеробів є *E. coli*, яка спочатку може розвиватися як анаероб, потім починає споживати кисень і росте як аероб, окислюючи проміжні продукти бродіння до вуглекислого газу і води.

Факультативні анаероби найбільш пристосовані до різних умов існування, тому є поширеними серед мікроорганізмів.

5. **Облігатні анаероби** отримують енергію у разі відсутності кисню, за рахунок прискореного, але не повного розщеплення поживних речовин внаслідок **субстратного фосфорилювання**. Кінцевими акцепторами електронів при цьому можуть бути неорганічні сполуки (нітрати, нітрити, сульфати, карбонати, тривалентне залізо), а при процесах **бродиння**, які можуть бути властиві не тільки анаеробам, а й мікроаерофілам і факультативним аеробам, кінцевими акцепторами електронів можуть бути органічні сполуки, наприклад, піруват, лактат тощо. Анаероби не мають цитохромів.

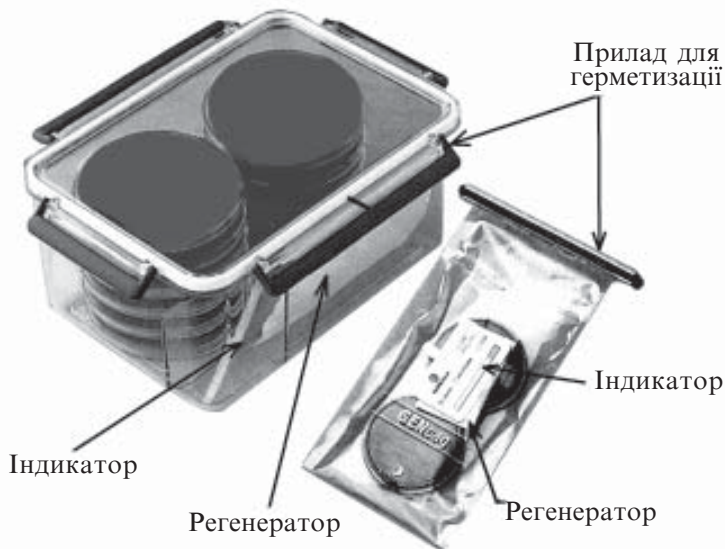
При анаеробному типі дихання виділяється менше енергії, тому облігатно-анаеробні мікроорганізми повинні переробляти багато субстрату і є біохімічно дуже активними. Наприклад, в анаеробних умовах вихід енергії з одного моля глюкози становить лише 20 ккал, замість 380 ккал внаслідок утилізації глюкози при аеробному диханні.

Для **строгих (облігатних) анаеробів**, таких як збудники правця, ботулізму, анаеробної інфекції тощо, **присутність кисню діє згубно**. Деякі анаероби, наприклад *Clostridium perfringens*, більш **аеротолерантні** й можуть протягом короткого часу виживати, але не розмножуватися у присутності атмосферного кисню. Толерантність до кисню зумовлена здатністю бактерій нейтралізувати токсичні кисневі продукти (супероксид-аніон і перекис водню), які утворюються як побічні продукти при аеробному диханні. Аеробні й аеротолерантні бактерії здатні перетворювати найбільш токсичний метаболіт — супероксид-аніон — у  $H_2O_2$  за допомогою супероксиддисмутази. Потім каталаза розкладає  $H_2O_2$  на  $H_2O$  і  $O_2$ . Каталазу мають усі аеробні бактерії, крім аеротолерантних анаеробів; суворі анаероби не мають обох ферментів, тому гинуть при контакті з киснем.

При **культивуванні** аеробів, як правило, не намагаються створити спеціальні умови аерації. Мікроорганізми забезпечують знижений вміст кисню за рахунок додавання вуглекислоти з балона в замкнений резервуар для культивації бактерій.

Найпростіший спосіб — запалюють ватну пробку, щільно закривають пробірку й заливають пробку парафіном.

Для вирощування строгих **анаеробів** застосовують три способи культивування: в **анаеростаті** (спеціальний прилад, з якого можна відкачувати повітря або замінювати його на інертний газ), в **спеціальному живильному середовищі** Кітта — Тароцці (пробірка з глюкозним бульйоном і шматочками печінки, залита звер-



*Рис. 3.1.* Обладнання для діагностичного культивування облигатних анаеробів:

*а* — Genbox (бокс на 10 чашок з живильним середовищем); *б* — Genbag (пакет на 1–2 чашки з живильним середовищем)

Засіяні чашки вміщують у бокс або пакет, одразу ж вкладають регенератор, який зв'яже  $O_2$ , та індикатор, який показує рівень анаеробіозу. Герметизують за допомогою спеціальних приладів, інкубують у звичайному термостаті.

ху вазеліновим маслом), в товщі глюкозного живильного агару (у високих пробірках, трубках Буррі, трубках Віньяль — Вейона).

Сьогодні для діагностичного вирощування облигатних анаеробів застосовують одноразові полімерні пакети або коробки, в яких утворюються потрібні умови відсутності кисню або підвищеного вмісту вуглекислого газу завдяки спеціальним хімічним регенераторам (рис. 3.1).

#### 4. ФЕРМЕНТИ БАКТЕРІЙ

Процеси життєдіяльності здійснюються за наявності біологічних каталізаторів — **ферментів**. Для нормального розвитку і функціонування типової бактеріальної клітини потрібно до 1000–4000 ферментів, які забезпечують активний транспорт поживних ре-

човин у клітину з навколишнього середовища, перетворення енергії та біосинтетичні процеси для забезпечення життєдіяльності.

Розрізняють **конститутивні ферменти**, які постійно перебувають у клітині незалежно від умов її існування та наявності субстрату, **індуктивні (адаптивні)**, що синтезуються тільки в тому разі, якщо існує потреба в них (вони виникають у присутності відповідного субстрату). Кожний вид мікроорганізмів має свій, властивий тільки цьому виду, набір ферментів.

Ферментативна діяльність мікроорганізмів визначає їх роль у кругообігу речовин, властивість займати певну екологічну нішу в мікробіогеоценозі. Тим же часом певний набір ферментів часто є пізнавальною ознакою для виду мікроорганізмів. Тому ферменти мікроорганізмів вивчають для використання їх у промисловості, сільському господарстві, медицині, для ідентифікації виділених культур мікроорганізмів, тобто для визначення їх видової належності. Немає необхідності розбирати всі тонкощі механізму дії різних ферментів, а достатньо класифікувати ферменти мікроорганізмів за їх субстратною специфічністю, які речовини (субстрати) й як змінюються під дією ферментів мікроорганізмів.

Таким чином, виділяють **протеолітичні, сахаролітичні, ліполітичні ферменти, нуклеази та оксидредуктази**.

**Ферментативна активність мікроорганізмів (бактерій) вивчається шляхом засіву їх на диференційно-діагностичні живильні середовища.**

Одні ферменти бактерій локалізуються в цитоплазмі, цитоплазматичній мембрані та органоїдах клітини (**ендоферменти**). Інші ферменти виділяються у навколишнє середовище, здійснюють біохімічні перетворення поживного матеріалу до його надходження в клітину (**екзоферменти**). Внутрішньоклітинні ферменти можуть об'єднуватися функціонально і структурно в мультиферментні комплекси. Деякі ферменти бактерій можуть бути факторами вірулентності.

## 5. КУЛЬТИВУВАННЯ БАКТЕРІЙ \_\_\_\_\_

У природному середовищі і в організмі хазяїна сапрофіти й паразити самостійно знаходять собі необхідні умови для життєдіяльності. Проте інколи доводиться отримувати популяції мікро-

організмів у штучних умовах. Такі популяції називають **культурами**.

**Культура мікроорганізмів** — це мікроорганізми, розмножені на живильному середовищі в лабораторних умовах.

Культури мікроорганізмів мають штучний, лабораторний характер. **Популяція мікроорганізмів** — це сукупність живих мікроорганізмів, незалежно від того, отримана вона в лабораторії чи розвилася в природних умовах в організмі хазяїна чи поза організмом.

**Чиста культура** — культура одного виду мікроорганізмів. Якщо культура складається з кількох видів мікроорганізмів, вона є **змішаною**.

**Проросла культура** — це чиста культура, забруднена іншим видом мікроорганізмів. Наше завдання — навчитись отримувати чисті культури бактерій і працювати з ними так, щоб зберегти чистоту виділеної культури.

**Клон** — мікробна популяція, отримана шляхом вегетативного розмноження однієї клітини. За визначенням, **клонова культура** складається з бактерій, ідентичних за генотипом і фенотиповими ознаками.

**Штам** — культура мікроорганізмів, виділена з певного джерела.

Штами бактерій, отримані з різних джерел, практично можуть не відрізнятися, але деякі штами можуть мати суттєві відмінності. Цих відмінностей недостатньо, щоб вважати штами належними до різних видів чи варіантів. Але деякі штами, які мають корисні властивості, є об'єктами патентування.

Для росту й розмноження бактерій необхідно створити спеціальні умови, визначені для кожного виду бактерій:

1. **Відповідне живильне середовище.** Вимоги до живильного середовища: вміст необхідних поживних речовин у формі засвоєння, що відповідає рН (найчастіше слабколужної, 7,2–7,6); необхідна консистенція (рідкі, густі, напіврідкі середовища); стерильність; якщо можливо — прозорість; зручна розфасовка, економічність. За призначенням живильні середовища поділяються на 5 груп (табл. 3.1).

2. **Визначені умови аерації.** Залежно від типу дихання бактерій їм необхідно створити відповідні умови аерації.

3. **Визначена температура.** Потрібні температурні умови створюють у термостатах. Більшість патогенних мікроорганізмів є мезофілами, оптимальна температура для них становить 37 °С (температура тіла людини). Проте існують і винятки, напри-



Таблиця 3.1. Класифікація живильних середовищ за призначенням

Вид живильного середовища	Призначення живильного середовища	Приклади живильних середовищ
Прості (основні)	Для культивування невибагливих мікроорганізмів	М'ясо-пептонний бульйон (МПБ), м'ясо-пептонний агар (МПА)
Спеціальні	Для культивування вибагливих мікроорганізмів	Глюкозний МПБ, сироватковий МПБ, кров'яний МПА
Диференційно-діагностичні	Для диференціювання мікроорганізмів за біохімічними властивостями	Середовища Ендо, Левіна, Гісса
Елективні	Для переважного нагромадження певних мікроорганізмів, тоді як рід інших пригнічено	Лужна пептонна вода, середовища Ру, Плоскирева, Мюллера
Консервувальні	Для збереження життєдіяльності мікроорганізмів під час транспортування в лабораторію	Гліцерінова суміш

лад, для збудників чуми та ієрсиніозу оптимальна температура — 25–28 °С.

**4. Відсутність шкідливих впливів.** Ріст та розмноження бактерій можливі тільки тоді, якщо немає шкідливого впливу на мікроорганізми. Фактори навколишнього середовища можуть згубно впливати на бактерії настільки, що бактерії не зможуть не тільки розмножуватись, а й жити.

На бактерії згубно впливає температура, деякі хімічні речовини та випромінювання. Це основні антимікробні впливи, які призводять до стерилізації (повне знищення всіх мікроорганізмів) або дезінфекції (в основному знищення всіх мікроорганізмів).

**Стерилізація** досягається обробкою високою температурою,  $\gamma$ -променями або механічним видаленням бактерій фільтрацією.

Для **дезінфекції** застосовують хімічні дезінфектанти — фенол, лізол, похідні хлору, солі важких металів.



## 6. РІСТ І РОЗМНОЖЕННЯ БАКТЕРІЙ

---

Якщо бактеріям створити сприятливі умови, вони будуть рости й розмножуватись.

**Ріст бактерій** — це відтворення всіх клітинних структур, що спричинює збільшення маси клітини. **Розмноження** бактерій — збільшення кількості клітин у популяції. Більшість прокаріот розмножуються поперечним поділом, деякі — брунькуванням, гриби — спороутворенням.

При розмноженні бактеріальної клітини найважливіші процеси відбуваються в її нуклеїді, що складається з однієї двониткової молекули ДНК і вміщує всю генетичну інформацію клітини. Реплікація (розмноження) ДНК починається у певній точці й відбувається в двох протилежних напрямках, спочатку на одній її нитці, потім — на другій. Синтез дочірніх ниток ДНК йде короткими фрагментами, по 1–2 тис. нуклеотидів, потім вони зшиваються ферментом лігазою. Синтез ДНК бактерій відбувається за напівконсервативним типом, внаслідок чого утворюються дві дочірні молекули ДНК, які містять одну материнську та одну дочірню нитку ДНК кожна.

Паралельно з реплікацією ДНК відбувається утворення поперечної міжклітинної перегородки: спочатку вrostання двох шарів цитоплазматичної мембрани, потім між ними синтезується пептидогліканова клітинна стінка. Паралельно збільшуються розміри клітини, синтезуються необхідні біополімери для її органолів. Потім дочірні клітини відділяються одна від одної.

Час одного циклу поділу (час генерації) у різних видів бактерій різниться — від 11 хв (холерний вібріон), 20–30 хв (більшість патогенних мікроорганізмів) до 14 год (мікобактерії туберкульозу). Відповідно, видимий ріст культури утворюється через 18–20 год, а у мікобактерій туберкульозу — після 2–3 тиж. Звичайно, час генерації залежить від складу живильного середовища, температури та інших умов культивування. Якщо проаналізувати кількість живих клітин після засіву бактерій на рідке живильне середовище залежно від часу, можна побудувати криву росту бактеріальної культури, в якій розрізняють 8 фаз, та більш наглядно виділити 5 основних (рис. 3.2).

1. **Фаза адаптації** (початкова стаціонарна фаза). В цей час не відбувається розмноження бактерій, йде пристосування до живильного середовища, інколи навіть зменшується кількість жи-

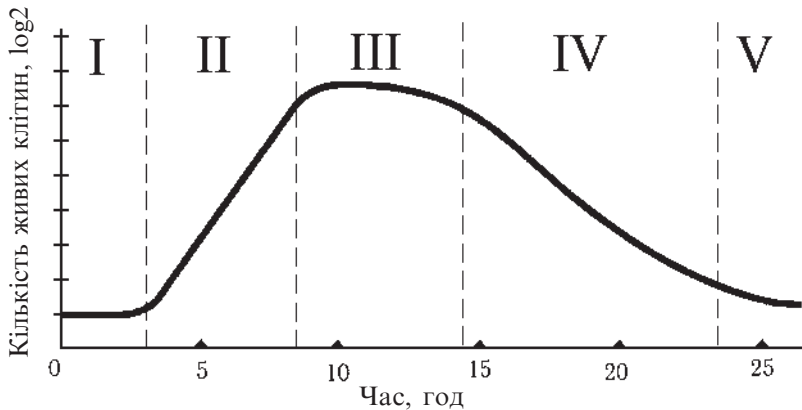


Рис. 3.2. Графік розмноження бактерій у рідкому живильному середовищі (римськими цифрами позначено основні фази розмноження)

вих клітин за рахунок відмирання особин, які минули вершину своєї біологічної активності.

2. **Фаза логарифмічного росту**, коли відбувається експоненціальне збільшення кількості живих клітин за рахунок розмноження. Логарифм концентрації живих клітин зростає пропорційно часу.

3. **Фаза стаціонарного максимуму**. Під час цієї фази зберігається приблизно постійна кількість живих клітин, тому що чисельність відмерлих і щойно утворених клітин зрівнюється. Культура досягає **М-концентрації** (максимальної концентрації), яка є постійною величиною для певного виду бактерій у певних умовах.

4. **Фаза логарифмічного відмирання**. Гине маса бактерій, логарифм їхньої концентрації зменшується пропорційно часу.

5. **Фаза спокою**. Поступово зменшується швидкість відмирання бактерій, окремі клітини зберігають життєдіяльність якийсь час, але потім культура гине повністю. Звичайно спороутворювальні бактерії можуть переходити у стан спори і невизначено довго зберігати життєдіяльність у такому стані.

Обговоримо причину відмирання бактерій. Адже якщо б одна бактеріальна клітина могла розмножуватись без перешкод, то за 5 діб її потомство заповнило б басейни всіх морів та океанів на Землі. Причини відмирання бактерій є такими: виснаження живильного середовища, особливо за лімітуючими компонента-

ми, самоотруєння популяції токсичними продуктами метаболізму, втрата розчиненого у середовищі кисню. У промислових умовах для отримання великої маси бактерій застосовують глибоке культивування в спеціальних реакторах, де відбуваються постійне перемішування та аерація живильного середовища. При культивуванні в діалізаційних мішках, коли створюються умови для постійної заміни живильного середовища й виділення шлаків за рахунок дифузії, також збільшується маса отриманих бактерій. Проте повністю пояснити причини відмирання бактерій тільки названими фактами не можна. У фазі стаціонарного максимуму існують умови для розмноження й одночасно — відмирання бактерій, а під час початкової стаціонарної фази відбувається часткове відмирання бактерій в умовах свіжого живильного середовища. Розглянемо проблему з іншої точки зору.

При прямому поділі бактерії з однієї материнської клітини утворюються дві рівноцінні дочірні. В цьому випадку правильною буде теорія невмираючого життя, тому що в потомстві завжди можна знайти якісь структури від дуже далеких предків, структури не синтезовані знову, а ті, що збереглися від материнської клітини. Але це суперечить фундаментальним біологічним законам про смертність усього живого.

Це протиріччя знімається, якщо дотримуватися точки зору тих дослідників, які вважають, що при поділі бактерій утворюються нерівноцінні клітини. Так, І. Малек (1954) у результаті кінематографічних досліджень довів, що при поділі бактерій завжди є «материнська» клітина, в якій диференціюється маса живої матерії, що відділяється потім у вигляді «дочірньої» клітини. Материнська ж клітина може повторювати процес поділу кілька разів, після чого відмирає.

Вивчаючи процес поділу *E. coli*, Малек помітив, що з однієї клітини, отриманої в результаті поділу первинної материнської клітини, народжується 17 нових клітин, а з іншої — тільки 8. Концепція про нерівноцінність «дочірніх» клітин виглядає цілком логічною, проте причини нерівноцінності ще не вивчено остаточно.

Існують біологічні закони, що регулюють численність бактеріальних популяцій, які не повністю залежать від згаданих факторів. Якщо посіяти одну бактеріальну клітину на живильне середовище в чашці Петрі, то виростає культура невеликих розмірів (діаметром кілька міліметрів), хоча й є надлишок живильного середовища та простору. Якщо засіяти на рідке середовище

кількість бактерій, що перевищує М-концентрацію для цього виду, то розмноження бактерій в умовах свіжого живильного середовища спочатку зовсім не відбувається. Спочатку бактерії відмирають до М-концентрації, потім якийсь час підтримується М-концентрація і відбувається логарифмічне відмирання бактерій. Отже, існують й інші, поки що невідомі, біологічні закони, які регулюють чисельність мікробної популяції.

## 7. КУЛЬТУРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ БАКТЕРІЙ

---

Кожний вид бактерій відрізняється особливостями морфології росту на рідких та густих живильних середовищах, пристосуванням до умов культивування — це **культуральні властивості бактерій**.

Вони визначають вибагливість до живильних середовищ, тип дихання, температурний оптимум, морфологію росту бактерій на рідкому та густому живильних середовищах.

На рідкому живильному середовищі більшість бактерій дають дифузне помутніння з наступним утворенням осаду.

Стрептококи дають придонний та пристінний кришкоподібний ріст, паличка сибірки — осад у вигляді жмутка вати. Ріст чумного мікроба порівнюють із сталактитовою печерою: утворюється плівка, від якої, як сталактити, спускаються нитки. Назустріч росте осад у вигляді сталагмітів.

На скошеному густому живильному середовищі ріст може бути великим, малим, сухим, м'яким, слизуватим. Паличка дифтерії дає ріст на зсілій сироватці у вигляді «шагреневої шкіри» — окремі опуклі дрібні колонії кремового відтінку, не злиті між собою.

На пластинчастому агарі з окремих мікробних клітин виростають колонії.

**Колонія** — це результат розмноження однієї бактеріальної клітини на густому живильному середовищі.

Колонією називають обмежений ріст бактерій тільки на густому середовищі. На рідкому живильному середовищі внаслідок конвекційних потоків рідини, броунівського руху, рухливості бактерій відбувається безперервне перемішування бактерій, тому навіть одна мікробна клітина іншого виду спричинює отримання змішаної культури бактерій. Принципова відмінність густих

живильних середовищ, введених у біологічну практику Робертом Кохом, у тому, що мікробні клітини, засіяні в різних ділянках середовища, дають незлитий ізольований ріст культур. Це й забезпечує отримання чистих культур за рахунок механічного розділення, розсіювання суміші мікроорганізмів на поверхні або в товщі густого живильного середовища.

Наведене визначення колонії є не зовсім точним. Колонія не обов'язково утворюється в результаті розмноження однієї мікробної клітини — це може бути диплокок, ланцюжок бактерій або скупчення бактерій, засіяне в одному місці. Тому інколи колонії виявляються змішаними, тобто складаються з кількох видів бактерій. Головним при визначенні поняття колонії є те, що вона утворюється з одного зародка й може дати змогу отримати чисту культуру бактерій.

Принцип виділення чистої культури — це отримання ізольованих колоній мікроорганізмів на густих живильних середовищах, вибір визначеної (підозрілої) колонії за морфологічними ознаками та мікроскопічним складом з наступним пересівом її для розмноження й збереження культури в чистому вигляді. Морфологія колоній — важлива диференційна ознака бактерій. Бактеріолог повинен вміти вибрати підозрілу колонію за її морфологією і мікроскопічним складом. При цьому звертають увагу на розміри, форму, характер країв, поверхні, структуру, колір, консистенцію колоній, що детальніше розглядатиметься на практичних заняттях.

## **8. ПРОДУКТИ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ БАКТЕРІЙ**

---

При рості й розмноженні бактерій утворюються різноманітні продукти, необхідні бактеріям для їхньої життєдіяльності. Одні з них є екзоферментами для забезпечення надходження поживних речовин у попередньо обробленому вигляді, інші — вітамінами й ростовими факторами для бактерій. Деякі з них є факторами вірулентності бактерій чи антибіотиками. Біосинтетичну активність мікроорганізмів використовують у промисловості, сільському господарстві, біології й медицині. Існують штами мікроорганізмів, які є продуцентами амінокислот, вітамінів, антибіотиків, інших лікарських речовин. Сьогодні біотехнологія значною мірою базується на спеціально відібраних або штуч-

но отриманих штаммах мікроорганізмів з корисними властивостями.

Одними з продуктів життєдіяльності бактерій є **пігменти** (біологічні барвники). Вони розрізняються за кольором, найчастіше мають різні відтінки жовто-коричневого кольору. Але є й пігменти червоного кольору (паличка *Serratia marcescens* — продигіозан), синьо-зеленого (синьогнійна паличка *Pseudomonas aeruginosa* — піоціанін), чорного — в *Aspergillus niger* та *Bacteroides melanipogenicus*, білого — стафілокок.

Пігменти класифікують як жиророзчинні (у стафілокока, сарцин, мікобактерії), водорозчинні (у синьогнійної палички), практично не розчинні у воді, органічних розчинниках і навіть сильних кислотах (у аспергіл і бактероїдів).

У деяких бактерій пігменти можуть виконувати роль дихальних ферментів, захищають бактерії від згубного впливу ультрафіолетових променів.

Деякі пігменти можуть стимулювати захисні сили макроорганізму. Наприклад, із *Serratia marcescens* отримують продигіозан, який застосовують як неспецифічний стимулятор імунної системи для лікування імунодефіцитних станів. Пігментоутворення є важливою диференційною ознакою бактерій, використовується при виборі підозрілої колонії та ідентифікації виділеної чистої культури як одна з культуральних ознак бактерій.

## 9. РОЛЬ МІКРООРГАНІЗМІВ У КРУГООБІГУ РЕЧОВИН У ПРИРОДІ

Щоб оцінити роль бактерій у природі, слід зазначити, що формування біосфери Землі відбувалося приблизно 3 млрд років тому, коли єдиними мешканцями нашої планети були прокаріотичні мікроорганізми — бактерії. Послідовне формування біогеоценозу (сукупності всіх живих істот на Землі) відбувалось за обов'язкової участі бактерій та інших мікроорганізмів. Хоча здається, що основні мешканці Землі — це тварини й рослини, це не зовсім так. Сумарна біомаса бактерій у природних субстратах нашої планети оцінюється в  $74,46 \cdot 10^9$  т, рослин —  $55 \cdot 10^9$  т, тварин —  $0,55 \cdot 10^9$  т, найпростіших і водоростей —  $1,5 \cdot 10^9$  т. Отже, біомаса бактерій перевищує сумарну біомасу решти живих істот на Землі.

Рослини й тварини синтезують більшу кількість органічних сполук, які надалі не можуть засвоюватись цими високоорганізованими істотами. Якщо б не було мікроорганізмів, здатних трансформувати всі ці органічні сполуки в речовини, які засвоюються рослинами і тваринами, то відбувалося б постійне зменшення кількості хімічних речовин, здатних засвоюватися живими істотами. Це призвело б згодом до припинення життя на Землі. Саме мікроорганізми, завдяки своїй високій біохімічній активності, забезпечують кругообіг речовин у природі.

Наприклад, кругообіг азоту відбувається таким чином (рис. 3.3). Всі азотовмісні органічні сполуки тварин і рослин потрапляють у ґрунт у вигляді їхніх виділень або тіл. Там вони під дією амоніфікуючих бактерій перетворюються на солі амонію. Потім солі амонію під дією нітрифікуючих бактерій перетворюються на солі азотистої кислоти, а за участі нітратних бактерій — на солі азотної кислоти. Нітрати (селітри) засвоюються рослинами, які будують свої білки, потрібні для живлення тварин. Так, зв'язаний азот органічних сполук, завдяки бактеріям, повертається в кругообіг речовин. Деякі бактерії можуть спричинювати процес денітрифікації, при якому зв'язаний азот відновлюється до газоподібного. Також існують азотфіксуючі бактерії, здатні зв'язувати газоподібний азот (бульбочкові бактерії, які живуть в корінні бульбових рослин).

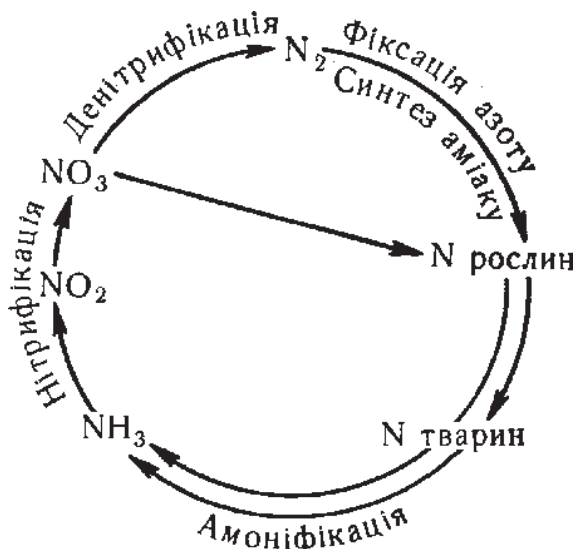


Рис. 3.3. Схема кругообігу азоту

Ці процеси вивчалися визначним вітчизняним мікробіологом С. М. Виноградським (1858–1953), засновником ґрунтової мікробіології. Відома роль мікроорганізмів у кругообігу інших організмів — вуглецю, водню, фосфору, сірки. Біогеохімічні цикли виникали на початку життя й відіграють дуже важливу роль у формуванні й підтриманні біогеоценозу на Землі.

## 10. НЕКУЛЬТИВОВАНІ ФОРМИ БАКТЕРІЙ

---

У багатьох видів грамнегативних аспорогенних бактерій існує особливий пристосувальний стан, в який вони, подібно до цист, можуть переходити здебільшого під впливом несприятливих умов і зберігати свою життєздатність протягом відносно тривалого часу. Головна особливість цього стану в тому, що такі бактерії не розмножуються на живильних середовищах, внаслідок чого їх не можна культивувати і виділяти в чистій культурі. Такі вегетативні форми бактерій, що не здатні до розмноження, але зберігають життєздатність, дістали назву «**некультивовані форми бактерій**» (НФБ). Здатність до переходу у некультивований стан виявлена і у патогенних для людини й тварин бактерій. Наприклад, збудника холери інколи виявляють у такій формі в забруднених відкритих водоймищах. У таких форм бактерій, подібно до спор, значно знижена метаболічна активність, вони мають високу стійкість у навколишньому середовищі, можуть перебувати в ньому тривалий час. За сприятливих умов, наприклад, потрапивши в організм тварин або людини, НФБ можуть перетворитися на форму, яка здатна розмножуватися.

Експериментально доведено, що НФБ можуть зберігати свою життєздатність у навколишньому середовищі протягом кількох років, підтримуючи небезпеку розвитку епідемії. Оскільки їх не можна виявити традиційними бактеріологічними методами, перед санітарною і бактеріологічною службами виникла нова складна проблема, пов'язана зі з'ясуванням епідеміологічної та екологічної ролі форм патогенних некультивованих бактерій. Єдиним надійним способом їхнього виявлення до сьогодні є тільки полімеразна ланцюгова реакція, яка базується на визначенні ДНК мікроорганізму за допомогою ампліфікації генів, високочутлива і не потребує культивування бактерій. Перед мікробіологією стоїть завдання дослідити генетичні та біологічні механізми, що зумовлюють перехід бактерій в такий стан і повернення у вихідний вегетативний стан — реверсію.



## ЛЕКЦІЯ IV

# ГЕНЕТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ \_\_\_\_\_

1. *Розвиток вчення про генетику мікроорганізмів*
2. *Класифікація форм мінливості мікроорганізмів*
3. *Основні поняття генетики мікроорганізмів*
4. *Організація генетичного матеріалу бактерій*
5. *Мутаційна й адаптивна форми мінливості*
6. *Комбінативна форма мінливості мікроорганізмів*
7. *Практичне значення генетики мікроорганізмів і генна інженерія в медичній мікробіології*

**Генетика мікроорганізмів** — наука про закони спадковості і мінливості мікроорганізмів, тобто про те, як успадковуються ознаки у мікроорганізмів і відбувається їхня зміна.

## 1. РОЗВИТОК ВЧЕННЯ ПРО ГЕНЕТИКУ МІКРООРГАНІЗМІВ \_\_\_\_\_

Генетика мікроорганізмів пройшла у своєму розвитку 3 етапи.

Перший етап (друга половина XIX ст.) характеризується становленням наукової мікробіології, описанням видів мікроорганізмів, одержанням перших даних про мінливість мікробів. У цей період відбувалася боротьба між двома полярними напрямками — мономорфізмом (Кох, Кон), який визнавав незмінність видів бактерій, і плеоморфізмом (Негелі), який вважав мінливість мікробів до такої міри безмежною, що йшлося про один патогенний мікроорганізм *Coccobacteria septica*, здатний, залежно від умов, спричинювати найрізноманітніші інфекційні захворювання. На цьому етапі перемогу здобули мономорфісти.

На другому етапі (перша половина XX ст.) відбувалося поступове накопичення відомостей про мінливість мікроорганізмів, вплив різних факторів на процеси мінливості. Важливий внесок зроблено роботами Г. А. Надсона і Г. С. Філіппова (1925), які вивчали мутагенну дію рентгенівських променів на дріжджі. Од-

нак вважалося, що закони спадковості і мінливості вищих організмів не можна застосувати до бактерій.

Третій (сучасний) етап розвитку генетики мікроорганізмів розпочинається з 1944 р., коли була опублікована робота О. Ейвері, К. Мак-Лауда і К. Мак-Карті, де вперше було експериментально доведено генетичну роль ДНК. Ця робота, основоположна для молекулярної біології і молекулярної генетики, була присвячена вивченню процесу трансформації пневмокока, відкритого Ф. Гриффітсом (1928). У подальшому саме мікроорганізми стали об'єктом дослідження у фундаментальних відкриттях сучасної молекулярної біології і генетики, а генетика мікроорганізмів продовжує перебувати в авангарді молекулярної біології і генетики.

## 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ФОРМ МІНЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

---

Мікроорганізми змінюють свої властивості в широкому діапазоні, причому мінятися можуть основні ознаки, які є головними для ідентифікації виділеної чистої культури. На табл. 4.1. наведена класифікація форм мінливості мікроорганізмів (бактерій), що наочно демонструє зміни властивостей мікроорганізмів і механізми мінливості.

У мікроорганізмів (бактерій) мінливість морфологічних властивостей (гетероморфізм) часто буває у разі старіння культури і під впливом дії несприятливих факторів. Бактерії можуть змінювати розміри та форму, втрачати рухливість, вкриватися капсулою або втрачати її тощо. Приклад мінливості **тинкторіальних** властивостей — забарвлення звичайно грамнегативних гонококів грампозитивно при хронічній гонорейі у випадку тривалого лікування, поява кислотопіддатливих форм мікобактерій тощо.

Найяскравішою формою мінливості бактерій зі зміною багатьох властивостей є **S-R-дисоціація**, яка виявляється перш за все в зміні морфології колоній, тобто в зміні культуральних властивостей бактерій. Явище дисоціації було відкрито Полем де Крюї, а потім детально вивчено у працях Дж. Аркرایта.

S-R-дисоціація виникає спонтанно і зовні помітна як поява двох типів колоній. Колонії одного типу, R-колонії (англ. *rough* — шорсткий), характеризуються нерівними краями і шорсткою поверхнею, мають більші розміри. Другий тип, S-колонії (англ.

Таблиця 4.1. Класифікація форм мінливості мікроорганізмів

Ознака класифікації	Мінливість
За характером ознак, що змінюються	Властивостей: морфологічних, тинкторіальних, культуральних, біохімічних, біологічних, серологічних, фаголізабельних, бактеріоциногенних, чутливості до лікарських препаратів
За діапазоном	Внутрішньовидова неспадкова; внутрішньовидова спадкова; видоутворювальна
За механізмом мінливості	Мутаційна (спонтанні, індуковані мутації) Адаптивна (модифікація; тривала модифікація) Комбінативна (трансформація, трансдукція, лізогенна конверсія, кон'югація)

*smooth* — гладенький), має круглу форму і гладеньку поверхню. В табл. 4.2 представлено основні відмінності клітин із S- та R-колоній.

Процес дисоціації, як правило, здійснюється в одному напрямку — від S- до R-форми через проміжну O-форму, зворотний перехід спостерігається рідко. Більшість патогенних бактерій має вірулентність в S-формі, при переході в R-форму їхня вірулентність знижується. Часто збудник виділяється на початку захворювання в S-формі, а наприкінці — в R-формі, що слід враховувати при бактеріологічній діагностиці.

Деякі бактерії, навпаки, є вірулентними в R-формі. До них належать збудники чуми, туляремії, сибірки, туберкульозу, дифтерії, стрептокока і деякі інші.

В процесі дисоціації водночас із зміною морфології колоній змінюються біохімічні, антигенні, патогенні та інші властивості

Таблиця 4.2. Властивості клітин з S- і R-колоній

S-тип	R-тип
Колонії гладенькі, правильні, опуклі	Колонії шорсткі, нерівні, сплюснені
Колонії утворюють дочірні вузлики	Рідко утворюють дочірні вузлики
У рухомих видів є джгутики	У рухомих видів джгутиків може не бути
У капсульних видів добре помітний слизовий шар	Капсули можуть не утворюватися
За біохімічними властивостями більш активні	За біохімічними властивостями менш активні
У більшості патогенних видів вірулентна стадія	Слабо або зовсім не вірулентна стадія
Звичайно виділяється у гострому періоді захворювання	Пов'язаний здебільшого з хронічними формами захворювання та здоровим носійством
Чутливі до фага	Менш чутливі до фага
Фагоцитуються слабо	Легко фагоцитуються

бактерій. Дисоціація розглядається як стереотипна пристосувальна реакція бактерій на вплив несприятливих факторів середовища. S-R-дисоціація забезпечує бактеріям селективні переваги в умовах існування, що постійно змінюються. S-форми, наприклад, більш стійкі до фагоцитозу, дії бактерицидних чинників крові, R-форми — більш стійкі в зовнішньому середовищі.

Механізм дисоціації пов'язаний з мутаційною мінливістю, найчастіше спричиненою проявом дії позахромосомних генетичних факторів.

Своєрідною формою мінливості є перехід бактерій в L-форму (L-форми дістали таку назву тому, що були відкриті в інституті ім. Д. Лістера). При переході бактерій у L-форму вони втрачають здатність утворювати клітинну стінку, перетворюються на гігантські кулі, які розшнуровуються на дрібні, авізуальні форми, що фільтруються. У подальшому такі цикли розвитку можуть повторюватися. L-форми ростуть на живильних середовищах, утворюючи дрібні, що врастають в агар, колонії з щільним

центром і піннявою периферією. L-формам належить важлива роль у патології, тому що у такій формі бактерії можуть довго зберігатися в організмі людини. Описано L-форми більшості бактерій, патогенних для людини. Можлива реверсія L-форм у початковий вид.

Як видно із таблиці, спостерігається мінливість усіх ознак, які вивчаються при ідентифікації бактерій. Особливе значення для одержання вакцин має мінливість біологічних властивостей бактерій. Мінливість чутливості до лікарських препаратів хоча й є несуттєвою для ідентифікації бактерій, проте відіграє важливу роль при антибіотикотерапії і хіміотерапії.

Діапазон мінливості може бути різноманітним, переважно внутрішньовидова неспадкова і спадкова форми мінливості, проте еволюційний процес триває й нині, хоча часто може бути непомітним.

### 3. ОСНОВНІ ПОНЯТТЯ ГЕНЕТИКИ МІКРООРГАНІЗМІВ

---

Перш ніж охарактеризувати механізми мінливості бактерій, нагадаємо деякі основні поняття загальної генетики, уточнивши їх щодо генетики мікроорганізмів.

Основним поняттям генетики є поняття про ген.

**Ген** — функціональна і структурна одиниця генотипу (ділянка молекули нуклеїнової кислоти), що контролює синтез одного поліпептидного ланцюга.

Матеріальною основою спадковості мікроорганізмів, як і у всіх живих істот, є нуклеїнові кислоти. У мікроорганізмів геном може бути представлений як ДНК, так і РНК (у деяких вірусів), тому йдеться про молекулу нуклеїнової кислоти в загальному вигляді. Еволюція поняття ген йшла від формули «один ген — одна ознака» до «один ген — один білок» і «один ген — один поліпептидний ланцюг». Багато функціонально активних білків складаються з кількох поліпептидних ланцюгів, причому синтез кожного з них може управлятися різними генами. Наприклад, синтез імуноглобуліну може потребувати трьох груп генів.

**Генотип** — система самовідтворювальних структур (генів), які контролюють обмін речовин і здійснюють передачу ознак у ряді поколінь. У цьому визначенні підкреслюється функція генотипу.

**Фенотип** — комбінація ознак у конкретних умовах існування. У фенотипі виявляється лише частина ознак, закладених у генотипі, тому потенційні можливості генотипу завжди ширші за фенотипічний прояв ознак.

**Генетика мікроорганізмів** — це популяційна генетика. Вона вивчає звичайно властивості не окремих особин, а популяції мікроорганізмів. Це пов'язано не стільки зі складністю вивчення властивостей окремих мікроорганізмів, скільки з тим, що мікробні популяції завжди гетерогенні і містять мікроорганізми, які інколи суттєво відрізняються за рядом ознак. Швидке розмноження мікроорганізмів, гаплоїдність генів, відсутність надійних механізмів стабілізації генетичного матеріалу спричиняють швидку мінливість мікробів, тому навіть клонові культури невдовзі стають гетерогенними.

Ген виконує дві функції — **автокаталітичну** (самовідтворення для збереження ознак у ряді поколінь) і **гетерокаталітичну** (керування обміном речовин через керування біосинтезом білків ферментів).

**Автокаталіз** здійснюється шляхом реплікації нуклеїнових кислот. Якщо геном представлений двоспіральною ДНК (у більшості мікроорганізмів), то реплікація відбувається за напівконсервативним типом: молекула ДНК роздвоюється на дві спіралі і йде добудова відсутньої комплементарної спіралі за допомогою ДНК-полімерази, відкритої А. Корнбергом у *E. coli*. В результаті утворюються дві дочірні молекули ДНК, одна з яких містить одну материнську і одну щойно синтезовану дочірню нитки ДНК.

Віруси можуть містити односпіральну РНК, у цьому випадку спочатку відбувається утворення реплікативної двоспіральної молекули РНК у результаті добудови комплементарної нитки РНК, а потім вже йде синтез молекул РНК вірусу. У випадку двоспіральності РНК або односпіральності ДНК у деяких вірусів реплікації відбуваються аналогічно. У будь-якому випадку за рахунок дотримання принципу комплементарності відбувається точне копіювання структури геному і збереження генів у ряді поколінь.

**Гетерокаталіз** реалізується через перенесення спадкової інформації від гена на структуру поліпептидного ланцюга. Зміст генетичної інформації — визначення порядку включення амінокислотних замісників у пептидний ланцюг — записаний у вигляді генетичного коду в молекулі ДНК або РНК.

**Генетичний код** характеризується такими ознаками:

1. Триплетний (одну амінокислоту кодує три нуклеотиди), що доведено під час вивчення потрійних мутантів фагів (вірусів, бактерій). Наприклад, перший відкритий триплет (УУУ) кодує включення фенілаланіну.

2. Не перекривається (нуклеотид, що входить до одного триплету, не може брати участь в утворенні наступного триплету).

3. Не має ком (триплетні нічим не розділяються, випадіння одного нуклеотиду робить непотрібною наступну інформацію, але при випадінні повністю одного триплету зміст інформації може не загубитися, лише в цьому місці буде відсутня одна амінокислота).

4. Вироджений (одну амінокислоту можуть кодувати кілька різних триплетів, що забезпечує велику стійкість генетично-

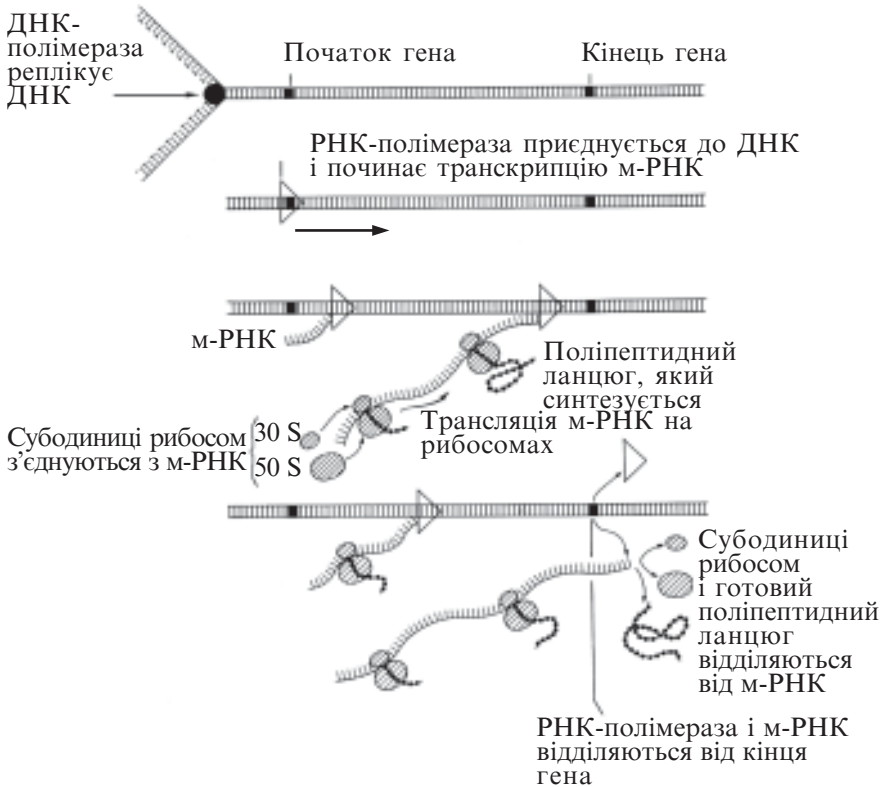


Рис. 4.1. Схема роботи гена (за D. Greenwood, R. Slack, J. Peutherer)

го коду, не всяка зміна триплету змінює зміст інформації).

Перенесення спадкової інформації відбувається згідно з формулою Ф. Крика: ДНК → РНК → білок (рис. 4.1).

До цієї формули тепер додано процес зворотної транскрипції — побудова ДНК-ової копії РНК за допомогою РНК-залежної ДНК-полімерази, відкритої у онкогенних вірусів Г. Теміним (1970). Процес транскрипції (побудова інформаційної РНК) і трансляції (реалізації генетичної інформації у структурі пептидного ланцюга) вже було розглянуто.

Регуляція біосинтезу білка здійснюється також генетично, за принципом зворотного зв'язку (рис. 4.2).

Генетичний матеріал поділяється на оперони, що включають гени-регулятори, гени-оператори і структурні гени. Ген-регулятор несе інформацію про синтез регуляторного білка-репресора, здатного пригнічувати функціонування структурних генів за

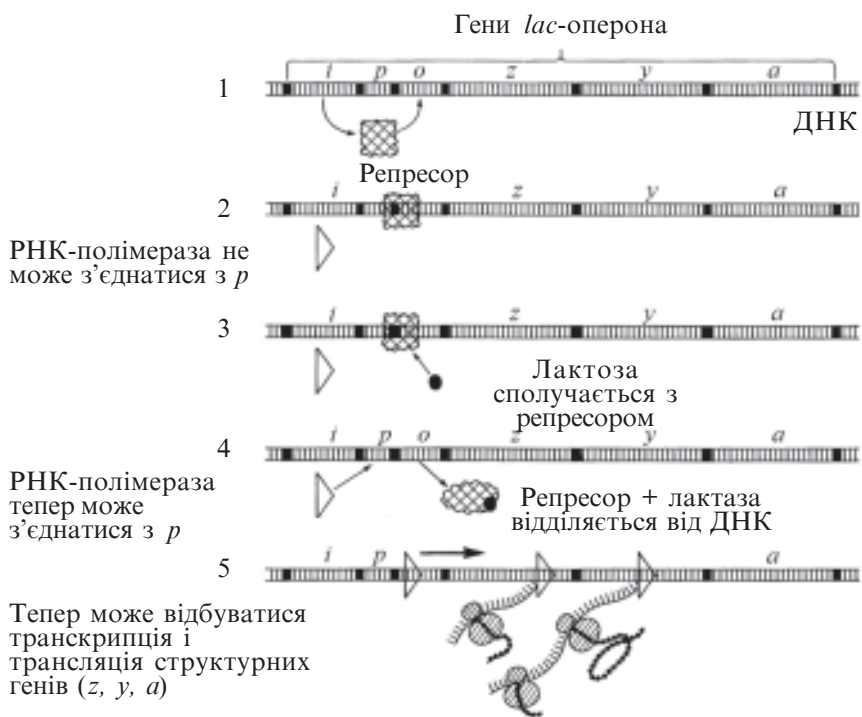


Рис. 4.2. Схема роботи оперона (за D. Greenwood, R. Slack, J. Peutherer)



рахунок сполучення з геном-оператором (промотором), якщо він не з'єднаний з субстратом. При появі субстрату (наприклад, лактози), білок-репресор з'єднується з ним і в такому стані не здатний репресувати гени, структурні гени депресуються, відбувається синтез ферментів, необхідних для розщеплення субстрату. Якщо оперон управляє ферментами, які забезпечують синтез, а не розщеплення будь-якої речовини, то білок-репресор пригнічує ген-оператор лише тоді, коли він поєднаний з цією речовиною (вони містяться у надлишку). Теорія генної регуляції біосинтезу білка була створена Ф. Жакобсом і Ж. Моно при вивченні лактозного оперону *E. coli*.

Виходячи з такого процесу регуляції біосинтезу, зрозуміло, що частина генів може перебувати у репресованому стані, а функціонують лише гени, які забезпечують необхідні метаболічні процеси в даних умовах.

## 4. ОРГАНІЗАЦІЯ ГЕНЕТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ БАКТЕРІЙ

---

На відміну від хромосоми еукаріот, спадковий матеріал прокаріот представлений однією молекулою ДНК, нерідко замкненою у кільце. Молекулярна маса ДНК бактерій порівняно велика (у ДНК кишкової палички вона дорівнює  $2 \cdot 10^9$ ). Генетичний матеріал бактерій називають бактеріальною хромосоною (нуклеоїдом). Окрім нуклеоїду, генетичний матеріал у бактерій може міститися в плазмідах, транспозонах й *Is*-послідовностях. Ці позахромосомні спадкові елементи не є обов'язковими, але можуть надавати бактеріям селективних переваг, наприклад, лікарської стійкості.

**Плазміди** — позахромосомні генетичні елементи. Це невеликі, замкнені в кільце нитки ДНК з 1,5–400 тис. пар нуклеотидів. Плазміди можуть перебувати у цитоплазмі в автономному, вільному стані у вигляді однієї або кількох копій, тоді вони реплікуються незалежно від хромосоми. Плазміди також можуть бути вбудовані до складу хромосоми, тобто перебувати в інтегрованому стані (**епісоми**). В цьому випадку вони відтворюються разом із хромосоною і передаються в ряді поколінь. Бактерії можуть втрачати плазміди і отримувати їх. Плазміди містять у своєму складі ген, який забезпечує їхню здатність до передачі іншим бактеріальним клітинам, і гени, які кодують певну ознаку.

Нині описано кілька десятків плазмід. Розглянемо деякі з них: профаг, F-плазміда, плазміді бактеріоциногенності і R-плазміда.

**Профаг** може служити моделлю плазміді, оскільки здатний існувати в автономному й інтегрованому стані і не є обов'язковим генетичним елементом бактерій. З інтегруванням профагу в бактеріальну хромосому і набуттям бактеріями лізогенних властивостей одночасно у бактерій можуть проявлятися нові властивості, привнесені профагом. Цей процес називають лізогенною конверсією. Наприклад, дифтерійна паличка є токсигенною лише тоді, коли вона лізогенна (токсигенна конверсія).

**F-плазміда, або статевий фактор** (фактор фертильності, плодовитості), має молекулярну масу близько  $60 \cdot 10^6$ , контролює синтез статевих ворсинок. Бактеріальна клітина, яка має F-плазмід, утворює кон'югативні ворсини, за допомогою яких встановлюється зв'язок між  $F^+$  (чоловічими) та  $F^-$  (жіночими) клітинами і за якими відбувається передача генів під час кон'югативного процесу (аналог статевого процесу у бактерій). При видаленні F-плазміді клітини втрачають властивості донорів генів і набувають властивостей реципієнтів — перетворення чоловічої особи на жіночу. Процес кон'югації забезпечує бактеріям можливість обміну генами, що є одним із важливих факторів отримання селективних переваг при зміні умов існування.

**Бактеріоциногенні плазміді** контролюють синтез антибіотичних речовин бактеріоцинів. Ці речовини згубно діють на бактерії того ж або близьких видів, які не мають фактора бактеріоциногенності. Бактеріоцини виявлено у багатьох бактерій — кишкових (коліцини), палички чуми (пестицини), стафілококів (стафілоцини) та ін. Якщо клітина продукує бактеріоцин, вона гине, але бактеріоцини, що утворилися, впливають на формування мікробних асоціацій. Коліцини кишкової палички, наприклад, мають антагоністичну дію щодо патогенних представників кишкової родини.

Вивчення бактеріоциногенності допомагає при типуванні бактерій: розрізняють бактеріоциногеновари (варіанти бактерій за властивістю продукувати певний варіант бактеріоцину) і бактеріоциновари (варіанти бактерій за чутливістю до різних бактеріоцинів). Це є інструментом епідеміологічного аналізу, оскільки дає можливість визначати джерела інфекції.

**R-плазміда, фактор лікарської стійкості** — визначає стійкість бактерій до одного або багатьох лікарських препаратів. Передача R-плазмід від одних бактерій до інших спричинює їх широ-

ке розповсюдження не лише серед патогенних, а й умовно-патогенних бактерій завдяки тому, що їх наявність надає селективні переваги в умовах широкого застосування антибіотиків. У грам-негативних бактерій передача R-плазмід може здійснюватися при кон'югації, у грампозитивних — частіше шляхом трансдукції (перенос за допомогою помірнього фага).

**Транспозони** — це послідовності кількох тисяч пар нуклеотидів, які несуть генетичну інформацію для транспозиції — переміщення всередині бактеріальної хромосоми або з хромосоми на плазмиди й навпаки. Транспозони не здатні до самостійної реплікації, відтворюються лише у структурі хромосоми. При включенні їх у бактеріальну ДНК вони спричинюють у ній подвоєння ділянок, при переміщенні — делеції (випадіння) та інверсії (зворотний порядок нуклеотидів частини нуклеїнової кислоти), що призводить до мутацій. Транспозони можуть містити генетичну інформацію для синтезу бактеріальних токсинів і ферментів.

**Is-послідовності** (англ. *insertion* — вставка, *sequence* — послідовність) — це фрагменти ДНК довжиною в 100 і більше пар нуклеотидів, які містять інформацію лише для транспозиції, переміщення в різні ділянки ДНК. При переміщенні Is-послідовностей змінюється функціонування хромосомних генів — вони можуть інактивуватися або ж експресуватися, в них можуть виникати мутації.

Отже, у бактерій генетичний матеріал організовано відповідно до загальнобіологічних закономірностей, але є деякі відмінності: функцію матеріальної основи спадковості деяких вірусів можуть виконувати РНК, у генетичних процесах у бактерій важливу роль можуть відігравати позахромосомні фактори — плазмиди, транспозони, Is-послідовності.

## 5. МУТАЦІЙНА Й АДАПТИВНА ФОРМИ МІНЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ \_\_\_\_\_

### Мутаційна мінливість

**Мутації** — швидкі, ненаправлені, випадкові зміни властивостей мікроорганізмів, пов'язані зі змінами в генотипі. Їх умовно поділяють на спонтанні та індуковані.

**Спонтанні мутації** відбуваються з невеликою частотою ( $10^{-4}$ – $10^{-10}$ ). Вони виникають під впливом різноманітних причин: мутагенного фону випромінювань, помилок у реплікації нуклеїнових кислот, включення в бактеріальну хромосому плазмід, транспозонів, Is-послідовностей тощо.

**Індуковані мутації** виникають під впливом мутагенних факторів (рентгенівське,  $\gamma$ -, ультрафіолетове випромінювання, дія радіоміметиків) з більшою частотою ( $10^{-4}$ – $10^{-2}$ ). Мутагени не мають специфічної дії, можуть спричинювати мутаційні зміни в різних генах із різними наслідками.

Мутації можуть бути нейтральними (не виявляються у фенотипі), умовно-летальними та летальними (з повною втратою життєздатності). Внаслідок мутацій змінюються властивості мікроорганізмів, наприклад, здатність продукувати певні ферменти, чутливість до лікарських препаратів тощо.

## **Адаптивна мінливість**

**Адаптивна мінливість (модифікаційна)** — це фенотипічні зміни ознак мікроорганізмів, які не супроводжуються змінами структури геному і незабаром втрачаються. Вони є пристосувальними у відповідь на мінливі умови навколишнього середовища і зумовлені індукцією або репресією відповідних генів.

Яскравим прикладом модифікації може служити утворення під впливом пеніциліну L-форм бактерій, здатних реверсувати у початкову форму після припинення дії пеніциліну. Модифікаційні зміни не успадковуються, тому що не пов'язані зі структурними змінами генотипу.

На розвиток генетики у нашій країні негативно вплинуло панування «школи» академіка Т. Д. Лисенка. Послідовники цього антинаукового напрямку вважали за можливе успадкування набутих ознак безвідносно до хромосомної спадковості. Відповідно й еволюційний процес можна було розглядати як процес поступових змін, пристосування до мінливих умов існування. При цьому можливість успадкування набутих ознак визнавалась бездоказово.

Наведемо один із можливих шляхів доказу ролі селекції мутантів — тест реплік (рис. 4.3). Суть його така. Роблять посів на густе живильне середовище у чашці Петрі культури бактерій, чутливої до стрептоміцину, потім піддають дії рентгенівського випромінювання та інкубують у термостаті. Виростає якась

кількість колоній. Далі за допомогою стерильного оксамитового диска пересівають колонії на поверхню живильних середовищ без стрептоміцину і зі стрептоміцином, інкубують у термостаті. На середовищі без стрептоміцину виростає така ж кількість колоній і з тим самим взаєморозміщенням, як і в першій чашці Петрі, а на середовищі зі стрептоміцином виростають колонії лише в тому випадку, якщо внаслідок мутаційних змін з'явилася хоча б одна мутантна клітина, стійка до стрептоміцину. Можна знайти аналогічну колонію на середовищі без антибіотика, пересіяти на скошений агар і одержати культуру мікроорганізму, повністю стійку до стрептоміцину.

Таким чином, без дії антибіотика, лише під впливом неадекватної причини — мутагену — можна селекціонувати лікарсько-стійку форму мікроорганізмів. У цьому разі одержана зміна успадковується, оскільки пов'язана зі зміною в генотипі.

Таким чином, на прикладі мікроорганізмів можна одержати наочну модель швидкого набуття нових спадкових властивостей за рахунок селекції мутантів за корисними ознаками, що і становить основу еволюційного процесу.

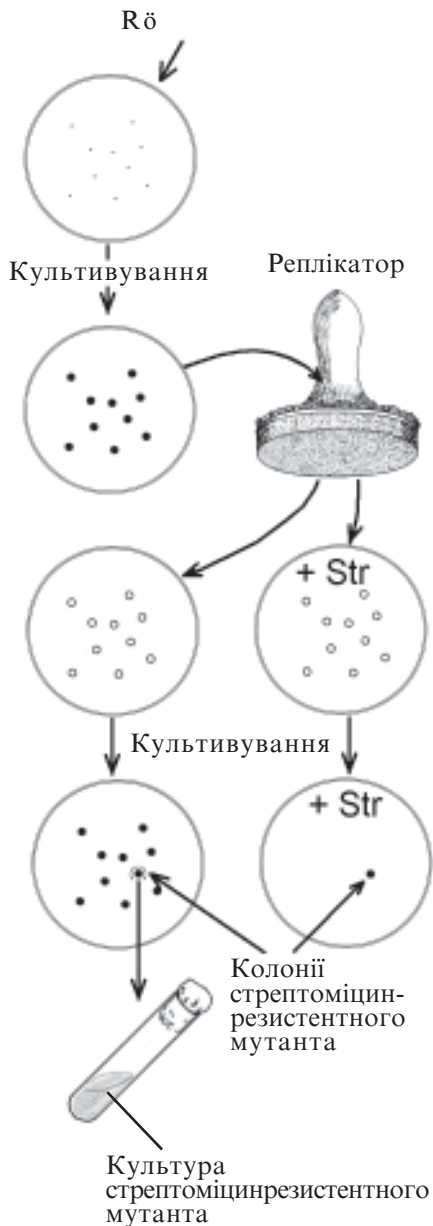


Рис. 4.3. Схема реплікаційного тесту

## 6. КОМБІНАТИВНА ФОРМА МІНЛИВОСТІ

---

На відміну від еукаріот, у яких у процесі статевого розмноження відбувається взаємний обмін фрагментами чоловічих і жіночих статевих клітин, у прокаріот немає статевого розмноження. Однак генетичний обмін з утворенням рекомбінаційних генів між мікроорганізмами є можливим і необхідним. Рекомбінація у прокаріот можлива в результаті внутрішньогеномних перебудов, а також при проникненні в клітину-реципієнт частини ДНК клітини-донора, внаслідок чого утворюється неповна зигота — мерозигота.

Комбінативна форма мінливості є геномною, вона успадковується і може відбуватися при процесах трансформації, трансдукції (а також лізогенної конверсії) і кон'югації.

**Трансформація** — перетворення одного різновиду бактерій в інший у результаті безпосередньої передачі фрагмента ДНК від клітини-донора до клітини-реципієнта. Трансформацію було відкрито Ф. Гріффітсом (1928) у дослідях зараження мишей сумішшю безкапсульного, тому авірулентного, пневмокока II типу з капсульним, вірулентним, але вбитим нагріванням пневмококом III типу. Миші гинули від пневмококової септицемії, причому із крові й органів виділялися живі капсульні пневмококи III типу. Ф. Гріффітс довів, що перетворення безкапсульного пневмокока на капсулоутворювальний відбувається під впливом якоїсь хімічної речовини із вбитих пневмококів III типу. О. Ейвері, К. Мак-Лауд і К. Мак-Карті встановили (1944), що трансформуючим агентом є ДНК. Нині доведено, що під час трансформації, яка відбувається як в експериментальних, так і в природних умовах, бактерія-реципієнт одержує невеликий фрагмент ДНК донора, який зазвичай містить один ген. Цей фрагмент включається до структури хромосоми реципієнта, привносячи нову спадкову ознаку. Процес трансформації є важливим механізмом міжгеномного обміну у бактерій, розширює адаптивні можливості мікроорганізмів.

**Трансдукція** — перенесення спадкових ознак за допомогою бактеріофага. При репродукції фага у бактеріальній клітині в момент збирання фагових часток у голівку фага може проникнути фрагмент ДНК бактерії-донора (таких фагів може бути близько 0,3 % усього потомства). При проникненні такого фага в клітину-реципієнт не відбувається лізису бактерій, бо фаг виявляєть-

ся дефектним внаслідок втрати частини свого геному, але гени донора рекомбінують із хромосоною реципієнта й останній отримує нові гени і, відповідно, нові спадкові ознаки. При трансдукції переносяться будь-які гени (наприклад, ті, що відповідають за синтез амінокислот, резистентність до антибіотиків тощо).

При трансдукції звичайно не відбувається лізогенізації, пов'язаної з вбудовою геному фага в бактеріальну хромосому, утворенням профага. Лізогенна конверсія, зумовлена профагом, також є одним із механізмів комбінативної мінливості бактерій.

**Кон'югація** — перенесення спадкових ознак з клітини-донора до клітини-реципієнта при їх безпосередньому контакті, схрещуванні (цей процес було розглянуто при характеристиці F-плазмід). Саме кон'югація, мабуть, є головним механізмом комбінативної мінливості у бактерій у природних умовах. Цей процес, зокрема, було використано як основний інструмент генетичного аналізу, за допомогою якого встановлено послідовність розміщення генів у хромосомі деяких бактерій (*E. coli*).

Отже, різноманітні молекулярно-генетичні механізми зміни генотипу мікроорганізмів (мутаційний і комбінативний) забезпечують появу генетично змінених клітин і створення гетерогенних популяцій мікроорганізмів, з яких шляхом селекціонування в мінливих умовах середовища відбувається формування нових варіантів і поступово здійснюється еволюційний процес утворення нових видів мікроорганізмів.

## 7. ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕНЕТИКИ МІКРООРГАНІЗМІВ І ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ В МЕДИЧНІЙ МІКРОБІОЛОГІЇ \_\_\_\_\_

Вчення про генетику мікроорганізмів стало основою формування молекулярної біології і молекулярної генетики, встановлення фундаментальних законів успадкування і мінливості, організації матеріальної основи спадковості.

Знання механізмів спадковості і мінливості у мікроорганізмів відіграє важливу роль у розумінні утворення нових різновидів мікроорганізмів, у тому числі й патогенних для людини, під впливом взаємодії з макроорганізмом, його імунною системою, фагами, антибіотиками й антимікробними хіміопрепаратами. Це особливо важливо для розуміння процесів зміни патогенності



мікроорганізмів, характеру взаємовідносин між збудником і організмом хазяїна, формування внутрішньолікарняних інфекцій і зміни перебігу інфекційних процесів у сучасних умовах. Важливим прикладом значення генетики мікроорганізмів є використання її законів для одержання нових вакцинних штамів, штамів-продуцентів антибіотиків, інших лікарських препаратів із мікроорганізмів.

Досягнення генетики мікроорганізмів дозволили створити новий розділ науки і практики — генну інженерію, яка займається конструюванням нових генетичних структур за рахунок штучного комбінування генів.

Загальний принцип створення нових генів із окремих генетичних елементів можна представити таким чином. ДНК, яка несе потрібний ген, і ДНК вектора-переносника (наприклад, плазміди, фаги або віруси тваринних клітин) обробляють ферментами рестриктазами, які розрізають ДНК у точно визначеній ділянці з утворенням одониткових комплементарних «липких» кінців. Потім за допомогою полінуклеотидлігази зшивають такі фрагменти в одну рекомбінативну молекулу ДНК, яка містить потрібний ген і вектор, що забезпечує реплікацію цієї молекули в клітині. Далі рекомбінантну молекулу вводять методом трансформації в клітини *E. coli*, дріжджів або в клітини тварин. При культивуванні таких клітин одержують продукцію потрібних речовин. Наприклад, за допомогою генної інженерії одержані штами *E. coli*, які продукують людський інсулін, віруси вісповакцини, що містять гени для синтезу антигенів вірусу гепатиту В, ВІЛ та ін., дріжджі, які синтезують гормони і медіатори імунної системи тощо.

Утворення генно-інженерних бактерій потребує виконання таких основних кроків (рис. 4. 4):

1. ДНК, що містить індивідуальний ген, який використовується для трансплантації, має бути виділена з організму донора або може бути синтезована з нуклеотидів у лабораторних умовах.

2. Повинна бути виділена плазмідна ДНК (екстрахромосомна циклічна ДНК), яка слугує вектором для перенесення індивідуального гена.

3. Донорську і плазмідну ДНК обробляють ферментом (рестрикційною ендонуклеазою), що розщеплює або розрізає ДНК так, щоб утворилися комплементарні розгорнуті кінці («липкі» кінці). Вони можуть з'єднуватися з іншими фрагментами ДНК, що мають такі ж комплементарні «липкі» кінці.

4. «Липкі» кінці уламка донорської ДНК сполучаються з «липкими» кінцями плазмідної ДНК, формуючи таким чином моди-



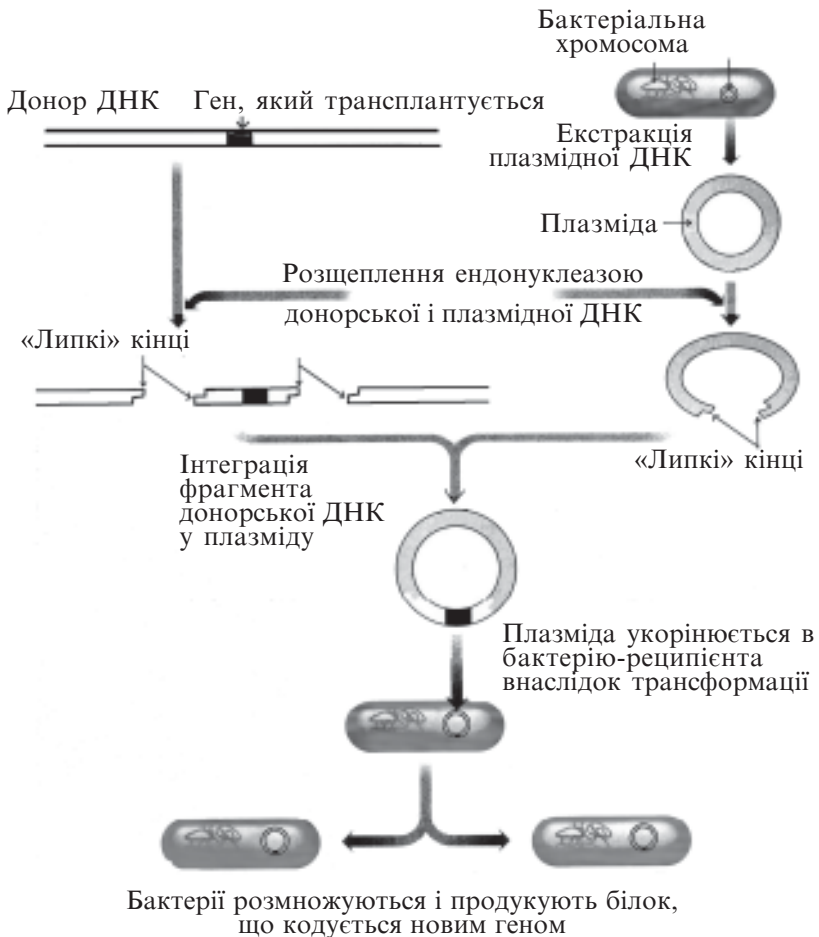


Рис. 4.4. Загальна схема отримання генно-інженерних бактерій

фіковану плазмиду з фрагментом ДНК-донора.

5. Плазмиду додають до суспензії бактерій-реципієнтів, які сприймають плазмиду в процесі трансформації. Ці бактерії, що містять плазмиду, ідентифікують та ізолюють.

6. Після цього ідентифікують колонії бактерій, що містять плазмиди, які мають ген або здатні виробляти продукт трансплантованого гена.

7. Генно-інженерні бактерії розмножують у великій кількості, виділяють з культури і очищують продукт (білок) трансплантованого гена.

## ЛЕКЦІЯ V

# УЧЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЮ

---

1. *Визначення предмета вчення про інфекцію*
2. *Поняття про збудник інфекційного захворювання*
3. *Патогенність, вірулентність*
4. *Фактори вірулентності*
5. *Динаміка інфекційного процесу*
6. *Форми інфекції. Їхня характеристика*
7. *Еволюція мікробного паразитизму.*  
*Походження патогенних мікроорганізмів*

Учення про **інфекцію** — один із найважливіших розділів не тільки медичної мікробіології, а й медицини взагалі. Лікар будь-якого фаху повинен знати основні положення і термінологію вчення про інфекцію. Оскільки інфекційні захворювання широко розповсюджені серед людей, лікарю при виконанні своїх професійних обов'язків часто доводиться зустрічатися з пацієнтами, в яких поряд з будь-яким захворюванням неінфекційної (або тієї, що вважається неінфекційною) природи наявний інфекційний процес хронічного або гострого перебігу.

Тому лікарю будь-якої спеціальності доведеться надавати медичну допомогу таким хворим. Крім того, чимало неінфекційних хвороб нині розглядається як захворювання, в етіології і патогенезі яких визнається участь мікроорганізмів (наприклад, виразкова хвороба). Лікарю будь-якої спеціальності доводиться боротися з внутрішньолікарняними або госпітальними інфекціями, які є все більшою проблемою сучасної охорони здоров'я в усіх країнах. Медичні працівники є групою ризику за такими інфекційними захворюваннями, як гепатит В, СНІД тощо.

Отже, лікар будь-якого фаху має бути добре обізнаним у питаннях інфектології. Здобути такі знання можна на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології.

# 1. ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДМЕТА ВЧЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЮ

---

Учення про інфекцію — предмет вивчення особливої науки **інфектології**. На жаль, основоположне поняття інфектології — поняття про інфекцію — є найбільш дискусійним питанням цього учення. Існує велика кількість різних визначень терміна «інфекція», але всі вони викликають певні заперечення.

Підручник К. Д. П'яткіна та Ю. С. Кривошеїна «Мікробіологія з вірусологією та імунологією» (1992) дає таке визначення: «Під терміном «інфекція» (лат. *infectio* — зараження) розуміють сукупність біологічних процесів, що відбуваються в макроорганізмі при проникненні в нього патогенних або умовно-патогенних агентів, незалежно від того, спричинить це розвиток явного або прихованого патологічного процесу чи призведе тільки до тимчасового носійства або тривалого персистування збудника». Це достатньо повно охоплює поняття інфекції, але, на нашу думку, є надто докладним. Крім того, терміни «біологічні процеси», «патологічний процес» недостатньо визначені.

Підручник В. Д. Тимакова, В. С. Левашова, Л. Б. Борисова «Мікробіологія» (1983) наводить ще докладніше визначення: «Інфекція, або інфекційний процес — це сукупність фізіологічних і патологічних процесів, що виникають і розвиваються в організмі при проникненні в нього патогенних мікробів, котрі спричиняють порушення сталості його внутрішнього середовища і фізіологічних функцій».

Підручник «Медицинская микробиология, вирусология, иммунология» під ред. Л. Б. Борисова та А. М. Смирнової (1994) наводить аналогічне визначення, але словосполучення «сукупність фізіологічних і патологічних» доповнюється словами «адаптаційних і репараційних». Така деталізація навряд чи додає точності, а включення у визначення інфекції поняття «порушення сталості його внутрішнього середовища і фізіологічних функцій» взагалі робить визначення неясним. Існують форми інфекції, які зовнішньо ніяк не виявляються протягом тривалого часу. Про яке ж порушення сталості внутрішнього середовища може йти мова у таких випадках?

У наведених визначеннях не проводиться різниця між інфекцією та інфекційним процесом, з чим цілком можна погодитися, оскільки розділення цих понять не є принциповим і лише ускладнює розуміння вчення про інфекцію.

Узагальнюючи думку різних авторів з цього питання, дамо простіше, але від того не менш точне і повне визначення поняття інфекції.

**Інфекція** — проникнення і розмноження патогенного мікроорганізму в сприйнятливому макроорганізмі.

Поняття **інфекційний процес** можна ототожнювати з поняттям інфекції або розуміти під ним просто процес укорінення і розмноження патогенного мікроорганізму в сприйнятливому макроорганізмі.

У такому визначенні, по-перше, підкреслюється, що немає інфекції без **проникнення** (укорінення, рос. *внедрение*). Розмноження непатогенного мікроорганізму (наприклад, представника нормальної мікрофлори) не є інфекцією, бо при цьому мікроорганізм не укорінюється в тканини макроорганізму, розмноження мікроба відбувається в природному біотопі в контрольованих умовах без порушення природних бар'єрів макроорганізму.

Але не існує інфекцій й без **розмноження** мікроорганізму, отже, якщо мікроорганізм після потрапляння в макроорганізм буде одразу знищено, то інфекція не розвивається, як не розвивається вона при потрапленні в організм людини з їжею і повітрям значної кількості мікроорганізмів. Не розвивається інфекція і після потрапляння патогенного мікроорганізму в імунний, тобто несприйнятливий організм, оскільки він не зможе укорінитися і розмножитися, гинучи під дією захисних механізмів імунного організму. Немає інфекції і при потрапленні мікроорганізму, патогенного для певного виду, в макроорганізм несприйнятливого виду.

Ось чому не можна говорити лише про потрапляння патогенного мікроорганізму в макроорганізм, як дехто вважає, без підкреслювання процесу проникнення. Потрапляння не можна ототожнювати з проникненням. Якщо ж йдеться про проникнення, заглиблення патогенного мікроорганізму в сприйнятливий макроорганізм, вказують на обов'язковість проникнення і конкретні взаємовідносини мікроорганізму з певним макроорганізмом. Мається на увазі, що мікроорганізм, патогенний для даного макроорганізму, є таким не лише щодо біологічного виду обох учасників інфекційного процесу, а даний мікроорганізм є патогенним для даного макроорганізму і укорінюється в його тканини, навіть якщо він вважається непатогенним. Це, наприклад,

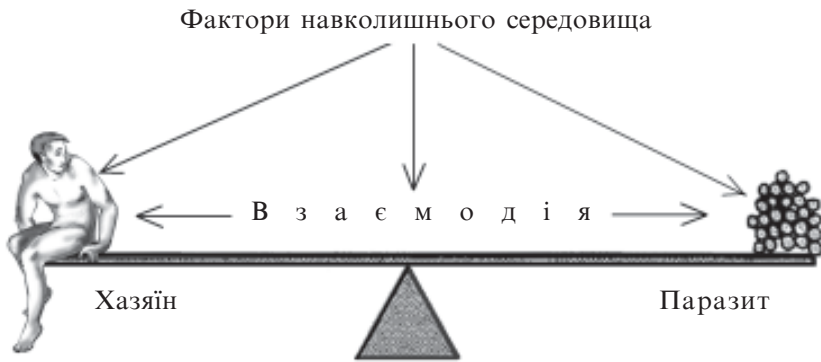


Рис. 5.1. Фактори інфекційного процесу

може бути при імунодефіциті, коли інфекційний процес часто спричинюється мікроорганізмами, непатогенними для людей з нормальною функцією імунної системи.

Лікарі нерідко вживають термін інфекція для позначення інфекційного агента, мікроорганізму: «...в рану була внесена інфекція». Це неправомірне звуження широкого поняття інфекція, що включає взаємодію трьох факторів, лише одним з яких є мікроорганізм — збудник.

За П'яткіним, **інфекція (інфекційний процес)** — це еволюційно утворена форма взаємодії патогенного мікроорганізму зі сприйнятливим макроорганізмом в певних умовах зовнішнього та соціального середовища, крайнім ступенем якої є інфекційна хвороба.

Лише одночасна участь усіх трьох зазначених факторів (мікроорганізм, макроорганізм, умови зовнішнього і соціального середовища) забезпечує розвиток інфекційного процесу (рис. 5.1).

**Інфекційне захворювання (інфекційна хвороба)** — крайній ступінь прояву інфекційного процесу, що характеризується, на відміну від неінфекційних захворювань, такими ознаками: спричинюється **живим мікроорганізмом** — збудником, **заразне**, тобто здатне передаватися від хворих до здорових, має прихований, **інкубаційний період** і призводить до **імунологічних змін в організмі**, розвитку імунітету та алергії.

Процеси, спричинені найпростішими та гельмінтами, називають не інфекціями, а **інвазіями**.

## 2. ПОНЯТТЯ ПРО ЗБУДНИК ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ \_\_\_\_\_

**Збудник інфекційного захворювання — мікроорганізм, який спричинює це захворювання.**

Поняття збудника розглядають у зв'язку з етіологією (причиною) інфекційного захворювання (наприклад, збудником черевного тифу є *Salmonella typhi*).

Учення про збудників інфекційних хвороб почало розвиватися після робіт Л. Пастера в ХІХ ст. У той час набула популярності тріада Генле — Коха, згідно з якою мікроорганізм може визнаватися збудником інфекційного захворювання у таких випадках:

1. Виявляється в усіх випадках цього захворювання і не зустрічається у здорових людей.
2. Його виділено у чистій культурі з організму хворого.
3. Чиста культура цього мікроорганізму спричинює у піддатливих тварин захворювання, схоже з хворобою людини.

Свого часу ця тріада відіграла важливу роль у розвитку мікробіології і вчення про інфекційні захворювання, але сьогодні жоден із постулатів тріади не може вважатися абсолютно необхідним для визнання етіологічної причетності мікроорганізму. Так, існує «здорове» мікробоносійство, не всі збудники виділено в чистій культурі, не для кожного мікроорганізму-збудника знайдено сприйнятливую тварину.

Діагностуючи інфекційне захворювання, слід прагнути визначити збудника захворювання у конкретного хворого.

У такому випадку **збудник — це мікроорганізм, який спричинив захворювання у цього хворого.**

Збудник — це не просто патогенний мікроорганізм, виявлений в організмі, а мікроорганізм, який спричинив захворювання, а це не завжди одне й те саме. При захворюванні, спричиненому одним збудником, може виявлятися «здорове» носійство патогенного мікроорганізму іншого виду. Наприклад, здоровий носій патогенного стафілокока може захворіти не на стафілококову, а крупозну пневмонію, яка спричинюється пневмококом. У цьому випадку виділення з мокротиння чистої культури стафілокока і визнання його збудником пневмонії може призвести до помилкового призначення антибактеріальної терапії без урахування справжнього збудника, зокрема його чутливості до лікарських препаратів.

В першу чергу збудниками хвороб є патогенні мікроорганізми.

**Патогенні мікроорганізми** — це мікроорганізми, здатні спричинювати інфекційний процес.

Частина патогенних мікроорганізмів спричинює інфекційні, заразні хвороби, решта — захворювання, що не вважаються інфекційними.

**Умовно-патогенні мікроорганізми** — мікроорганізми, здатні спричинювати захворювання лише за певних умов. Вони найчастіше є природними мешканцями організму людини і спричинюють захворювання при різкому зниженні загальної та місцевої несприйнятливості організму.

**Непатогенні (апатогенні) мікроорганізми** — сапрофітні мікроорганізми, як правило, не здатні спричинювати захворювання.

Сьогодні уявлення про належність мікроорганізмів до певних груп змінюється. Нерідкі випадки, коли мікроорганізми, які вважалися раніше апатогенними, спричинюють захворювання.

### 3. ПАТОГЕННІСТЬ, ВІРУЛЕНТНІСТЬ \_\_\_\_\_

**Патогенність** — потенційна здатність певних мікроорганізмів спричинювати інфекційний процес.

Патогенність — **генотипова** ознака, обумовлена відповідним набором генів. Система генів контролює синтез мікроорганізмом біологічно активних речовин, які зумовлюють прояв патогенних властивостей у сприйнятливому організмі. Патогенність характеризується специфічністю, тобто здатністю спричинювати типові для цього виду мікроорганізмів патологічні зміни в організмі та їх прояви при природних способах зараження. Цим визначається клінічна картина інфекційних захворювань, яка дозволяє лікарю ставити попередній діагноз на основі характерних клінічних симптомів хвороби.

**Вірулентність** — кількісна міра патогенності певного штаму мікроорганізму. Це — **фенотипічний** прояв патогенного генотипу. Вірулентність обумовлена ступенем утворення факторів, що зумовлюють участь патогенного мікроорганізму в інфекційному процесі.

Для характеристики вірулентних властивостей мікроорганізмів використовують умовні одиниці вірулентності: D<sub>lm</sub>, D<sub>cl</sub>, L<sub>d50</sub>.

**D<sub>lm</sub>** (Dosis letalis minima) — мінімальна смертельна доза, яка

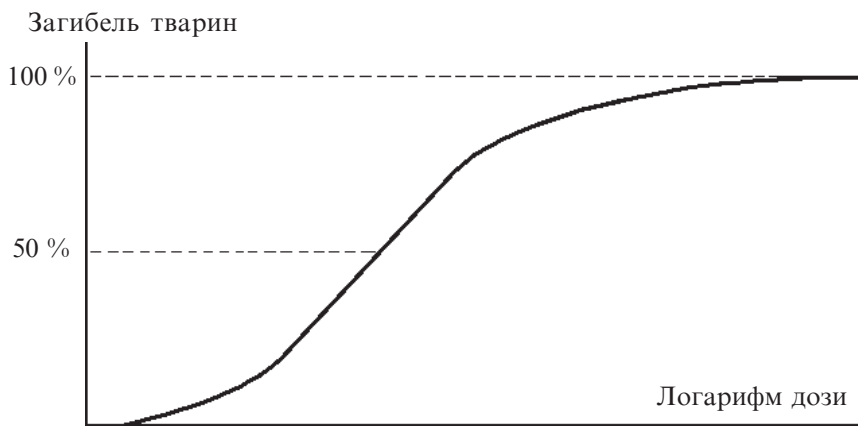


Рис. 5.2. Графік залежності процента загибелі тварин від логарифма дози мікроорганізмів

спричинює загибель близько 80 % піддослідних тварин.

**DCI** (*Dosis certa letalis*) — загибель 100 % заражених тварин. Це найменш точна одиниця вірулентності.

**LD<sub>50</sub>** — доза, що спричинює загибель 50 % заражених тварин. Є найточнішою, оскільки на графіку залежності процента загибелі тварин від логарифма дози в зоні 50 % загибелі відмічається пряма пропорційна залежність. Це дозволяє математично точно розрахувати LD<sub>50</sub> за результатами експерименту (рис. 5.2). LD<sub>50</sub> застосовують також у фармакології і токсикології для оцінки токсичності лікарських препаратів та інших речовин.

Вірулентність може широко варіювати у різних штамів одного виду мікроорганізмів, що обумовлено різним ступенем утворення факторів вірулентності.

#### 4. ФАКТОРИ ВІРУЛЕНТНОСТІ

Щоб мікроорганізм став учасником інфекційного процесу, йому необхідно після попадання в макроорганізм пройти такі етапи:

— прикріпитися до епітелію вхідних воріт, тобто мати **адгезивність** (лат. *adhaesio* — прилипаю);

— проникнути (пенетрувати) у тканини організму — мати **інвазивність** (лат. *invasio* — вторгнення);



— розмножитися і поширитися в організмі, долаючи опір його захисних сил, бути **агресивним** (лат. *aggressio* — напад);

— спричинити ушкодження організму, щоб забезпечити можливість свого розмноження в ньому, тобто бути **токсичним**.

Отже, факторами вірулентності є адгезивність, інвазивність, агресивність і токсичність.

Інколи говорять ще про **колонізацію** (здатність розмножуватися на поверхні епітелію). Очевидно, немає необхідності виділяти ще й такий фактор вірулентності, оскільки розмноження збудника не завжди відбувається на епітелії вхідних воріт (малярія), а розмноження патогенного мікроорганізму в організмі хазяїна — це вже і є інфекція. Можливість розмноження збудника забезпечується комплексом факторів вірулентності. Отже, колонізація — це поширення збудника в організмі, стадія інфекційного процесу, що відбувається після укорінення, а не фактор вірулентності мікроорганізму.

**Адгезивність** (прилипливість) забезпечується не стільки фізико-хімічними процесами фіксації за рахунок гідрофільно-гідрофобних взаємодій поверхонь мікроорганізмів і клітин макроорганізму, скільки специфічною взаємодією спеціальних угруповань на їх поверхні. У мікроорганізмі ці реагуючі угруповання називають **адгезинами**, у клітин макроорганізму — **рецепторами**. Між ними відбувається комплементарна взаємодія, яка забезпечує специфічність адгезії. Тому спостерігається тропізм певних видів збудників до певних тканин макроорганізму.

Адгезини грамнегативних бактерій — це білки, зв'язані з ворсинами (пілями) на поверхні бактеріальних клітин. У грампозитивних бактерій адгезини представлені комплексами білків і ліпотьохєвих кислот у клітинній стінці (розбіжності між грампозитивними і грамнегативними бактеріями проявляються у багатьох суттєвих біологічних властивостях, у тому числі в структурі рецепторів).

Рецептори клітин поділяють таким чином: 1) **нативні** (завжди містяться на поверхні епітеліальних клітин і взаємодіють з адгезинами бактерій); 2) **індуковані** (виникають внаслідок репродукції вірусу в клітинах, в результаті чого, наприклад, при грипі на поверхні інфікованих клітин з'являється вірусний гемаглютинін, який служить рецептором для стафілокока й інших бактерій дихальних шляхів); 3) **набуті** (з'являються іноді і складаються з імуноглобулінів та інших білків, які утворюють своєрідні «містки» між адгезинами бактерій і клітинами макроорганізму).

Саме етап адгезії є початковим при будь-якому інфекційному процесі, що визначає результат взаємодії збудника з організмом. Щоб запобігти розвитку інфекційного процесу, прагнуть блокувати вірулентні властивості збудника саме на цьому етапі.

Мікроб-збудник, що прикріпився, далі повинен укорінитися в організмі, тобто проникнути (пенетрувати) крізь слизові та сполучно-тканинні бар'єри у підлягаючі тканини.

Інвазивність збудника забезпечується продукцією ферментів, які руйнують тканини. З курсу гістології відомо, що сполучна тканина складається з клітин, волокон і міжклітинної речовини. Багато патогенних мікроорганізмів продукує протеази, що розщеплюють міжклітинні зв'язки, нуклеази, які ушкоджують ядра клітин, лецитиназу, що діє на оболонки клітин. Продукція нейрамінідази дозволяє багатьом бактеріям проникати всередину клітин. Багато патогенних бактерій утворюють колагеназу та еластазу, які розщеплюють волокна сполучної тканини. Продукція гіалуронідази, яка розщеплює гіалуронову кислоту основної речовини сполучної тканини, підвищує проникність тканин організму для збудника. Інвазивність є одним із проявів агресивності мікроорганізму.

**Агресивність** збудника забезпечує йому здатність долати захисні бар'єри організму, передусім — фагоциткування нейтрофілами та макрофагами. До таких факторів належить утворення капсули, полісахаридні й протеїнові компоненти якої роблять мікроорганізм резистентним до фагоцитозу і дії комплементу. У клітинній стінці можуть міститися речовини, які перешкоджають фагоцитозу, — протеїн А стафілокока, протеїн М стрептокока, ліпополісахариди ентеробактерій. Наприклад, протеїн А стафілокока зв'яже неспецифічно антитіла (імуноглобуліни), що робить їх нездатними активувати фагоцитоз.

Раніше вважали, що деякі мікроорганізми продукують спеціальні речовини агресини (речовини Байля), які пригнічують фагоцитоз, не маючи самостійної токсичності. Мабуть, йдеться про комплекс бактеріальних екзопродуктів з антифагоцитарною дією.

При проникненні мікроорганізмів крізь поверхню ран важливу роль відіграє виникнення запальної реакції макроорганізму з виділенням фіброзної плівки, яка перешкоджає укоріненню збудника. Багато бактерій продукують фібринолізин, який розщеплює цю плівку. З іншого боку, продукування стафілококом плазмокоагулази спричинює швидке утворення фібринозної капсу-

ли навколо мікроорганізмів, що забезпечує їм захист від фагоцитозу і гуморальних факторів резистентності макроорганізму, доки мікроби, що розмножилися, за допомогою фібринолізину не розщеплять фібринозну плівку і не вийдуть у тканини.

Токсичність мікроорганізмів-збудників обумовлюється утворенням отруйних речовин — токсинів. Сьогодні розроблена класифікація бактеріальних токсинів на групи за механізмом їхньої дії і міцністю зв'язку з бактеріальною клітиною. Відповідно токсини (екзотоксини) поділяють на цитотоксини, мембранотоксини, функціональні блокатори, а також ексфоліатини та еритрогеніни. Більш докладно токсини буде розглянуто в курсі спеціальної медичної мікробіології. Для розуміння загальних особливостей токсичної дії бактеріальних продуктів, вивчення загальних питань інфекції та імунітету достатньо обмежитись традиційним поділом токсинів на екзо- та ендотоксини.

В табл. 5.1. наведені основні ознаки екзо- та ендотоксинів.

**Екзотоксини** — токсини білкової природи, які досить легко дифундують із бактеріальної клітини, накопичуються у культуральному середовищі й надходять у тканини і рідини макроорганізму.

Таблиця 5.1. Порівняльна характеристика бактеріальних токсинів

Екзотоксини	Ендотоксини
Білки, деякі мають властивості ферментів, отримані в кристалічному стані	Глюцидо-ліпідно-протеїнові комплекси
Продукуються бактеріями назовні	Міцно зв'язані з тілом бактерій і виділяються при їх розпаді
Високотоксичні, характеризуються вибірковістю дії	Менш токсичні, токсична дія різних ендотоксинів практично не розрізняється
Термолабільні	Термостабільні
Переходять в анатоксини під дією формаліну	Під дією формаліну в анатоксини не переходять
Повністю нейтралізуються антитілами-антитоксинами	Нейтралізація антитілами неповна

**Ендотоксини** міцно пов'язані з бактеріальною клітиною, можуть виділятися лише при її розпаді.

**Токсигенні бактерії** — бактерії, які продукують екзотоксини. Ендотоксичність властива всім патогенним бактеріям. Токсигенними бактеріями є палички дифтерії, клостридії правця, ботулізму, анаеробної інфекції, стафілокок, холерний вібріон тощо.

## 5. ДИНАМІКА ІНФЕКЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ

---

У розвитку інфекційного процесу розрізняють 4 періоди.

**Інкубаційний період** (лат. *incubo* — перебуваю в спокої) — час від проникнення збудника до перших клінічних проявів захворювання. Тривалість цього періоду залежить, у першу чергу, від біологічного виду збудника. Наприклад, при грипі інкубаційний період короткий — від 12 до 72 год, при лепрі — може тривати кілька років. Тривалість інкубаційного періоду залежить від вірулентності збудника, кількості збудника, що проник у організм, вхідних воріт, стану макроорганізму. Здебільшого при інфекційних захворюваннях інкубаційний період триває 2 тиж.

**Продромальний період** (грец. *prodromos* — предтеча) — період передвісників захворювання, коли виникають перші, інколи невиразні симптоми хвороби. Лише при деяких захворюваннях (наприклад, кір) у продромі наявні характерні ознаки.

**Розпал хвороби** — період основних клінічних проявів захворювання.

**Кінець хвороби** — період закінчення інфекційного процесу. Кінці можуть бути різними: реконвалесценція (одужання), летальний кінець (смерть), хронізація процесу (перехід у хронічне захворювання), перехід у здорове мікробносієство (збереження і виділення збудника з організму за відсутності клінічних проявів захворювання).

Збудник проникає в сприйнятливий макроорганізм через **вхідні ворота**. Ними можуть бути ушкоджена шкіра, слизові оболонки дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, плацента. Далі він поширюється в макроорганізмі різними шляхами: **гематогенним** (з кров'ю), **лімфогенним** (через лімфатичну систему), **нейрогенним** (через периневральні піхви), **фізіологічними шляхами** (за ходом травного, дихального тракту тощо), а також проникаючи в підлягаючі тканини.

У разі поширення мікроорганізму через кров виникають стани, які називають бактеріємією (мікробемією), септицемією і септикопемією.

**Бактеріємія** — циркуляція бактерій у крові без їх розмноження. Збудник прямує до місця своєї кінцевої локалізації в органах і тканинах. При **септицемії** відбувається розмноження мікроорганізмів у крові, при **септикопемії** одночасно з розмноженням мікробів наявні метастази гнійних осередків у тканинах організму.

Також розрізняють стан **сепсису** — перебування мікробів у крові на фоні різкого зниження захисних сил організму. При сепсисі специфічність збудника відходить на задній план, клінічна картина при різній етіології сепсису практично однакова. Терміни «сепсис» і «септицемія» позначають один стан, але термін «сепсис» має більш клінічний, а «септицемія» — більш патогенетичний характер.

**Виділення збудника** з організму може відбуватися з калом, сечею, мокротинням, гнійними виділеннями протягом інкубаційного періоду, продрому, розпалу і реконвалесценції, що забезпечує тривалий період заразливості інфекційного хворого.

## 6. ФОРМИ ІНФЕКЦІЇ. ЇХНЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

---

Інфекція може виявлятися в різних формах. Класифікація форм інфекції складна і визначена недостатньо. Спрощена класифікація форм інфекції наведена в табл. 5.2.

Інфекції розподіляють за біологічним видом збудника, оскільки це накладає відбиток на патогенез, клініку, діагностику, лікування й профілактику інфекційного захворювання. Наприклад, при лікуванні бактеріальних інфекцій широко застосовують антибіотики, які при вірусних захворюваннях не є ефективними.

При **екзогенній інфекції** завжди існує джерело інфекції, яке необхідно знайти і знешкодити здійсненням протиепідемічних заходів.

**Ендогенна інфекція** розвивається внаслідок зараження мікроорганізмами, які перебували в організмі до захворювання. Звичайно, і в останньому випадку мікроорганізм потрапив колись в організм людини ззовні, але відшукувати джерело інфекції на

Таблиця 5.2. **Форми інфекції**

Ознака	Форми інфекції
Природа збудника	Бактеріальна, вірусна, грибова, протозойна
Походження	Екзогенна, ендогенна, автоінфекція
Локалізація збудника в організмі хазяїна	Місцева (вогнищева), загальна (генералізована): бактеріємія, септицемія (сепсис), септикопіємія, токсико-септичний шок, вірусемія
Кількість видів збудника	Моноінфекція, змішана інфекція, вторинна інфекція
Повторні захворювання	Реінфекція, суперінфекція, рецидив
Клінічні прояви	Гостра, хронічна, мікробоносійство, маніфестна, безсимптомна
Основне джерело інфекції: людина тварина зовнішнє середовище	Антропонози Зоонози Сапронози

момент захворювання неможливо і недоцільно. Ендогенну інфекцію можуть спричинювати умовно-патогенні мікроорганізми нормальної мікрофлори при імунodefіциті, але вона може бути спричинена і безумовно патогенним мікроорганізмом, який перебуває в організмі при мікробоносійстві (наприклад, рецидиви герпесу, бешихи тощо).

Деякі автори не розрізняють поняття ендогенної інфекції і **автоінфекції**, вважаючи їх синонімами. Але тут є деяка відмінність: автоінфекція — це різновид ендогенної інфекції, при якій відбувається самозараження шляхом переносу збудника з одного місця локалізації в інше.

**Вогнищева інфекція** характеризується локалізацією патологічних змін у місцевому осередку без поширення в організмі (фурункул). При **загальній, генералізованій інфекції** збудник поширюється в організмі з розвитком мікробемії. Вище було зазначено форми інфекції, пов'язані з наявністю збудника в крові. Слід додати, що при масивному надходженні в кров мікроорганізмів,

продуктів їх розпаду і токсинів розвивається бактеріальний **токсико-септичний шок**.

**Моноінфекція** — інфекція, спричинена одним видом збудника, **змішана (асоційована) інфекція** — кількома видами (наприклад, анаеробна інфекція ран спричинюється найчастіше асоціацією *Cl. perfringens*, *Cl. novyi*, *Cl. septicum* з поєднанням умовно-патогенних і апатогенних мікробів-асоціантів). Змішані інфекції (міксти) перебігають тяжче, їх складніше лікувати, ніж моноінфекції.

**Вторинні інфекції** — ті, що приєднуються до основного захворювання, яке створює умови для розвитку вторинної інфекції. У цьому разі не можна говорити про змішану інфекцію, тому що остання розвивається при одночасному інфікуванні, а вторинна інфекція **зумовлена** основним захворюванням. Класичним прикладом є грип, при якому спостерігається «двогорба пропасниця»: спочатку клінічні прояви і висока температура зумовлені вірусним ураженням, до третього дня температура знижується. Потім, внаслідок місцевого і загального ослаблення резистентності організму, приєднується вторинна бактеріальна інфекція за рахунок активації умовно-патогенної мікрофлори дихальних шляхів. Це призводить до повторного підвищення температури з розвитком катаральних симптомів.

**Реінфекція** — повторне захворювання після клінічного одужання, спричинене тим самим видом збудника. Реінфекція можлива, якщо перенесена хвороба не залишає після себе напруженого імунітету (наприклад, повторне захворювання на гонорею, яка практично не спричинює розвитку постінфекційної несприйнятливості).

**Суперінфекція** виникає при інфікуванні хворого збудником того ж самого виду (іншого серовару або більш вірулентним) при незавершеному першому захворюванні. Це особливо важливо для тих, хто одужує, бо вони можуть інфікуватися від інших хворих у палаті (наприклад, при скарлатині).

**Рецидив** — повернення захворювання без повторного зараження, за рахунок мікроорганізмів, що залишилися після перенесеного захворювання. Класичний приклад — рецидивні форми висипного тифу (хвороба Брилля), що розвивається через кілька років після одужання.

**Гострі і хронічні інфекції** характеризуються різною вираженістю симптомів і тривалістю захворювання (клінічна характеристика хвороби). При хронічній інфекції спостерігається **персистенція**, тобто тривале перебування збудника в макроорганізмі.

**Безсимптомна, або інапаратна** інфекція характеризується відсутністю клінічних проявів, але збудник не лише перебуває в організмі, а й розмножується і поширюється в організмі. Інапаратні форми інфекції виявляються при обстеженні контактних осіб. Така форма інфекції може закінчитися одужанням або переходом у маніфестну гостру чи хронічну інфекцію.

**Мікробоносійство** (здорове) — перебування збудника в організмі з його розмноженням і виділенням у навколишнє середовище без клінічних проявів захворювання. Воно може бути у таких випадках: а) при безсимптомній інфекції; б) після клінічного одужання, коли людина клінічно здорова, але ще виділяє збудника; в) наприкінці інкубаційного періоду деяких захворювань, коли людина ще клінічно здорова, але вже є джерелом інфекції.

Суттєвою є класифікація інфекцій залежно від їхнього джерела. **Джерело інфекції** — об'єкт, з якого збудник надходить в організм людини. Існують три можливих джерела інфекції, відповідно до яких розрізняють її форми.

**Антропонози** — захворювання, при яких основним джерелом інфекції є людина (хвора і мікробоносій). Прикладами може бути черевний тиф, дизентерія тощо.

**Зоонози** — захворювання, при яких основним джерелом інфекції є тварина (хвора і мікробоносій), а передача інфекції від людини до людини хоч і можлива, але може не відігравати суттєвої епідеміологічної ролі. Приклади — бруцельоз, туляремія, сибірка тощо.

**Сапронози** — захворювання, при яких джерелом інфекції є об'єкти зовнішнього середовища. Слід відрізнити сапронози від інфекцій, при яких об'єкти зовнішнього середовища є факторами передачі інфекції. Наприклад, при дизентерії факторами передачі можуть бути вода, овочі, фрукти тощо, але джерелом інфекції є лише людина. З організму хворого або носія збудник дизентерії надходить у навколишнє середовище, але в ньому не розмножується. Лише потрапивши до організму людини, він може продовжувати своє існування.

Прикладом сапронозної інфекції є хвороба легіонерів, при якій збудник може розмножуватися у воді (кондиціонер, душ), ґрунті, а шлях передачі інфекції від хворого до здорових не встановлено. Очевидно, надалі виявлятиметься сапронозний характер все більшої кількості інфекційних захворювань. Наприклад, виявлена можливість розмноження в зовнішньому середовищі збудника холери.



Розглянемо деякі епідеміологічні поняття, які докладно вивчатимуться в курсі епідеміології.

**Епідемічний процес** — розповсюдження інфекційних захворювань серед населення.

**Епідемічний ланцюг**, що забезпечує цей процес, складається з трьох факторів: **джерело** і **резервуар** інфекції, **механізм передачі** й **сприйнятливє населення**.

**Джерело інфекції** — об'єкт, із якого збудник надходить в організм людини. **Резервуар інфекції** — місце зберігання і розмноження збудника не лише під час епідемії, але й у міжепідемічний період. Резервуаром інфекції для антропонозів є лише людина, для зоонозів — переважно тварина, для сапронозів — зовнішнє середовище.

Механізм передачі включає його шляхи і фактори. За пропозицією акад. Л. В. Громашевського, інфекційні захворювання класифікують за основними шляхами передачі таким чином:

- кишкові інфекції (фекально-оральний шлях передачі);
- інфекції дихальних шляхів (повітряно-крапельний);
- кров'яні інфекції (трансмісійний);
- інфекції шкіри (контактний);
- інфекції з різними (багатьма) шляхами передачі.

У кожній із зазначених груп розрізняють також антропонози, зоонози й сапронози.

До **карантинних (особливо небезпечних інфекцій)**, на які поширюються міжнародні медико-санітарні правила) належать нині натуральна віспа (захворювання повністю ліквідоване), чума, холера і жовта пропасниця.

**Факторами передачі** можуть бути вода, їжа, повітря, ґрунт, брудні руки, предмети вжитку. При трансмісійних інфекціях фактором передачі є кровососні комахи-переносники.

За характером поширення інфекційні хвороби можуть бути такими: 1) **спорадичні** (окремі випадки захворювання, що спостерігаються в місцевості); 2) **епідемії** (значне перевищення спорадичної захворюваності, яке звичайно спостерігалось в цій місцевості); 3) **пандемії** — епідемія, що поширюється на значні території, кілька країн і навіть континентів; 4) **ендемії** — захворювання, характерні для певної території, де кліматичні, екологічні та соціальні умови забезпечують підтримання захворюваності.

**Летальність** — відсоток померлих від загальної кількості осіб, що захворіли на цю інфекційну хворобу (показник тяжкості

наслідків захворювання), **смертність** — кількість померлих на 100 000 населення (вказує не лише на тяжкість хвороби, а й на її поширеність).

## 7. ЕВОЛЮЦІЯ МІКРОБНОГО ПАРАЗИТИЗМУ. ПОХОДЖЕННЯ ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ \_\_\_\_\_

Інфекція являє собою єдність і боротьбу двох протилежних основ — хазяїна й паразита, макро- і мікроорганізму. При цьому йдеться про **симбіоз** — співіснування.

**Мутуалізм** — форма симбіозу, при якому симбіонти отримують взаємну користь. Наприклад, бульбочкові бактерії у корінні бобових рослин знаходять захист та їжу, віддаючи рослинам азотисті сполуки, які вони засвоюють, зв'язуючи газоподібний азот.

**Коменсалізм** — форма нейтрального симбіозу, коли симбіонти не завдають один одному ані шкоди, ані користі. Наприклад, кишкова паличка є коменсалом кишечника людини. Мабуть, байдужість симбіонтів є лише відносною, тому що завжди можна знайти взаємну вигоду від співіснування коменсалів. Так, кишкова паличка, знаходячи їжу, оптимальну постійну температуру і захист в організмі людини, дає йому натомість користь: синтезує вітаміни групи В і К, бере участь у травленні, забезпечує моторику кишечника, тренує імунну систему організму, чинить антагоністичну дію щодо патогенних мікроорганізмів.

**Паразитизм** — симбіоз, при якому один організм (паразит) живе за рахунок іншого (хазяїна) і завдає йому шкоди. Патогенні мікроорганізми є паразитами. Така форма симбіозу, із завданням шкоди хазяїну, біологічно необхідна для забезпечення життєдіяльності патогенних мікроорганізмів, які не можуть існувати інакше, ніж паразитуючи у макроорганізмі.

Припускають, що вільно існуючі мікроорганізми (сапрофіти) виникли понад 3 млрд років тому. З появою еукаріот сапрофіти розширили свої екологічні можливості за рахунок симбіозу з ними спочатку на рівні коменсалізму і факультативного паразитизму, а потім деякі з них набули все більшої залежності від організму хазяїна. При цьому відбувалось все більше пристосування до паразитичної форми існування з втратою можливості самостійної сапрофітної форми життя, йшла регресивна еволюція з відбо-

ром найбільш пристосованих до паразитизму особин. З'явилися не лише облигатні паразити, але й спочатку факультативні внутрішньоклітинні паразити (гонокок, менінгокок, збудники дизентерії та ін.), а на пізніших етапах еволюції — й облигатні (обов'язкові) внутрішньоклітинні паразити — хламідії, рикетсії, патогенні найпростіші, які втратили здатність розмножуватися поза живим організмом через втрату генів, що контролюють важливі процеси обміну. Наприклад, хламідії (збудники орнітозу, трахоми, урогенітального хламідіозу) повністю втратили здатність самостійно синтезувати АТФ.

З еволюційним удосконаленням паразитизму відбувалось удосконалення факторів вірулентності, що дають можливість паразитуючим мікробам укорінюватися, поширюватися, протистояти захисним силам хазяїна.

Симбіоз людини з патогенними мікроорганізмами є біологічно необхідним. Для мікроорганізмів він є єдиною формою збереження виду. Захворювання мікробної етіології для людини — один із важливих факторів природного відбору, що відіграє важливу роль в її біологічному і соціальному існуванні.

## ЛЕКЦІЯ VI

# ВИДИ ТА ФОРМИ ІМУНІТЕТУ. ІМУННА СИСТЕМА ОРГАНІЗМУ. ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ ТА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ

---

- 1. Визначення основних понять імунології*
- 2. Історичний нарис розвитку імунології*
- 3. Імунна система організму*
- 4. Види імунітету*
- 5. Поняття про клітинні, гуморальні та функціональні механізми захисту як єдину систему несприйнятливості*
- 6. Неспецифічні фактори захисту та імунна реактивність*

Імунологія — це наука про імунітет. Останнім часом вона бурливо розвивається як самостійна наука. Спостерігається тенденція до виділення її з курсу мікробіології та організації кафедр клінічної імунології та алергології. Такі кафедри є в інститутах удосконалення лікарів і багатьох медичних вузах, є навіть самостійна лікарська спеціальність лікар-імунолог. Однак у системі медичної освіти, як правило, імунологію починають вивчати на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології, де студенти одержують знання з загальної та прикладної імунології. Багато питань клінічної імунології розглядаються на відповідних клінічних кафедрах — терапії, хірургії, педіатрії, акушерства та гінекології, інфекційних хвороб та ін. Практично всі лікарські спеціальності потребують знань з імунології.

Для характеристики значення імунології в сучасній науці можна навести висловлювання англійського наукового оглядача Д. Уілсона, автора книги «Тіло та антитіло. Розповідь про нову

імунологію»: «...Я дійшов висновку, що в даний момент до числа найбільш хвилюючих наукових дисциплін належить імунологія; точніше сказати, саме імунологія найбільше привернула мою увагу тим новим світлом, який вона проливає на численні актуальні питання...»

## 1. ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ПОНЯТЬ ІМУНОЛОГІЇ

---

Найважливішим поняттям імунології є імунітет. Під цим терміном (лат. *immunitas* — звільнення від данини, позбавлення від чого-небудь) звичайно розуміють несприйнятливість організму до інфекційних захворювань. Таке тлумачення імунітету започаткували ще засновники цієї науки. І. І. Мечников писав: «Під імунітетом, несприйнятливістю до заразних захворювань, необхідно розуміти загальну систему явищ, завдяки яким організм може витримувати напад патогенних мікробів». Американський імунолог У. Бойд визначав імунологію як науку про механізми та методи підвищення стійкості організму. Видатний вітчизняний імунолог Л. А. Зільбер писав: «Імунітетом називають несприйнятливість організму до збудника або до будь-якої сторонньої для організму речовини. Ця несприйнятливість обумовлена сукупністю всіх спадкових та індивідуально набутих організмом пристосувань, які запобігають проникненню та розмноженню мікробів, вірусів та інших патогенних агентів і дії продуктів, які вони виділяють».

Останнім часом відбулося переосмислення поняття імунітет та завдань імунології, створення « нової імунології ». Головною біологічною роллю імунітету є захист від чужорідних клітин. Імунітет філогенетично розвинувся як засіб захисту від клітин, які генетично відрізняються від клітин організму. В багатоклітинному організмі ризик мутаційних змін властивостей клітин дуже високий. Для ссавців, які мають  $10^{12}$ – $10^{13}$  генетично ідентичних клітин, при середній частоті мутацій в  $10^{-6}$  вони можуть дати  $10^7$  змінених клітин у кожний момент, що ставить під сумнів можливість існування виду незмінним. Тому багатоклітинні організми без спеціального нагляду над клітинами існувати не могли. Платою за багатоклітинність стала імунна система, що спеціально розвинулася та була еволюційно вдосконалена.

Доказами цього можуть бути такі факти:

1) 12 000 хворих, які отримали багатомісячну імунодепресивну терапію після пересадження нирок, значно частіше хворіли на ракові захворювання, у 35 разів частіше — на лімфому, у 350 разів частіше — на ретикулоклітинну саркому, ніж ті, що не знали імунодепресії.

2) У дітей з природженими імунодефіцитами частота злоякісних новоутворень зростає більш ніж у 1000 разів.

3) З віком імунні функції знижуються, а частота новоутворень зростає.

На думку Р. В. Петрова, **імунітет — спосіб захисту організму від живих тіл і речовин, які несуть на собі ознаки генетично чужорідної інформації.**

Імунітет здійснює захист не від генетично чужорідної інформації, а від її ознак. Імунна система не розпізнає змінені гени, вона розпізнає і вилучає з організму **продукти змінених генів.** Боротьба ведеться не з «інакомисленням», а з «інакодією». У цьому полягає глибокий біологічний сенс, тому що залишається можливість еволюційних змін, адже якщо будь-яка зміна в генах розпізнавалась та знищувалась би імунною системою, то не було б можливості збереження спадкових змін — сили, яка рухає еволюцію.

Ознакою генетичної чужорідності у білках є їх первинна структура, тобто послідовність амінокислотних залишків у ланцюгу, що визначається генетично. У полісахаридах та ліпідах структура полімерів складається з мономерів і визначається набором відповідних ферментів, які здійснюють біосинтез ліпідів і полісахаридів. А цей набір ферментів визначається генотипом організму, тобто також перебуває під генетичним контролем.

Друге найважливіше поняття імунології — антиген.

**Антиген — речовина або жива істота з ознаками генетичної чужорідності, здатна спричинити в організмі імунологічні реакції.**

Поняття антиген, найбільш загальне в імунології, визначається через його відношення до імунної системи, тому що немає більш загальних понять в імунології. Отже, поняття «антиген» та «імунітет» визначаються одне через друге.

До основних понять імунології належить також поняття «антигіло».

**Антигіло — білок-імуноглобулін, що утворюється у відповідь на антиген і здатний специфічно взаємодіяти з антигеном.**

## 2. ІСТОРИЧНИЙ НАРИС РОЗВИТКУ ІМУНОЛОГІЇ

---

Імунологія розвивалася спочатку як вчення про протиінфекційний захист організму. Від емпіричного, часто інтуїтивного розуміння того, що після інфекційного захворювання залишається несприйнятливість саме до цього захворювання, йшло поступове відкриття основних закономірностей функціонування імунітету, розробка наукових принципів запобігання та лікування інфекційних хвороб імунологічними методами і препаратами. Стисло зупинимося на історії розвитку цієї науки.

Визначні відкриття в імунології — це емпіричне відкриття англійським лікарем Е. Дженнером **вакцини проти віспи** наприкінці XVIII ст., розробка великим французьким вченим Л. Пастером наукового принципу **запобігання інфекційним хворобам** шляхом введення ослабленого (атенуйованого) збудника (1881); відкриття **фагоцитозу** видатним російським вченим І. І. Мечниковим (1882), відкриття **антитіл** видатним німецьким вченим Е. Берингом (1890).

У подальшому формувались три основних напрямки імунології.

**Інфекційна імунологія** займалася розробкою методів діагностики, профілактики та лікування інфекційних захворювань на основі застосування імунологічних методів та імунологічних препаратів з антигенів та антитіл.

Розвиток **неінфекційної імунології** починався з праць Ж. Борде і Ф. Чистовича (1898) про антигенні властивості еритроцитів та білків кінської сироватки. Далі були класичні праці К. Ландштейнера про синтетичні антигени та антигени еритроцитів людини, які стали базою для вивчення груп крові, праці Ж. Доссе про антигени лейкоцитів, які започаткували вивчення системи антигенів тканинної сумісності. Так було започатковано вчення про імунологічні основи переливання крові та трансплантаційний імунітет. Неінфекційна імунологія розвивалася також у напрямку вивчення основ протипухлинного імунітету та змін антигенної структури організму в онтогенезі.

Вищезазвані напрямки імунології визначаються як **нормальна імунологія**. Але інколи робота імунної системи може завдати помітної шкоди самому організму. Це є предметом вивчення **імунопатології**.

Розвиток імунопатології починався з праць І. І. Мечникова (1890) про цитотоксини, антитіла проти тканин організму. Надалі сформувалося вчення про імунопатологічні реакції імунної системи у вигляді автоімунних захворювань, а також наука алергологія. Місце алергології між інфекційною та неінфекційною імунологією, нормальною імунологією та імунопатологією.

Наведемо схему історичного розвитку імунології, яка містить лише головні віхи (табл. 6.1).

Основоположними відкриттями в імунології стали праці Е. Дженнера (1796), Л. Пастера (1881), І. І. Мечникова (1882), Е. Беринга (1890).

У подальшому видатні відкриття в імунології відзначені Нобелівською премією, що підкреслює їхню значущість не тільки для біології та медицини, а й для науки в цілому.

1. Найпершу Нобелівську премію з біології та медицини (вона була також найпершою в історії присудження цієї премії) одержав **Емілій Беринг** — за відкриття антитіл-антитоксинів (1901).

Таблиця 6.1. Етапи розвитку імунології

НОРМАЛЬНА ІМУНОЛОГІЯ		ІМУНОПАТОЛОГІЯ
<i>Інфекційна</i>	<i>Неінфекційна</i>	<i>Цитотоксини</i>
1. Вчення про фагоцити 2. Вчення про АГ та АТ 3. Діагностика, профілактика, терапія інфекційних хвороб	Ж. Борде, Ф. Я. Чистович, 1898 К. Ландштейнер, 1890 1. Імунологічна толерантність 2. Трансплантаційний імунітет 3. Імунологія репродукції 4. Імунологія онтогенезу 5. Імунологічний нагляд 6. Протипухлинний імунітет 7. Імунодефіцити 8. Клінічна імуногенетика 9. Імунологія старіння	І. І. Мечников, 1900 1. Алергія 2. Автоімунні процеси 3. Імунодефіцити 4. Імунопроліферативні процеси (лімфолейкози) 5. Пухлинні процеси 6. Інфекції імунної системи (ВІЛ, інфекційний мононуклеоз, лейкози вірусної етіології)



2. **Роберт Кох** — за дослідження та відкриття у вивченні туберкульозу (у тому числі за відкриття інфекційного імунітету та інфекційної алергії при цьому захворюванні) (1905).

3. **Ілля Ілліч Мечников** і **Пауль Ерліх** — за праці з імунітету (1908).

4. **Шарль Рише** — за праці з анафілаксії (1913).

5. **Жюль Борде** — за відкриття в галузі імунітету (1919).

6. **Карл Ландштейнер** — за відкриття груп крові людини (1930).

7. **Френк Бернет** і **Пітер Медавар** — за дослідження набутої імунологічної толерантності (1960).

8. **Джералд Едельман** і **Родні Портер** — за визначення хімічної структури антитіл (1972).

9. **Барух Бенацераф**, **Жан Доссе** і **Джордж Снелл** — за відкриття генетично детермінованих структур поверхонь клітин, які регулюють імунологічні реакції (антигенів гістосумісності) (1980).

10. **Нільс Йерне** — за розробку теорії ідіотипової сітки. **Цезар Мільштейн** і **Георг Келер** — за розробку техніки здобуття гібридів (1984).

11. **Сусумо Тенегаві** — за з'ясування механізму інтенсивного збільшення кількості антитіл до будь-якого антигену (1987).

### 3. ІМУННА СИСТЕМА ОРГАНІЗМУ \_\_\_\_\_

Імунна система — це система організму, що має **центральні** (тимус, кістковий мозок) та **периферійні органи** (лімфовузли, селезінка, скупчення лімфоїдної тканини в кишечнику та інших місцях організму), пов'язані між собою лімфо- та кровообігом.

**Імунна система** — система лімфоїдно-макрофагальних клітин, яка складається з системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ), Т- і В-систем лімфоїдної тканини. Будову імунної системи наведено на схемі (рис. 6.1).

#### **Особливості імунної системи:**

1. Постійна **рециркуляція** клітин із центральних у периферійні органи, потім — у тканини, знову повернення в лімфо- і кровообіг. Така рециркуляція забезпечує безперервний контроль усіх тканин організму з боку клітин імунної системи, які мають різну компетенцію. Йдеться про те, що кожна клітина імунної системи може реагувати тільки на обмежену кількість антигенів, тому для контролю за усіма антигенами організму необхідна участь одразу всіх імунокомпетентних клітин. Це й забезпечується без-

## ІМУННА СИСТЕМА ЛЮДИНИ

### ЦЕНТРАЛЬНІ ОРГАНИ

### ПЕРИФЕРИЧНІ ОРГАНИ

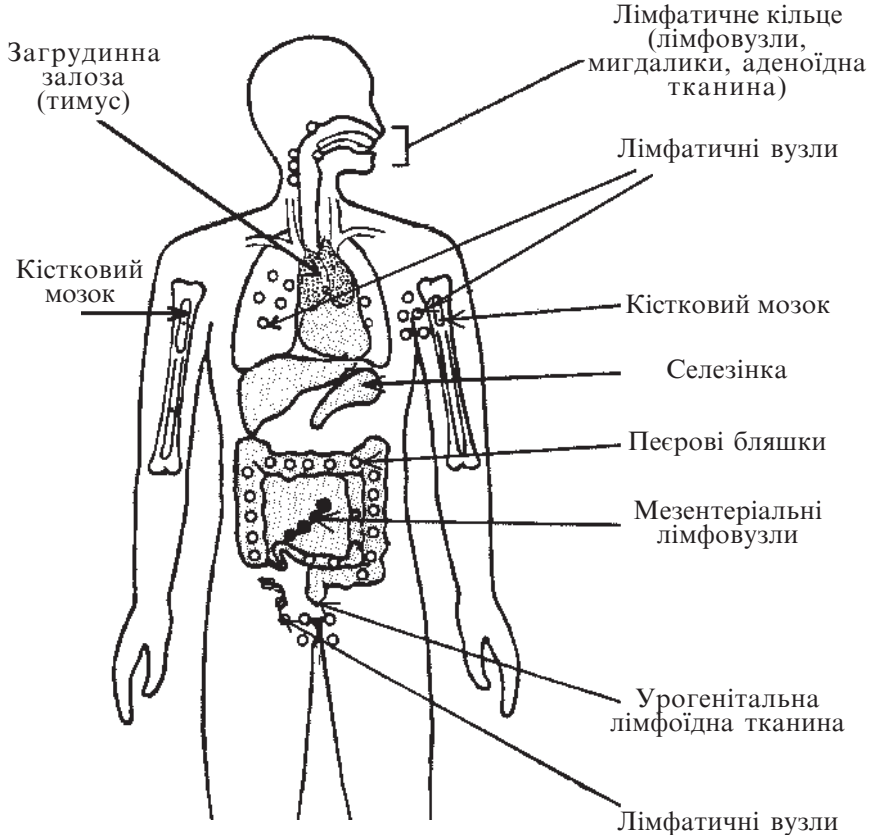


Рис. 6.1. Схема органів імунної системи

Тимус і кістковий мозок — центральні (первинні) органи імунної системи, в яких відбувається визрівання відповідно Т- або В-клітин. Гуморальна та клітинна імунна відповідь відбуваються в периферичних (вторинних) органах і тканинах, у них формуються ефекторні клітини та клітини пам'яті. В селезінці здійснюється, головним чином, імунна відповідь на антигени, які циркулюють у крові. В лімфатичних вузлах виникає відповідь на антигени, які знаходяться в міжклітинній рідині та лімфі і надходять через шкіру (поверхневі вузли) або з внутрішніх органів (глибокі вузли). Мигдалики, Пеєрові пляшки та інші лімфоїдні тканини, зв'язані зі слизовими оболонками, відповідають на антигени, що проникли крізь поверхневі слизові бар'єри (за Р. R. Murray та ін., 1997)

перервною циркуляцією більшості клітин імунної системи в організмі, внаслідок чого клітини з різними властивостями проходять через кожну ділянку організму і забезпечують надійний імунологічний нагляд.

2. Постійна **репопуляція** клітин, що забезпечує здійснення функції імунологічного нагляду молодими, функціонально повноцінними клітинами і дає можливість адекватної відповіді на мінливу антигенну ситуацію.

Клітини імунної системи розвиваються з єдиної стовбурової клітини і проходять різні шляхи диференціювання до перетворення в ефекторну клітину, здатну виконувати певну імунологічну функцію. Клітина, яка пройшла певний етап диференціювання, вже не може повернутися до початкового поліпотентного стану, а може диференціюватися далі тільки в обмежених напрямках. Тим же часом молода недиференційована клітина здатна диференціюватися в будь-якому необхідному напрямку, тому безперервна репопуляція клітин імунної системи забезпечує можливість імунної відповіді на будь-який антиген, що з'явився в організмі.

#### 4. ВИДИ ІМУНІТЕТУ \_\_\_\_\_

Незважаючи на те, що сучасна імунологія розглядає протиінфекційний захист лише як часткове завдання імунної системи організму, медицина найчастіше зустрічається зі слабкістю імунної системи саме у боротьбі з інфекційними хворобами. Лікар-клініцист виявляє неспроможність імунітету в першу чергу тоді, коли у людини спостерігаються часті інфекційні ускладнення. Крім того, профілактика, лікування та діагностика інфекційних захворювань значною мірою базуються на імунологічних методах і препаратах. Тому докладніше розглянемо протиінфекційний імунітет.

На рис. 6.2. наведено класифікацію видів імунітету.

**Видовий** імунітет — несприйнятливість організму до певних видів збудників. Наприклад, тварини взагалі не хворіють на багато які захворювання людини (наприклад, кір, дифтерія, СНІД тощо). По суті, це не імунітет, а неспецифічна резистентність організму, бо видова несприйнятливість забезпечується не імунологічними механізмами, а неспецифічними факторами захисту (бар'єрна функція шкіри та слизових оболонок, фагоцитоз тощо). Часто видова несприйнятливість обумовлена відсутністю клітин-

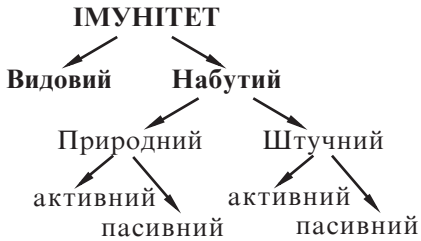


Рис. 6.2. Види імунітету

них рецепторів до адгезинів збудника. Для багатьох вірусів видова несприйнятливість абсолютна, тому що відсутність комплементарних клітинних і вірусних рецепторів робить неможливим розвиток інфекційного процесу. Для бактеріальних збудників видовий бар'єр іноді долається внаслідок ослаблення захисних сил макроорганізму.

У класичних дослідах Л. Пастера кури, зазвичай несприйнятливі до сибірки, хворіли в разі утримання їх при зниженій температурі. Інфекції, які розвиваються внаслідок імунодефіцитного стану макроорганізму, спричинені умовно-патогенними або навіть апатогенними мікроорганізмами, називають опортуністичними. У такому випадку можна говорити про подолання видового бар'єра несприйнятливості.

Видовий імунітет є спадковим, він визначається генотипом макроорганізму і мікроорганізму-збудника. З ним людина народжується і живе.

**Набутий** імунітет може набуватися природним шляхом і створюватися штучно. При цьому обидва варіанти імунітету можуть бути активними і пасивними. Активний імунітет формується в організмі внаслідок активної роботи його імунної системи. Пасивний імунітет переноситься з імунного організму у неімунний в готовому вигляді з антитілами або, рідше, з лімфоцитами.

**Природний активний** імунітет формується внаслідок інфекційного захворювання. Він може бути тривалим, іноді — довічним (чума, кір, натуральна віспа тощо).

**Штучний активний** імунітет створюється введенням антигенних препаратів з мікроорганізмів-вакцин. Тривалість його — від кількох місяців до кількох років.

**Природний пасивний** імунітет — трансплацентарний, створюється в результаті переходу антитіл через плаценту від матері до плода. Крім того, при грудному годуванні антитіла постійно надходять разом з материнським молоком. Натуральний пасивний імунітет захищає дитину від деяких інфекцій у перші півроку життя.

**Штучний пасивний** імунітет створюється введенням готових антитіл у вигляді сироваткових препаратів (імунних сироваток

та імуноглобулінів). Він зберігається найближчі два тижні у разі введення гетерологічних (з крові іншого виду) та до місяця — в разі введення гомологічних (з крові людини) антитіл.

Розрізняють такі форми прояву імунітету: **антибактеріальний, антитоксичний, протівірусний, протипаразитарний, протипухлинний, трансплантаційний**. Назви достатньо характеризують суть кожного виду імунітету.

Кожний із видів має свої особливості та обумовлюється при-  
таманним йому набором із комплексу стандартних імунологічних механізмів, які відіграють неоднакову роль при різних видах імунітету.

Протиінфекційний імунітет може бути **стерильним і нестерильним (інфекційним)**. Стерильний імунітет формується в умовах звільнення організму від мікроорганізму-збудника, нестерильний — це імунітет до суперінфекції (повторного зараження тим самим видом збудника в умовах незавершеного першого захворювання). Нестерильний імунітет наявний при туберкульозі, бруцельозі, інших хронічних захворюваннях. Він відбиває особливості взаємовідносин організмів хазяїна та паразита і особливості імунологічної реактивності.

## 5. ПОНЯТТЯ ПРО КЛІТИННІ, ГУМОРАЛЬНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ ЗАХИСТУ ЯК ЄДИНУ СИСТЕМУ НЕСПРИЙНЯТЛИВОСТІ \_\_\_\_\_

**Клітинна (тканинна) форма захисту** включає захисні механізми, пов'язані з фагоцитозом, бар'єрною функцією шкіри, слизових оболонок, лімфовузлів та інших тканин, а також діяльністю спеціалізованих клітин лімфоїдної системи (антиген-реактивних Т-лімфоцитів).

**Фагоцитоз** — поглинання та перетравлення часток спеціалізованими клітинами-фагоцитами. Явище фагоцитозу було відкрито І. І. Мечниковим (1882). Вчений вперше оприлюднив свою фагоцитарну теорію імунітету на засіданні Одеського товариства лікарів та природознавців. Ось чому 100-річчя фагоцитарної теорії весь науковий світ святкував в Одесі, на базі Одеського науково-дослідного інституту епідеміології та вірусології ім. І. І. Мечникова, наступника створеної ним бактеріологічної станції.

Процес фагоцитозу складається з кількох стадій:

1. **Хемотаксис** (наближення) — цілеспрямований рух фагоцита до об'єкта фагоцитозу за рахунок дії хімічних речовин у навколишньому середовищі, що стимулюють спрямований рух фагоцита. Здатність до хемотаксису обумовлена специфічними рецепторами до хемоатрактанту в мембрані фагоцита.

2. **Адгезія** (прикріплення) здійснюється за рахунок неспецифічної фізико-хімічної взаємодії мембрани фагоцита та об'єкта фагоцитозу за рахунок взаємодії рецепторів фагоцита і мікроорганізму.

Клітинні мембрани, в тому числі фагоцитів, несуть сумарний негативний заряд, що забезпечує їх відособленість і гальмує автофагоцитоз (фагоцитування клітин макроорганізму своїми фагоцитами). Гідрофільність деяких компонентів клітинної стінки бактерій перешкоджає їхньому проходженню крізь гідрофобну мембрану фагоцита. Для подолання цього на поверхні фагоцитів розташовані рецептори, що забезпечують ефективне зв'язування частинок, вкритих відповідними лігандами (молекулами, здатними зв'язуватися з рецепторами, від лат. *ligo* — зв'язую). Фагоцити мають рецептори для Fc-фрагмента деяких ізотипів імуноглобуліну, а також для C3 компонента комплементу та інших факторів. Наявність на поверхні мікробної клітини імуноглобуліну і комплементу, що виконують роль **опсонінів** (лат. *opsō* — готую їжу), помітно збільшує процес поглинання, а інколи й травлення. Взаємодія опсонізуючих факторів з рецепторами на мембрані фагоцита має характер регулярних зв'язків і нагадує дію застібки «блискавки».

3. **Ендоцитоз** — занурення частки, що фагоцитується, всередину фагоцита. Цей процес відбувається по відношенню до інертних часток і непатогенних мікроорганізмів без участі додаткових факторів. Патогенні мікроорганізми, як правило, фагоцитуються тільки після їхньої **опсонізації** факторами, які стимулюють фагоцитоз.

Чужорідна частка або мікробна клітина, пов'язана вона зі специфічними рецепторами мембрани фагоцита чи ні, оточується мембраною фагоцита. Внаслідок інвагінації вона утворює всередині фагоцита **фагоцитарну вакуоль (фагосому)**.

4. **Внутрішньоклітинне перетравлення** відбувається у **фаголізосомах**, які утворюються в результаті злиття **фагосоми** з клітинними **лізосомами**, всередині яких знаходяться бактерицидні фактори фагоцита.

Таке відмежування потенційно токсичних молекул необхідне, щоб захистити клітини від саморуйнування і створити середовище, в якому бактерицидні молекули можуть функціонувати ефективно. У фаголізосомах об'єкт фагоцитозу вбивається і перетравлюється різними ферментними системами. Мікробіцидні механізми фагоцитів різноманітні.

#### **Кисеньзалежні мікробіцидні механізми**

Фагоцитоз супроводжується підвищенням гліколізу і збільшенням синтезу білків й мембранних фосфоліпідів. Після поглинання відбувається **респіраторний вибух**, який полягає в різкому підвищенні споживання кисню. Це супроводжується збільшенням активності багатьох ферментів і веде до відновлення молекулярного кисню у різні високореактивні проміжні продукти, наприклад, **супероксид аніон ( $O_2^\bullet$ )**, **перекис водню ( $H_2O_2$ )**, **синглетний кисень ( $O^\bullet$ )**, **гідроксильний радикал ( $OH^\bullet$ )**. Їм властива бактерицидна активність і вони формують кисеньзалежні бактерицидні механізми. Супероксид аніон — вільний радикал, що утворюється відновленням молекулярного кисню одним електроном, реакційно високоактивний і високотоксичний як для тваринних клітин, так і для мікроорганізмів. Він є також субстратом супероксиддисмутази, яка продукує перекис водню для подальшого умиротворення мікробів. Мієлопероксидаза використовує перекис водню та іони йоду і хлору для утворення принаймні двох бактерицидних систем. Одна з них — галогенування (включення йоду або хлору) бактерійної клітинної стінки спричинює загибель мікроорганізму. У іншому механізмі мієлопероксидаза і перекис водню ушкоджують клітинну стінку, перетворюючи амінокислоти на альдегіди, яким властива антимікробна дія.

#### **Кисеньнезалежні механізми**

У фагоцитів існують також кисеньнезалежні механізми, здатні до руйнування поглиненого матеріалу. Деякі з цих ферментів можуть ушкоджувати мембрани. Наприклад, **лізоцим** і **еластаза** діють на пептидоглікан клітинної стінки бактерій, а потім гідролітичні ферменти забезпечують повне перетравлення інактивованих мікроорганізмів. **Катіонні білки** лізосом ушкоджують клітинні стінки бактерій і деяких вірусів, які мають суперкапсид, наприклад, вірусу простого герпесу. Антимікробну дію має також білок **лактоферин**. Він зв'язується із залізом, роблячи його недоступним для тих бактерій, які потребують для розмноження заліза. Висока кислотність усередині фаголізосом ( $pH=3,5-4,0$ ) може мати бактерицидний ефект: це ймовірно є наслідком утво-



рення молочної кислоти при гліколізі. Крім того, багато які лізосомальні ферменти мають оптимум рН у кислому середовищі.

Після умертвіння, яке триває близько 15 хв, більшість мікроорганізмів перетравлюються і розчиняються лізосомальними ферментами. Продукти деградації потрапляють назовні шляхом екзоцитозу.

Однак фагоцитоз може бути **незавершеним** внаслідок високих захисних властивостей мікроорганізму, наявності капсули, щільної клітинної оболонки, продукції агресинів, ушкоджуючої дії мікробів на фагоцити, здатності мікробів до внутрішньоклітинного паразитизму. В цьому разі опсонізуюча дія антитіл та комплементу може спричинювати завершеність фагоцитозу.

З іншого боку, незавершеність фагоцитозу може бути наслідком вади з боку фагоцита — нестачі його бактерицидних механізмів.

Інкули при незавершеному фагоцитозі бактерії можуть навіть розмножуватися всередині фагоцитів, причому фагоцитуючі клітини можуть гинути, а при їхньому розпаді відбувається вивільнення в тканини живих мікроорганізмів.

І. І. Мечников виділив дві форми фагоцитів — **макрофаги** та **мікрофаги**. Він визначив головну особливість макрофагів — здатність фагоцитувати не тільки мікроорганізми, а й клітини організму, на відміну від мікрофагів, активних переважно проти мікроорганізмів. До мікрофагів належать нейтрофільні гранулоцити. Виділяють рухомі макрофаги (моноцити, полібласти, гістіоцити) та нерухомі (купферівські клітини печінки, клітини ендотелію капілярів, клітини строми селезінки та лімфовузлів, альвеолярні макрофаги та ін.).

Існують значні відмінності між макрофагами і нейтрофілами щодо їхньої бактерицидної дії на мікроорганізми. Хоча лізосоми макрофага містять різні ферменти, включаючи лізоцим, у них відсутні катіонні білки і лактоферин. Тканинні макрофаги не мають мієлопероксидази, але ймовірно використовують каталазу для утворення перекисної системи. Макрофаги мають менший бактерицидний ефект відносно деяких хвороботворних мікроорганізмів (наприклад, грибів), ніж нейтрофіли. Однак бактерицидну дію макрофагів можна значно поліпшити після контакту з продуктами лімфоцитів — лімфокінами.

Розглянемо роль **еозинофілів**. Згідно з сучасними уявленнями, еозинофіли беруть участь у **позаклітинному** знищенні великих об'єктів фагоцитозу (найпростіших, гельмінтів). Еозинофіли



оточують паразитів і виділяють токсичні речовини, які їх вбивають, а макрофаги — поглинають та перетравлюють уже тіла загиблих паразитів.

До клітинних факторів належать також шкіра і слизові оболонки, які виконують не тільки механічну бар'єрну функцію, але й мають виражений мікробіцидний ефект.

Усі ці клітинні фактори є неспецифічними захисними факторами. До них також належать нульові лімфоцити-кілери.

Специфічні клітинні захисні фактори — це сенсibiliзовані антигенреактивні Т-лімфоцити.

**Гуморальна форма** захисту обумовлена неспецифічними (системою комплементу, лізоцимом, бета-лізінами тощо) та специфічними (антитілами) речовинами, що циркулюють у рідинах організму.

З неспецифічних факторів гуморального захисту найзначнішу роль відіграє система комплементу. **Комплемент** — складний комплекс білків плазми (близько 20), який має протимікробну та цитоцидну дію. Звичайно цей комплекс перебуває у неактивному стані, не учиняючи помітної дії. Дія системи комплементу пов'язана з каскадною активацією його компонентів (тобто коли продукт однієї реакції є каталізатором наступної).

Відомі два шляхи активації комплементу — класичний та альтернативний. **Класичний шлях активації комплементу** здійснюється комплексом антиген — антитіло. Коли антитіло взаємодіє з антигеном, який міститься у мембрані мікроорганізму, активується перший компонент комплементу C1, продукти активації C1 активують C4, далі активується  $C2 \rightarrow C3 \rightarrow C5 \rightarrow C6 \rightarrow C7 \rightarrow C8 \rightarrow C9$ . Останній компонент, C9, утворюється внаслідок активації з двох молекул у «мембраноатакуючий комплекс» у вигляді трансмембранного каналу в оболонці клітини. Цей канал повністю пропускає воду та електроліти, через нього усередину клітини надходять іони  $\text{Na}^+$  та вода, що спричинює лізис клітини (рис. 6.3).

Так відбувається загибель і лізис мікроорганізмів, еритроцитів та інших клітин. У даному випадку необхідна обов'язкова дія антитіл, які належать до імуноглобулінів класів G та M (інші класи імуноглобулінів не активують комплемент класичним шляхом).

**Альтернативний шлях активації комплементу** відбувається без участі антитіл. Полісахариди багатьох бактерій (переважно непатогенних, бо патогенні бактерії стійкі до дії комплементу і

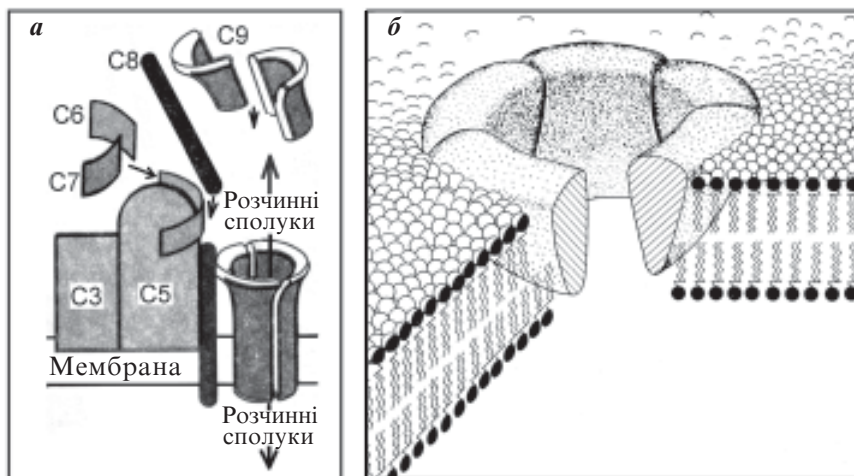


Рис. 6.3. Схема активованого комплексу:

а — молекулярна організація мембраноатакуючого комплексу (за І. Ройтом);

б — модель пори у клітинній мембрані, утвореній під дією комплексу (за М. Мауер)

навіть можуть його інактивувати) зв'язують та активують C3, до C3 приєднується та стабілізує його **пропердин** — ще один фактор неспецифічного гуморального захисту. Надалі каскадна активація комплексу відбувається аналогічно класичному шляху активації:  $C3 \rightarrow C5 \rightarrow C6 \rightarrow C7 \rightarrow C8 \rightarrow C9$  з утворенням мембраноатакуючого комплексу.

Таким чином, комплемент виконує важливу захисну роль в організмі. Він також бере участь в активуванні фагоцитозу. Тому для оцінки стану опірності організму визначають вміст комплексу у сироватці крові людей.

У рідинах організму циркулюють й інші активні компоненти.

**Лізоцим** — фермент мурамідаза, який розщеплює пептидоглікановий шар оболонки бактерій, що призводить до їхньої загибелі. Мембраноатакуючий комплекс комплексу забезпечує доступ лізоциму до внутрішнього пептидогліканового шару. Велика кількість лізоциму міститься в сироватці крові, слині, слюзах. Він продукується лейкоцитами і є мікробіцидним фактором усередині фагоцитів, бере участь в умиртвінні фагоцитованих мікроорганізмів.

**Бета-лізини** — антимікробні компоненти плазми, активні щодо грампозитивної мікрофлори. **Х-лізини** активні щодо грамнегативної флори, **туберкулоstaticний фактор** — щодо мікобактерій туберкульозу, **інтерферони** блокують репродукцію вірусів.

**Білки гострої фази** — комплекс білків плазми, вміст яких різко збільшується при інфекційному процесі або ушкодженні тканин. Це С-реактивний протеїн (важлива діагностична ознака запалення), церулоплазмін та деякі інші. С-реактивний протеїн з'єднується за участю іонів кальцію з мембраною деяких бактерій, що спричинює активацію комплементу класичним, а не альтернативним шляхом.

Ми зупинилися лише на головних гуморальних факторах неспецифічного захисту, їх значно більше.

Специфічні фактори гуморального захисту — **антитіла**.

**Функціональна форма** — сукупність фізіологічних процесів, спрямованих на підтримання сталості внутрішнього середовища організму при його порушенні внаслідок діяльності мікроорганізмів та інших патогенних факторів. Велику роль відіграє адаптаційний синдром Сельє, підвищення температури тіла (зростає інтенсивність метаболічних процесів, відбувається термоінактивація деяких збудників, у першу чергу вірусної природи, підвищується активність фагоцитозу та діяльність імунної системи), посилення видільної функції дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, нирок.

## 6. НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ТА ІМУННА РЕАКТИВНІСТЬ

---

У табл. 6.2 наводяться основні фактори захисту організму від інфекційних та неінфекційних чужорідних агентів, які поділяються на фактори неспецифічного захисту і фактори імунної реактивності.

У таблиці згадано далеко не всі, а тільки головні фактори захисту організму. Всі шість форм імунної відповіді обговорюватимуться детальніше на наступних лекціях.

У наведеній таблиці перелічені також фактори неспецифічного захисту організму від інфекційних агентів. Першим бар'єром на шляху патогенного мікроорганізму є шкіра та слизові оболонки (рис. 6.4).

Таблиця 6.2. **Фактори захисту організму**

Неспецифічні фактори захисту	Імунна реактивність
Непроникність покривів Бактерицидність покривів Травні соки Гідролітичні ферменти Лізоцим Пропердин Бета-лізини, Х-лізини Туберкулостатичний фактор Інтерферон С-реактивний протеїн та ін.	1. Синтез антитіл 2. Гіперчутливість негайного типу (ГНТ) 3. Гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ) 4. Імунологічна пам'ять 5. Імунологічна толерантність 6. Ідіотип-антиідіотипові взаємодії
комплемент фагоцитоз (беруть участь як у неспецифічному захисті, так і в імунній реактивності)	

Слід зупинитися ще на одному важливому питанні — про співвідношення неспецифічних факторів захисту та імунологічної реактивності.

Важливо чітко зрозуміти, що несприйнятливість до інфекційних захворювань, як і функція імунологічного нагляду над генетичною стабільністю власних клітин організму, забезпечується спільною дією специфічних і неспецифічних факторів захисту, тобто механізмами імунологічної реактивності та механізмами неспецифічної резистентності.

Імунологічна реактивність проявляється специфічною відповіддю організму на антиген. Головне положення імунології — **специфічність імунної відповіді**, тобто антитіло або антигенреактивна клітина, сформовані в організмі у відповідь на певний антиген, можуть реагувати тільки з цим антигеном. Це — закон, якого неухильно дотримуються в імунології.

**Неспецифічні фактори захисту** є такими по відношенню до антигенів, вони рівною мірою спрямовані проти різних речовин і клітин, відмінність залежить від хімічного складу клітин та здатності їх протистояти дії факторів резистентності організму.

Неспецифічні фактори захисту — це перший бар'єр на шляху збудника. Звичайно, цей бар'єр є нездоланим для непатогенних

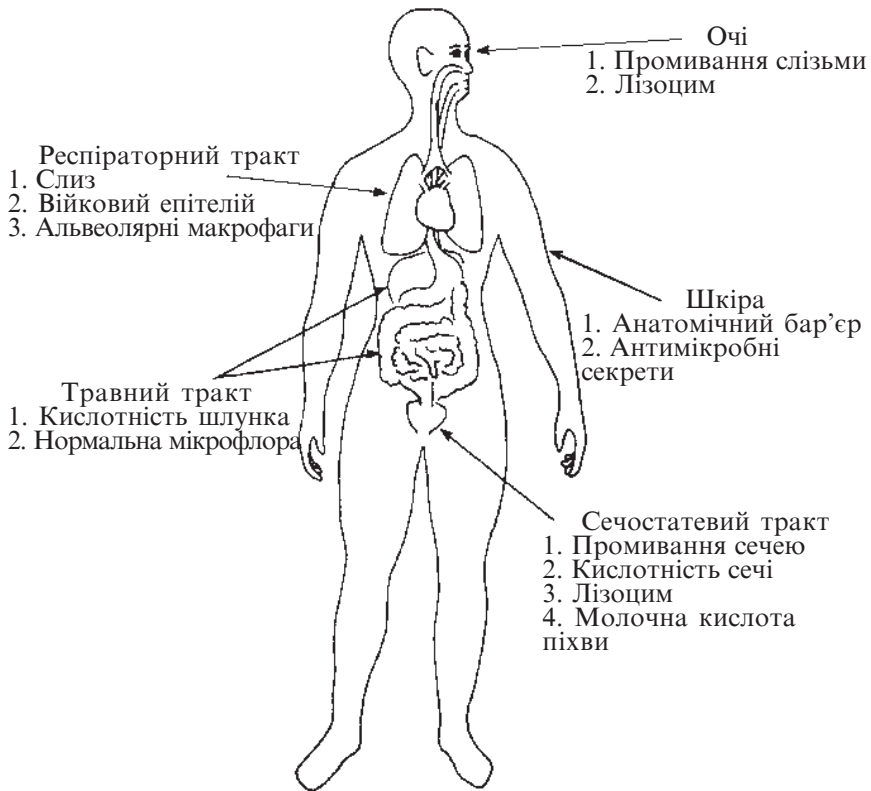


Рис. 6.4. Бар'єри шкіри та слизових оболонок

мікроорганізмів, патогенні мікроби в змозі його подолати. Тоді включаються імунологічні механізми. Однак це проявляється пізніше, коли збудник уже спричинив ушкодження в організмі, іноді таке запізнення є фатальним.

Самі по собі імунні механізми не забезпечують знищення та виведення з організму патогенного мікроба-збудника. Роль імунних механізмів найчастіше полягає у виявленні «чужого» та «позначенні» його для механізмів неспецифічного захисту — фагоцитозу та комплементу. Роль антитіл в активації фагоцитозу та комплементу вже розглядалася. Отже, роль імунних механізмів часто виражається в активації неспецифічних захисних механізмів, які й забезпечують знищення інфекційного агента або чужорідних клітин. Звичайно, участь імунних механізмів у захисті більш складна та глибока.

У зв'язку з викладеним, слід внести ясність у термінологію. На думку академіка Р. В. Петрова, не можна говорити про «неспецифічний імунітет», необхідно використовувати термін «неспецифічна резистентність», «неспецифічний захист», «природна несприйнятливість», «видова несприйнятливість». Використання терміна «імунітет», «імунологічний» вказує на специфічний процес.

Мабуть, з цим можна погоджуватись, проте потрібно пам'ятати, що обидва механізми, специфічний і неспецифічний, взаємопов'язані та спрямовані, кожний по-своєму, на розв'язання завдань нагляду над генетичною стабільністю внутрішнього середовища організму.

## ЛЕКЦІЯ VII

# АНТИГЕНИ. АНТИТІЛА

---

1. Антигени. Гаптени
2. Умови антигенності
3. Властивості антигенів
4. Антигени мікробних клітин
5. Антигени тваринних тканин
6. Структура антитіл. Класи імуноглобулінів
7. Природні антитіла

## 1. АНТИГЕНИ. ГАПТЕНИ

---

**Антиген** — речовина або істота з ознаками генетичної чужорідності, здатна спричиняти в організмі імунологічні реакції (синтез антитіл, розвиток гіперчутливості негайного типу (ГНТ) і гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ), імунологічної пам'яті, імунологічної толерантності, ідіотип-антиїдіотичних взаємодій). Повноцінні антигени (білки, полісахариди, ліпополісахариди, гліко- і ліпопротеїди) здатні не тільки спричинювати синтез антитіл (АТ), але й реагувати з ними у видимих реакціях.

Необхідна умова антигенності — здатність нести ознаки генетично чужорідної інформації. Для білків — первинна структура, яка визначається структурою певного гена. Для ліпідів і полісахаридів — опосередкований зв'язок із генами через комплекс ферментів, які синтезують ці речовини і структура яких визначається генами.

**Гаптени** — неповноцінні антигени, позбавлені здатності самостійно спричинювати синтез АТ. Але вони набувають її у поєднанні з повним антигеном (ліпоїди — у суміші з білками або в хімічному зв'язку, вуглеводи — тільки в хімічному зв'язку) або внаслідок полімеризації.

Гаптени можуть бути преципітуючими, тобто давати видимі реакції з антитілами, наприклад, реакцію преципітації — оса-

дження розчиненого антигену під дією антитіл. Непреципітуючі гаптени (напівгаптени) виявляють свої антигенні властивості через здатність сполучатися з антитілами у невидимій реакції, внаслідок чого антитіла перестають давати реакцію преципітації з повноцінним антигеном. Таку реакцію називають реакцією інгібування реакції преципітації.

Деякі гаптени (протоантигени) можуть з'єднуватися в організмі з білками і тоді набувають антигенних властивостей: важкі метали (нікель, хром, платина), пеніцилін, стрептоміцин, анілін, ефірні масла (примулін), динітрофторбензол.

Повноцінний **антиген** має дві функції — **спричинює** вироблення **антитіл** і **реагує** з ними у специфічних реакціях. Гаптен не має функції самостійно спричинювати імунну відповідь, але зберігає можливість реагувати з антитілом.

## 2. УМОВИ АНТИГЕННОСТІ

---

### Чужорідність

Поняття **чужорідності** має генетичний аспект. Чим більша філогенетична відстань між представниками різних видів, тим вища антигенність їхніх речовин між собою. Білки-антигени з однаковою біологічною функцією розрізняються менше, ніж речовини з різними функціями.

Умови генетичної чужорідності не є абсолютними, оскільки існують автоантигени — антигени власних тканин. Забар'єрні органи (кришталик ока, тканини статевих органів, мозку та ін.) відокремлені бар'єром від імунної системи і утримують у нормі автоантигенні речовини. При травмуванні може відбуватися надходження антигенів із забар'єрних органів у кров і розвиватися автоагресія імунної системи, тобто ушкоджуюча дія автоантитіл та автосенсибілізованих клітин на власні тканини організму.

На решту власних антигенів імунна система людини реагує в особливій формі імунної відповіді — імунологічній толерантності. Це не просто відсутність відповіді організму на власні антигени, а й контрольована імунна відповідь на власні антигени. Імунна система реагує утворенням антитіл та антигенреактивних лімфоцитів, специфічних до власних антигенів, синтезом підпорогової кількості цих продуктів імунної системи. Це — одна з форм ре-



гуляції функціонування власних тканин. Отже, умова чужорідності не абсолютна, вона має суттєвий виняток з правила про чужорідність антигену як необхідну умову виявлення його антигенних властивостей.

### Достатня молекулярна маса

Щоб проявити повноцінні антигенні властивості, білок повинен мати молекулярну масу понад 10 000 Д. Велика молекулярна маса необхідна для ефективного включення клітин імунної системи в імуногенез шляхом зв'язування кількох клітинних рецепторів. При застосуванні стимуляторів можливо отримати антитіла до речовин з меншою молекулярною масою: до інсуліну (6 кД), глюкагону (3,8 кД), вазопресину (1 кД).

Для антигенності полісахаридів необхідна ще більша молекулярна маса — сотні тисяч дальтон.

Навіть низькомолекулярні речовини виявляють свої антигенні властивості у поєднанні з повноцінним антигеном, який називають шлепером (нім. *Schlepper* — провідник).

## 3. ВЛАСТИВОСТІ АНТИГЕНІВ

---

**Антигенність** — властивість викликати імунну відповідь. Залежить від молекулярної структури (жорсткість молекули, обумовлена ароматичними амінокислотами). Желатин має велику молекулярну масу, але містить переважно алифатичні амінокислоти (ациклічні), тому він низькоантигенний. Введення в молекулу желатину ароматичних амінокислот підвищує його антигенність. Сироватковий альбумін менш антигенний, ніж сироватковий гаммаглобулін, це залежить від різниці в молекулярній масі і структурі цих білків.

**Імуногенність** — властивість спричинити розвиток несприйнятливості до інфекційного захворювання. Це поняття використовується для характеристики мікробних антигенів, які входять у вакцинні препарати. Наприклад, суспензія мертвих паличок дифтерії має високу антигенність, але низьку імуногенність. Введення такої суспензії не утворює несприйнятливості до дифтерії. Тим часом знешкоджений формаліном дифтерійний токсин (анатоксин), який має невисокі антигенні властивості, утворює при введенні в організм людини ефективний імунітет до дифтерії.

У бактерій виділяють так звані **протективні** антигени, які забезпечують створення ефективного імунітету. Необхідно, щоб вакцини містили протективні антигени відповідного збудника.

**Специфічність** антигену зумовлена антигенними детермінантами його молекули. Специфічність антигену визначає його унікальність, відміну від іншого антигену, як щодо здатності спричинити синтез специфічних до себе антитіл, так і щодо здатності специфічно реагувати тільки з антитілами до цього антигену.

**Антигенна детермінанта (епітоп)** — це ділянка молекули антигену, яка обумовлює його специфічність, відмінність від інших антигенів у імунологічних реакціях.

Епітопи мають конформаційну природу, тобто існує залежність епітопу від конформації молекули антигену, тому епітоп може бути утворений амінокислотами, що знаходяться далеко одна від одної у пептидному ланцюгу. За рахунок конформаційних процесів ці амінокислоти опиняються поруч і утворюють епітоп. При денатурації молекули антигену порушується її конформація та змінюється антигенна структура. Антигенна детермінанта звичайно складається з 3–5 амінокислотних залишків.

Антигени строго специфічні, кожний може реагувати тільки з антитілом до цього антигену, але не з антитілами проти іншого антигену. Однак, молекула антигену може вміщувати не одну антигенну детермінанту, а кілька — від однієї до кількох десятків в одній молекулі. Це обумовлює полівалентність антигену та його здатність одночасно реагувати з кількома молекулами антитіл.

Існують **перехресно реагуючі антигени**, тобто такі, які можуть реагувати з антитілами, що були вироблені проти іншого антигену. Це не суперечить головній аксіомі імунології — специфічності взаємодії антитіла з антигеном. Різні природні антигени можуть мати антигенні детермінанти, за якими вони розрізняються, та антигенні детермінанти, однакові у різних мікроорганізмів, рослинних і тваринних білків та полісахаридів. Можливість наявності різних антигенних детермінант в одній молекулі антигену, а також однакових антигенів у складі різних мікроорганізмів забезпечує здатність молекулярного або корпускулярного антигену реагувати з антитілами різної специфічності. Перехресні реакції відіграють важливу роль в імунітеті й повинні враховуватися при визначенні виду мікроорганізму за його антигенами.

## 4. АНТИГЕНИ МІКРОБНИХ КЛІТИН

Антигенні властивості мають білки, полісахариди, ліпополісахариди бактерій. У складі бактерій розрізняють антигени **групові** (спільні для кількох видів бактерій), **видові** (характерні тільки для певного виду), **варіантні** (за якими групи штамів розрізняються всередині виду), **штамоспецифічні** (специфічні тільки для окремих штамів).

У бактеріальній клітині виділяють **соматичні** О-антигени, **джгутикові** Н-антигени, оболонкові, або **капсульні** К-антигени (рис. 7.1).

**Соматичні антигени**, хоча й називаються антигенами тіла мікроорганізму, але містяться в оболонці бактерій. За хімічною природою вони ліпополісахариди, термостабільні, можуть не втрачати антигенних властивостей після прогрівання при 100 °С протягом двох годин. Як правило, бактерії містять кілька О-антигенів водночас.

**Протективні антигени** — це антигени, здатні спричинювати в організмі утворення ефективного протиінфекційного імунітету (наприклад, антигени збудників чуми, сибірки, кашлюку, бруцел). Деякі збудники не містять активних протективних антигенів, із таких мікроорганізмів існуючими засобами поки що не вдається створити ефективну профілактичну вакцину (наприклад, збудник гонореї).

Антигенна структура бактерій має велике значення для ідентифікації виділених чистих культур бактерій, тому що визначення антигенів бактерій за наслідками реакцій з імунними сироватками використовується при ідентифікації виділеної чистої культури не тільки до виду, а й до серологічного варіанта.

**Серовари** мікроорганізмів — варіанти мікроорганізмів, які розрізняються за антигенною структурою всередині виду.

Наприклад, збудник ботулізму може мати 7 серологічних варіантів (сероварів), причому кожний із них утворює бо-

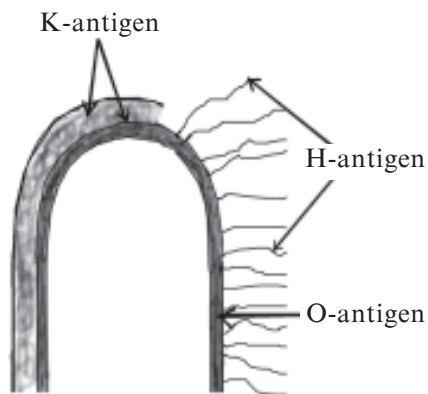


Рис. 7.1. Антигенна структура бактерій

тулінічний токсин, який відрізняється антигенною структурою від інших сероварів. Це має велике практичне значення, оскільки для лікування ботулізму використовується імунна сироватка, яка містить антитіла проти відповідного антигенного варіанта токсину. Тільки деякі серовари кишкової палички є причиною спалахів колієнтеритів у дітей.

## 5. АНТИГЕНИ ТВАРИННИХ ТКАНИН

Ми будемо вивчати переважно антигени людини. Розрізняють три основних групи антигенів тваринних тканин: видові антигени, антигени еритроцитів та антигени ядерних клітин.

**Видові антигени** характерні для біологічного виду, у людини вони представлені сироватковими білковими антигенами. У сироватці крові людини виявляють близько 16 різних антигенів. У судовій медицині, наприклад, використовують виявлення цих антигенів для визначення видової належності плям крові або інших біологічних рідин.

Антигени еритроцитів — глікопротеїни (**ізоантигени**). За цими антигенами люди розрізняються у межах виду на окремі групи. Відомо понад 100 еритроцитарних антигенів, які об'єднуються в 19 ізоеритроцитарних систем. За цими антигенами усі люди поділяються за чотирма групами крові системи АВ0, представники кожної з них можуть бути резус-позитивними або резус-негативними. Ізоантигени еритроцитів систем АВ0 та Rh (резус-антигени) мають велике значення при переливанні крові.

Антигени ядерних клітин є також глікопротеїнами клітинних мембран. Їх називають HLA (англ. *Human leucocyte antigens* — лейкоцитарні антигени людини). На практиці для визначення антигенної структури тканин донора та реципієнта при пересадженні органів визначають саме антигени лейкоцитів. Вони є головним комплексом сумісності (гістосумісності) (ГКС, або англ. — MHC). Антигени ГКС представлені на мембранах усіх ядерних клітин.

Існує два класи HLA. HLA класу I складаються з двох поліпептидних ланцюгів з різною молекулярною масою ( $\alpha$ -ланцюг з молекулярною масою 44 кДа,  $\beta$ -ланцюг — 11,6 кДа). Основна біологічна роль цих антигенів — позначення для імунної системи «свого», який не підлягає атаці. HLA I класу ділять на А, В і С. За даними ВООЗ 1980 р., налічують 20 антигенів HLA — А, 42 антигени HLA — В та 8 антигенів HLA — С. Ці антигени

визначають за допомогою антитіл, які утворюються в організмі вагітних жінок внаслідок імунізації антигенами плода.

HLA класу II складаються з двох поліпептидних ланцюгів приблизно однакової молекулярної маси (34 і 38 кДа). Ці антигени представлені, передусім, на мембранах клітин, які беруть участь в імунній відповіді — макрофагів, Т- та В-лімфоцитів. Їх розділяють на HLA — D та HLA — DR і визначають при сумісному культивуванні лімфоцитів, при цьому антигени D збігаються з відповідними антигенами DR. Антигени D/DR беруть участь у регуляції імунної відповіді. Таким чином, відомо 82 варіанти антигенів системи HLA. Їхня наявність в організмі людини контролюється генами 6-ї хромосоми. Розрахунки показують, що набір антигенів ГКС, які збіглися, може теоретично існувати у двох осіб із 5 мільярдів, тобто практично однаковий набір можуть мати тільки однояйцеві близнюки.

Встановлено певний зв'язок деяких захворювань з деякими антигенами HLA. Наприклад, від 71 до 100 % людей, які страждають на анкілозуючий спондиліт, мають антиген HLA-B27, тим часом, як серед здорових людей частота наявності цього антигену лише 3–12 %. Люди з антигеном B7 часто характеризуються імунологічною дефектністю щодо певного вірусу, що може призводити до розвитку латентної вірусної інфекції. Визначення антигенів еритроцитів і системи HLA має значення для визначення батьківства, материнства, оскільки існують закони успадкування цих антигенів.

Існує органна, органоїдна, стадіоспецифічність. Наприклад, альфа-фетопротеїн міститься в організмі плода, а у дорослого не виявляється. Якщо його знаходять в організмі дорослого, це вказує на первинний рак печінки.

Існує також патологічна специфічність (опікові, променеві, ракові антигени, автоантигени), яка виникає внаслідок зміни структури білків організму, адсорбції хімічних речовин на клітинах, травми.

## 6. СТРУКТУРА АНТИТІЛ. КЛАСИ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ \_\_\_\_\_

**Антитіло** — білок-імуноглобулін, який виробляється в організмі у відповідь на антиген і здатний специфічно взаємодіяти з відпо-

відним антигеном. Нині часто застосовують термін **імуноглобулін**. Ці терміни можна вважати синонімами.

Імунна сироватка — це сироватка крові, яка містить велику кількість антитіл до певного антигену. Імунні сироватки отримують шляхом введення тваринам відповідного антигену. В організмі тварини виробляються антитіла на цей антиген, з крові такої тварини й отримують імунні сироватки. Цей процес називається **імунізація**. Імунні сироватки використовують для профілактики, лікування та діагностики інфекційних захворювань.

Антитіло — фактор специфічного гуморального імунітету, молекула, яка розпізнає антиген.

Антитіла є специфічними білками-імуноглобулінами. Їхня будова була визначена Г. Едельманом і Р. Портером, які вивчали так звані мієломні білки — продукти злоякісного розвитку певного клону лімфоцитів у хворих на мієлому. Інколи мієлома розвивається з однієї плазматичної клітини, тоді в організмі накопичується багато однакових молекул імуноглобуліну, які легко вивчати. Сьогодні з цією метою застосовують моноклональні антитіла.

Молекула будь-якого імуноглобуліну структурно організована за одним планом (рис. 7.2).

Вона складається з двох типів ланцюгів — важких (H — англ. *heavy*) та легких (L — англ. *light*). Ланцюги зв'язані дисульфідними містками. Легкі ланцюги мають молекулярну масу 20 кДа, містять 213–216 амінокислотних залишків і наполовину мають однакову первинну структуру незалежно від специфічності до антигену. Друга половина легких ланцюгів може мати багато варіантів, послідовність амінокислотних залишків у неї різна у антитіл до різних антигенів. Важкі ланцюги (молекулярна маса дорівнює 50 кДа, близько 500 амінокислотних залишків) складаються на 3/4 з константної та на 1/4 — з варіабельної частини.

Активний центр антитіла, який реагує з антигеном, називається **паратопом**. Він утворений варіабельними ділянками легких і важких ланцюгів.

При розщепленні протеолітичними ферментами з молекули імуноглобуліну утворюються два або три фрагменти. У разі дії пепсину — Fc- і (Fab)<sub>2</sub>-фрагменти, папаїну — Fc- і 2 Fab-фрагменти.

Fc-фрагмент (англ. *Fragment cristallizable*) — фрагмент, який кристалізується, або константний фрагмент, має однакову бу-

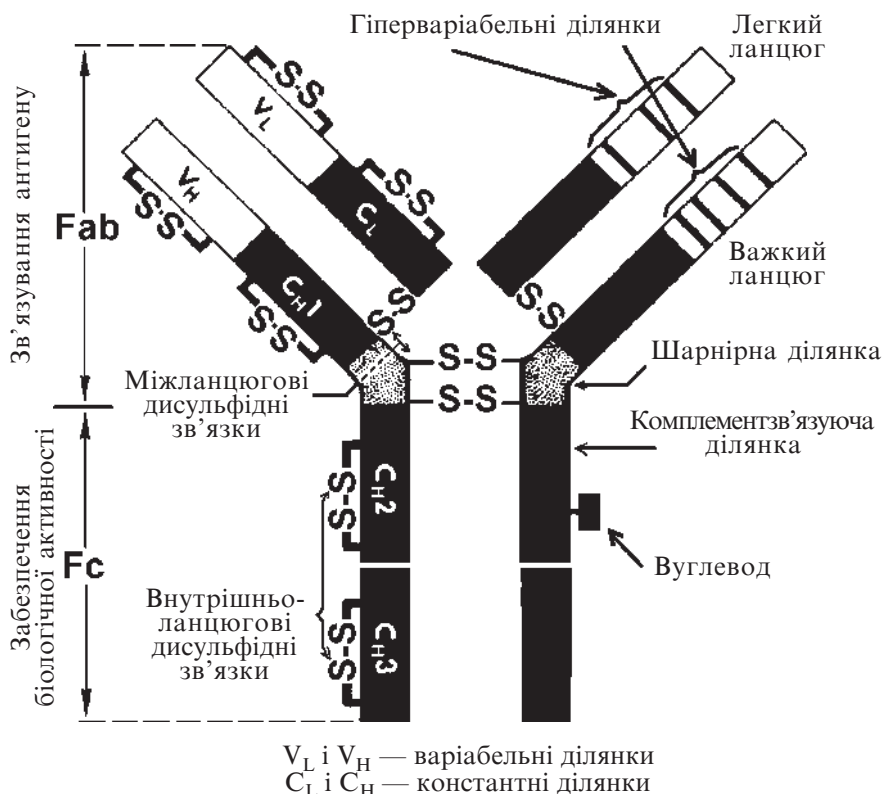


Рис. 7.2. Структура молекули імуноглобуліну (за W. E. Paul)

дову незалежно від специфічності імуноглобуліну до антигену. Він утворений константними частинами двох важких ланцюгів. У зоні Fc-фрагмента містяться рецептори до фагоцитів, комплементу, а також ділянки, які визначають видову, групову та індивідуальну антигенну специфічність молекули імуноглобуліну. Хоча Fc-фрагмент безпосередньо не реагує з антигеном, він визначає біологічну активність імуноглобуліну та його участь в імунологічних реакціях.

Fab-фрагмент (англ. *Fragment antigen binding*) — фрагмент, який реагує з антигеном. Він створений приблизно половиною важкого ланцюга та легким ланцюгом, варіабельні частини яких формують активний центр — паратоп. (Fab)<sub>2</sub>-фрагмент є димером Fab-фрагмента, має два активні центри для зв'язку з антигеном.

Імуноглобуліни за будовою та біологічними властивостями поділяються на 5 класів (табл. 7.1).

Імуноглобуліни кожного класу мають принципово однакову організацію, вони складаються з одного або кількох мономерів. Мономер містить характерний для цього класу імуноглобулінів важкий ланцюг, а легкі ланцюги (їх може бути два варіанти — або обидва легкі  $\chi$ -ланцюги, або  $\lambda$ -ланцюги) у всіх класів імуноглобулінів однакові, відрізняються лише по відношенню до антигену. Крім того, імуноглобуліни можуть містити додатковий J-ланцюг та додаткові компоненти. Усі молекули імуноглобулінів містять вуглеводи.

**IgG** — основний клас імуноглобулінів. Структура IgG відповідає вищезазначеній. У сироватці міститься до 80 % антитіл класу IgG. Молекулярна маса їх близько 160 кДа, це 7S-антитіла — єдиний клас антитіл, який проходить через плаценту, утворюючи натуральний пасивний імунітет. IgG беруть участь в основних реакціях організму на антиген, можуть активувати комплемент і фагоцитоз.

**IgM** — макроглобуліни, їх вміст у сироватці крові становить 5–10 % усіх антитіл. Молекулярна маса IgM близько 1000 кДа, це 19S-антитіла, вони — пентамери. Кожний мономер за будовою подібний до IgG, але важкий ланцюг цього імуноглобуліну відрізняється від важкого ланцюга IgG та інших імуноглобулінів.

Таблиця 7.1. Фізико-хімічні властивості імуноглобулінів людини

Характеристика імуноглобулінів	Ізотип імуноглобуліну *				
	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Середня концентрація в сироватці, г/л	14	1,5	3	0,05	0,00005
Маса, кДа	160	970	160	184	188
Вуглеводи, %	2–3	12	7–11	9–14	12
Період напіврозпаду, дн	21	5	6	3	2
Важкий ланцюг	$\gamma$ (гамма)	$\mu$ (мю)	$\alpha$ (альфа)	$\delta$ (дельта)	$\epsilon$ (іпсилон)

\* Ізотип імуноглобуліну визначається типом важкого ланцюга. Різноманітні характеристики імуноглобулінів також визначаються важким ланцюгом. Різновиди важких ланцюгів у межах класу формують підкласи.



IgM структурно має 10 активних центрів, хоча водночас можуть бути активними не більше п'яти. IgM раніше за всіх з'являються в філогенезі та при імунній відповіді на антиген. Вони високоактивні, але специфічність їх дещо менша, ніж у IgG, можуть активувати комплемент та фагоцитоз.

**IgA** — секреторні антитіла. Їх може бути до 10 % у сироватці, але основна маса міститься на слизових оболонках. Молекулярна маса може дорівнювати 170–350 кДа (7S–11S). Містять секреторний компонент, який стабілізує його молекулу до дії протеолітичних ферментів, тому IgA зберігають активність на слизових оболонках дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів. Вони виконують виключно важливу функцію у захисті організму від інфекційного агента, нейтралізують мікроорганізми у вхідних шляхах. Через плаценту не проходять, але передаються дитині з молоком матері.

**IgE** — реакіни, шкірно-сенсibiliзуючі антитіла, відіграють роль у алергічних реакціях. Містять цитофільний компонент для зв'язку з тучними клітинами, базофілами, клітинами шкіри.

**IgD** — мало вивчені. Можливо, беруть участь в автоалергічних процесах.

IgE і IgD належать до 7S-антитіл, їхній вміст у сироватці крові сумарно не досягає 0,1 %.

Вміст імуноглобулінів визначають кількісно за реакцією преципітації в гелі за Манчини, для чого застосовують набори імунних сироваток проти важких ланцюгів імуноглобулінів, за антигенною структурою яких імуноглобуліни різняться. Антигенна структура легких ланцюгів у імуноглобулінів різних класів однакова.

## 7. ПРИРОДНІ АНТИТІЛА

---

У сироватці крові завжди наявні так звані нормальні антитіла — це ізоантитіла та антитіла до мікрофлори, з якою людина зустрічається у повсякденному житті. У гнотобіонтів (безмікробних тварин) виявляється знижений вміст нормальних антитіл за рахунок відсутності значного антигенного впливу мікрофлори. У новонародженої дитини природні антитіла не виявляються, потім поступово зростають титри природних антитіл до їх стабілізації при дозріванні імунної системи організму.

Вважають, що ізоантитіла до антигенів системи АВ0 — результат імунізації антигенами мікроорганізмів, подібних за будовою до антигенів А і В.

Існує генетична детермінованість натуральних антитіл — у однойцевих близнюків спостерігається схожість титрів нормальних антитіл. Це пов'язано з тим, що різні антигени у людини можуть давати сильну або слабку відповідь, що контролюється генетично. При ідентичності генотипу у однойцевих близнюків однаковою буде й відповідь імунної системи на однакові антигени.

Нормальні антитіла до мікроорганізмів, мабуть, відіграють певну роль у резистентності організму до інфекції, бо можуть виконувати опсонізуючу функцію при фагоцитозі на початкових етапах взаємодії макроорганізму зі збудником, а також забезпечують активацію системи комплементу.

## ЛЕКЦІЯ VIII

# БІОЛОГІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ \_\_\_\_\_

1. *Феноменологія імунної відповіді*
2. *Регуляція імунної відповіді*
3. *Ідіотип-антиідіотипові взаємодії*
4. *Клітинні основи імунної відповіді*
5. *Клітинний імунітет*
6. *Цитокіни*
7. *Субпопуляції Т- і В-клітин*
8. *Натуральні кілери*

## 1. ФЕНОМЕНОЛОГІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ \_\_\_\_\_

Розрізняють шість форм імунної відповіді організму на антиген: синтез антитіл, формування гіперчутливості негайного типу (ГНТ), гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ), імунологічної пам'яті, імунологічної толерантності, ідіотип-антиідіотипові взаємодії (табл. 6.2). Усі ці форми фактично можна звести лише до двох: формування **антигенреактивних молекул** (антитіл-імунoglobулінів) і **антигенреактивних клітин** (сенсibilізованих лімфоцитів зі специфічними до антигену рецепторами).

### Синтез антитіл

Найпростіше демонструється імунна відповідь у формі синтезу антитіл. Динаміка накопичення титрів антитіл після першого введення антигену (первинна імунна відповідь) характеризується такими закономірностями. Антитіла у певній кількості з'являються з 7-го дня, максимуму титр антитіл досягає на 10–15-й день, наприкінці місяця титри антитіл знижуються і лише незначно перевищують фонові (рис. 8.1).

При вторинній імунній відповіді титри антитіл збільшуються

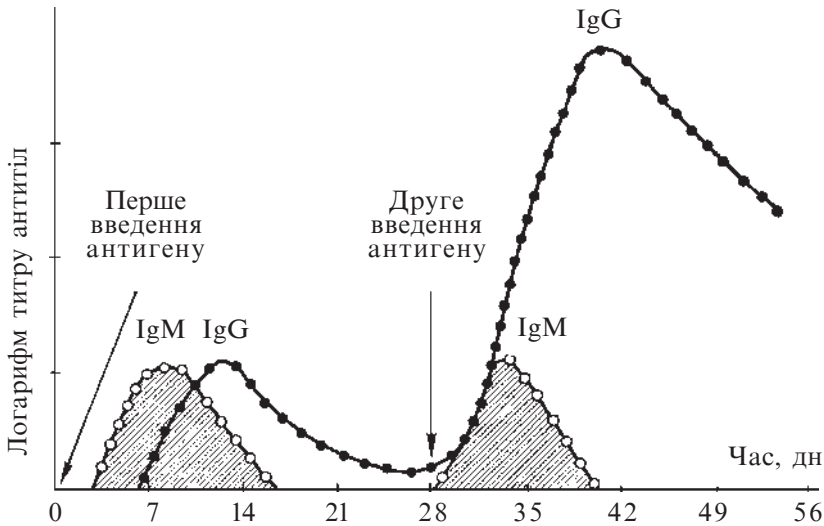


Рис. 8.1. Динаміка накопичення антитіл при первинній та вторинній імунній відповіді

з другого дня, а зниження титрів антитіл відбувається значно повільніше, рівень титрів набагато вище.

Динаміка накопичення антитіл, які належать до різних класів імуноглобулінів, розрізняється при первинній і вторинній відповіді. При первинній відповіді можна побачити лише деяке відставання росту IgG порівняно з рівнем IgM. При вторинній відповіді титри IgM зростають практично так само, як і при первинній, тим часом як титри IgG зростають швидше за титри IgM, а далі довго утримуються на високому рівні. Тому менш ніж через місяць після вторинної стимуляції антигеном у крові визначаються тільки IgG.

## Імунологічна пам'ять

Описана динаміка антитіл є проявом імунологічної пам'яті — прискореного і підсиленого синтезу антитіл на вторинний контакт з антигеном.

Імунологічна пам'ять обумовлена формуванням антиген-реактивних лімфоцитів — клітин пам'яті — Т- і В-. Короткочасна імунна пам'ять обумовлена обома типами лімфоцитів, а тривала — пов'язана більше з Т-лімфоцитами, але існують також і

довгоіснуючі В-лімфоцити. Довгоіснуючі клітини пам'яті можуть перебувати у спокої понад 10 років без мітозів, що підтверджується хромосомним аналізом лімфоцитів. При культивуванні лімфоцитів людей, яким 10–15 років тому здійснювали радіотерапію для лікування анкілозуючого спондилоартрозу, в деяких лімфоцитах були знайдені настільки грубі хромосомні аберації, що така клітина обов'язково б загинула при поділі. Отже, частина лімфоцитів зберігалася без поділу протягом багатьох років, оскільки середня тривалість життя лімфоцита значно менша.

Має значення вид антигену та його колоїдна структура, наприклад, корпускулярний антиген звичайно сприяє більш тривалій продукції антитіл, ніж антиген, розчинений у рідинах організму. Має значення також шлях введення антигену в організм — підшкірно або внутрішньовенно. При ін'єкції корпускулярного антигену підшкірно синтез антитіл відбувається переважно в лімфовузлі, регіонарному місці введення, при внутрішньовенному введенні імунна відповідь поширюється на багато лімфовузлів та селезінку.

Підвищує імунну відповідь введення антигену з стимулятором, наприклад, у суміші з ад'ювантом Фрейда, який містить ланолін, вазелінову олію та вбиті мікобактерії туберкульозу. При введенні антигену, емульгованого в такому ад'юванті, відбувається уповільнена резорбція антигену з олійної фази, що збільшує тривалість антигенного впливу. Додавання мікобактерій підсилює стимулювальний ефект на імуногенез за рахунок дії мураміддипептиду, який міститься у мікобактеріях.

Підвищує рівень імунної відповіді введення антигену, адсорбованого на гелі гідроокису алюмінію (наприклад, на алюмінієвому галуні, рос. — *квасцы*) внаслідок утворення депо антигену.

Із такої картини динаміки синтезу антитіл можна зробити такі практичні висновки:

— для утворення імунітету вакцину необхідно вводити завчасно, щоб імунітет виробився до початку епідемії;

— необхідна повторна імунізація, при якій використовується підвищений синтез антитіл під час вторинної імунної відповіді (наприклад, імунізація вакциною АКДП проводиться тричі з перервою в один місяць);

— необхідно використовувати ад'юванти для підвищення імуногенності вакцин (наприклад, застосовують вакцини, адсорбовані на гідроокисі алюмінію);

— якщо організм був раніше імунізований, то повторне введення антигенів може створити імунітет у більш ранні строки. Наприклад, при проведенні екстреної профілактики правця у людей, які були вакциновані, обмежуються лише введенням анатоксину, тоді як невакцинованим паралельно вводять готові антитіла — протиправцеву сироватку;

— неоднакова динаміка титрів IgM- і IgG-антитіл дозволяє проводити диференціацію між наявною нині інфекцією і тою, яка була раніше.

В синтезі антитіл розрізняють **2 фази: індуктивну та продуктивну**.

**Індуктивна фаза** — це перші 24–72 год, коли відбувається засвоєння антигенної інформації, розмноження і диференціація клітин. Індуктивна фаза сприйнятлива до радіації та цитостатиків, наприклад, кортизону.

**Продуктивна фаза** може бути умовно поділена на клітинну (до 6 діб після введення антигену) та видільну (викид антитіл у кровообіг).

#### **Імунологічна толерантність**

Імунологічна толерантність — відсутність імунної відповіді організму на певний антиген. Вона може існувати як до типових, так і до аутоантигенів.

**Природна імунологічна толерантність** виникає до власних антигенів і контролює відсутність аутоагресії імунної системи.

**Штучну імунологічну толерантність** відкрили М. Гашек і П. Медавара (1953) незалежно один від одного. На етапі відкриття це явище найбільш докладно вивчено П. Медавара. Класичний дослід полягав у тому, що вагітним самкам мишей робили розтин черевної стінки, після чого вводили кожному плоду крізь стінку матки суспензію клітин селезінки мишей іншої лінії. Після цього черевну стінку зашивали, вагітність тривала. Новонародженим мишенятам через деякий час пересажували шкіру від тієї лінії мишей, яка була донором клітин селезінки у даному експерименті. Клаптик шкіри приживлявся так само, ніби це була шкіра тієї ж лінії мишей — сформувалася штучна імунологічна толерантність.

Штучна імунологічна толерантність формується при контакті імунної системи з антигеном у ембріональному періоді, однак для її підтримки, як визначили пізніше, необхідне збереження антигену в організмі. Коли антиген повністю вилучається з організму, відновлюється імунна відповідь на цей антиген.

За Бернетом, стан імунологічної толерантності обумовлено виведенням із організму відповідних клонів лімфоцитів під впливом контакту незрілих клітин з великою дозою антигену. Однак сьогодні імунологічна толерантність трактується як активний стан імунної системи, обумовлений антиген-дією реактивних Т-супресорів. Втрата толерантності призводить до розвитку автоагресії імунної системи проти власного організму.

Форми імунної відповіді у вигляді **гіперчутливості негайного (ГНТ)** та **уповільненого (ГУТ) типів** будуть розглянуті докладно на лекції з теми «Алергія».

## 2. РЕГУЛЯЦІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ \_\_\_\_\_

Імунна відповідь регулюється організмом за допомогою різних механізмів. Насамперед, існує **генетичний контроль** сили імунної відповіді на певний антиген. Сила імунної відповіді на антиген А може бути вища, ніж на антиген В у цьому організмі, а в іншому організмі — навпаки.

Існують **гени імунної відповіді (Іг-гени)**, зв'язані з генами головного комплексу гістосумісності (ГКС) у 6-й хромосомі. Вони здійснюють генотиповий контроль відповіді організму на антиген.

Регулятором сили імунної відповіді є також сам **антиген**. У певних межах, чим вища доза антигену, тим сильніша імунна відповідь. Однак існує низькодозова та високкодозова толерантність (останню раніше позначали як імунологічний параліч). Мають значення також спосіб введення антигену, місце і кратність. Суттєвими також є агрегатний стан антигену (корпускулярний або розчинний), його валентність (кількість антигенних детермінант — епітопів), молекулярна маса.

Регулює імунну відповідь також і кінцевий продукт імунної відповіді — **антитіло**. Накопичення антитіл спричинює гальмування імунної відповіді. Велике значення має ізотип (клас) імуноглобулінів. Відомо, що наявність ІgМ стимулює, а ІgG — гальмує синтез антитіл. Це зумовлено тим, що Т-хелпери мають рецептор до ІgМ, а супресори — до ІgG. Протягом первинної імунної відповіді спочатку синтезується ІgМ, потім відбувається переключення на синтез ІgG, отже, фазність продукування ІgG є також фактором регуляції імунної відповіді. Така динаміка синтезу ІgG та ІgМ використовується у серологічній діагностиці.

Наприклад, одним із критеріїв діагнозу інфекційного захворювання є синтез до антигенів збудника антитіл класу IgM. Наявність тільки IgG-антитіл може свідчити про анамнестичну реакцію, як це вже обговорювалось раніше.

### 3. ІДЮТИП-АНТИІДЮТИПОВІ ВЗАЄМОДІЇ —

Якщо всі вищезазначені форми імунної відповіді є результатом роботи імунної системи проти антигену і спрямовані на розпізнавання та вилучення чужорідного антигену, то ця форма імунної відповіді здійснює роботу імунної системи для власних потреб і саморегуляцію імунної системи.

Теорія ідіотип-антиідіотипових взаємодій (теорія імунологічної сітки, за Н. Джерне) складна, нині триває її подальший розвиток. Розглянемо спрощене, схематичне поняття про основні аспекти теорії імунологічної сітки.

У відповідь на антиген імунна система виробляє антигенреактивні продукти, які спричиняють елімінацію антигену з організму.

Коли антиген буде вилучено, залишаються тепер вже не потрібні клітинні системи для продукції антитіл та антигенреактивних лімфоцитів, а також готові антитіла. Якщо не буде механізму їх гальмування, то імунна система, забруднена такими молекулами і клітинами, не зможе оперативно реагувати на мінливу антигенну ситуацію в організмі, виконувати свою функцію імунологічного нагляду.

Механізми регуляції функції імунної системи було розглянуто (саморегуляція за принципом зворотного зв'язку, регуляція за рахунок концентрації антигену тощо), відіграє роль також нейрогуморальна регуляція фізіологічних функцій організму. Однак найбільш ефективна і тонка регуляція імунної відповіді здійснюється ідіотип-антиідіотиповим механізмом.

Імуноглобуліни, що утворюються у відповідь на антиген, розрізняються за класами та підкласами (за **ізотипами**), **алотипами** (варіанти будови білків усередині виду), хоча мають однакову специфічність взаємодії з цим антигеном. З іншого боку, молекули імуноглобулінів можуть належати до одного класу, підкласу та алотипу, однак мати активний центр до різних антигенних детермінант, тобто розрізнятися за паратопами. Такі відмінності дістали назву **ідіотипових**. Вони зумовлені будовою ак-



тивного центру (паратопу), комплементарного антигенній детермінанті (епітопу). Тому структура активного центру антитіла несе відбиток генетично чужорідної антигенної детермінанти, хоча і є результатом роботи власних генів організму (рис. 8.2).

Отже, антитіла до різних антигенів можна розрізняти імунологічно. В експериментах на лінійних тваринах доведено можливість отримання антитіл, синтезованих в одному організмі, здатних розрізнявати імуноглобуліни з різною специфічністю до антигену. Таким чином, імунна система розрізняє імуноглобуліни за їхніми активними центрами і здатна утворювати антитіла, реагуючи з цими активними центрами, що підтверджено експериментально. Вони дістали назву **антиідіотипові** антитіла.

Коли антиген сполучений зі створеними антитілами і буде виведений із організму, залишок антитіл до цього антигену (ідіотип-позитивні молекули) спричинює утворення антиідіотипових антитіл, що нейтралізують імуноглобуліни до цього антигену і гальмують клітини, які утворюють антитіла до цього антигену. Внаслідок цього утворення антитіл припиняється, а імунна відповідь на антигенний стимул зупиняється.

Після гальмування ідіотип-позитивних молекул та клітин (аналогічні процеси відбуваються і відносно специфічних клітинних рецепторів проти антигенреактивних клітин) з'являється надмірна кількість антиідіотипових антитіл, які стимулюють роботу імунної системи проти своїх специфічних активних центрів, утворюються анти-антиідіотипові антитіла. Це повторюється 6–8 разів, відбувається зміна антиідіотипових продуктів із поступовим зниженням рівня відповіді на черговий стимул, доки імунна відповідь не зупиниться зовсім на пороговому рівні. Утворюється складна імунологічна сітка з ідіотипових та антиідіотипових молекул і клітин, яка перебуває в динамічній рівновазі.

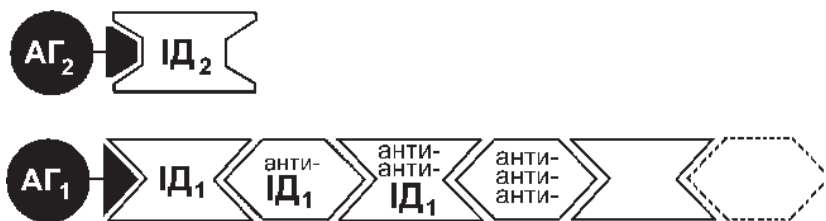


Рис. 8.2. Спрощена схема ідіотип-антиідіотипових сіткових взаємодій за N. Ерне

Повторне введення антигену спричинює порушення рівноваги між цими продуктами, знову починає розвиватись імунна відповідь у вигляді продукції ідіотип-позитивних антитіл та подальшої антиідіотипової реакції.

Отже, маючи в своєму розпорядженні антиідіотипові антитіла, можна регулювати функцію імунної системи у необхідному напрямку за окремими клонами імунокомпетентних клітин. Експериментально доведено, що можна пригнічувати автоагресивні клони при автоімунних процесах, стимулювати протипухлинний та антимікробний імунітет.

Наприклад, утворюється несприйнятливність до інфекційної хвороби за допомогою введення не вакцини із мікробних антигенів, а антиідіотипових антитіл — так званих антиідіотипових вакцин. Доведено також можливість розвитку протипухлинної резистентності при введенні антиідіотипових антитіл.

Враховуючи можливість одержання моноклональних антитіл, які продукуються за допомогою генів людини, таке управління функцією імунної системи реальне уже сьогодні.

Проте теорія імунологічної сітки значно складніша, ніж було викладено вище. Має значення доза антиідіотипових антитіл. Доведено, що малі дози їх стимулюють, а великі — гальмують відповідну реакцію імунної системи. Крім того, активний центр антиідіотипового антитіла не завжди повторює структуру антигенної детермінанти, відбувається також синтез антиідіотипових антитіл до інших ділянок молекули імуноглобуліну.

Сіткові взаємодії ідуть паралельно і на рівні рецепторів Т-лімфоцитів, тому обнадійливі перспективи імунорегуляції вимагають обережної оцінки та коректної клінічної апробації до широкого впровадження в практику.

## **4. КЛІТИННІ ОСНОВИ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ**

---

Згадаємо про клітини, які беруть участь у імунній відповіді. Диференціація клітин гемопоетичного ряду вже вивчалась, тому наводимо лише спрощену схему (рис. 8.3).

Усі клітини імунної системи, що відповідають за імунну реактивність і неспецифічну резистентність, виникають з єдиної гемопоетичної стовбурової клітини. Диференціація не має зворот-

ного ходу, тобто якщо клітина пройшла певний етап диференціації, вона вже не здатна диференціюватися в іншому напрямку або повернутися на попередній етап. Це є важливим для розуміння механізмів імунної відповіді.

**Гуморальна імунна відповідь** — це синтез антитіл. Антиген поглинається макрофагом (А-клітина) та підлягає переробці (процесингу) (рис. 8.4). Імунологічно значущі компоненти антигену виводяться на мембрану макрофага та розміщуються на ній у комплексі з антигеном гістосумісності II класу, HLA-D (англ. *Immuno-associated protein*, імуно-асоційований протеїн — Ia-білок). У такому комплексі антиген ефективно розпізнається лімфоцитами, його імуногенність зростає у 1000 разів, тому антиген, процесований макрофагом і з'єднаний з Ia-білком, іноді називають **суперантигеном**. Макрофаг виконує не тільки підготовку, а й анти-

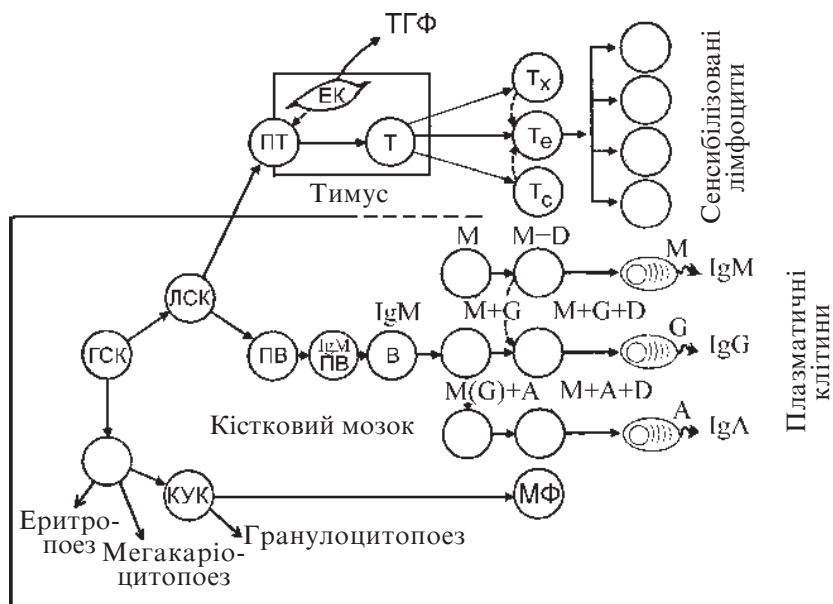
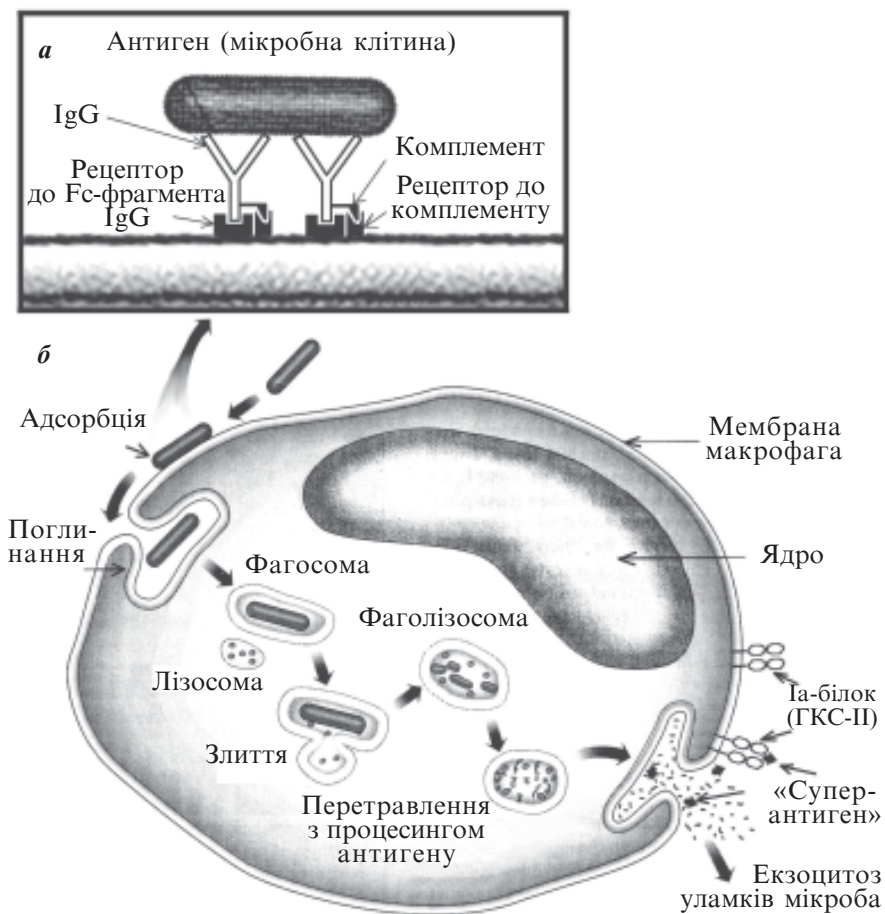


Рис. 8.3. Схема розвитку клітин імунної системи:

ГСК — гемопоетична стовбура клітина; ЛСК — лімфопоетична стовбура клітина; ПТ — попередник Т-лімфоцитів; Т — Т-клітина; ЕК — епітеліальна клітина тимуса; ТГФ — тимічні гормональні фактори; Тх — Т-хелпер; Те — Т-ефектор; Тс — Т-супресор; ПВ — попередник В-лімфоцитів; В — В-клітина; М, D, G, A — імуноглобулінові рецептори, які належать до різних класів імуноглобулінів; КУК — колонієутворювальна клітина; МФ — макрофаг (моноцит)



*Рис. 8.4.* Фагоцитоз макрофагом опсонізованого антигену:

*а* — схема адсорбції на мембрані макрофага мікробного антигену, опсонізованого антитілом і комплементом, за участі рецепторів до Fc-фрагмента імуноглобуліну і рецепторів до C3; *б* — схема фагоцитозу мікробного антигену з процесингом і презентацією антигену в комплексі з антигеном ГКС II класу

генпрезентуючу функцію — представляє антиген іншим клітинам.

Крім макрофага, значну роль у презентації антигену відіграють також дендритні клітини, в петлях яких затримуються імунокомпетентні клітини, що беруть участь в імунній відповіді.

В організмі існує велика кількість антигенпрезентуючих клітин, більшість з них експресують молекули ГКС II класу постійно.

Інші клітини, подібні до Т-лімфоцитів і клітин ендотелію, можуть стимулювати експресію молекул ГКС–II відповідними лімфокінами (табл. 8.1).

Відносна роль кожного типу клітин залежить від виду імунної відповіді (первинна чи вторинна) і місця реакції. Найбільш вивчені антигенпрезентуючими клітини — макрофаги та дендритні клітини. Однак у деяких випадках В-клітини можуть бути важливими антигенпрезентуючими клітинами, які мають на поверхні специфічні до антигену імуноглобулінові рецептори. За допомогою цих рецепторів антиген приєднується до В-клітин і презентується іншим імунокомпетентним клітинам. Роль В-клітин стає особливо суттєвою при вторинній імунній відповіді, особливо, якщо концентрація антигену низька. При первинній імунній відповіді кількість специфічних В-клітин мала, їхні рецептори мають низьку афінність; у цьому випадку, імовірно, найважливішими є макрофаги та дендритні клітини.

Ключовою особливістю всіх антигенпрезентуючих клітин є те, що вони можуть поглинати антиген, розщеплювати і презентувати його Т-клітинам у комплексі з Ia-антигеном.

Надалі клітинні взаємодії відбуваються так (рис. 8.5): Т-хелпер, що має специфічний до антигену рецептор, реагує своїм рецептором з антигеном, який представлений антигенпрезентуючою клітиною у комплексі з Ia-білком. Т-хелпер розпізнає чужорідний антиген тільки у такому комплексі. Він має подвійний рецептор — до чужорідного антигену та до свого Ia-білка. Не зовсім зрозуміло, відбудеться таке подвійне розпізнавання поряд розміщених антигену та Ia-білка, чи необхідна взаємодія антигену з Ia-білком із взаємною зміною їх структури, тоді розпізнавання має йти одним зміненням рецептором Т-хелпера. В результаті Т-хелпер одержує перший **специфічний** активуючий сигнал — від антигену.

Необхідно ще два сигнали. Один з них — адгезивні молекули на поверхні макрофага і Т-хелпера (**інтегрини**). Тільки комплементарна взаємодія адгезивних молекул на поверхні цих клітин дає можливість ефективної їх взаємодії.

Другий сигнал — це **ІЛ-1** (інтерлейкін-1), який продукується й іншими клітинами і до якого є рецептор у Т-хелпера.

Обидва сигнали є **неспецифічними** щодо антигену, але необхідні для активації Т-хелпера. В результаті цього Т-хелпер активується специфічним сигналом та двома неспецифічними, що приводить до проліферації Т-клітин і продукування ними

Таблиця 8.1. Антигенпрезентуючі клітини

Група	Тип	Локалізація	Експресія антигенів ГКС II класу
Фагоцитуючі клітини	Моноцити	Кров	+
	Макрофаги	Тканини	+
	Макрофаги крайових зон	Селезінка і лімфатичні вузли	+
	Клітини Кулфера	Печінка	+
	Мікроглія	Мозок	+++++
Лімфоцити	В-клітини	Лімфоїдна тканина і ділянки імунної відповіді в тканинах	+(+++)
	Т-клітини		
Нефагоцитуючі конститутивні	Клітини Лангерганса	Шкіра	++
	Інтердигітатні клітини	Лімфоїдна тканина	++
Антигенпрезентуючі клітини	Фолікулярні дендритні клітини	Лімфоїдна тканина	0
Факультативні Антигенпрезентуючі клітини	Астроцити	Мозок	0
	Фолікулярні клітини	Щитоподібна залоза	0
	Ендотелій	Судинна та лімфоїдна тканина	0
	Фібробласти	Сполучна тканина	++

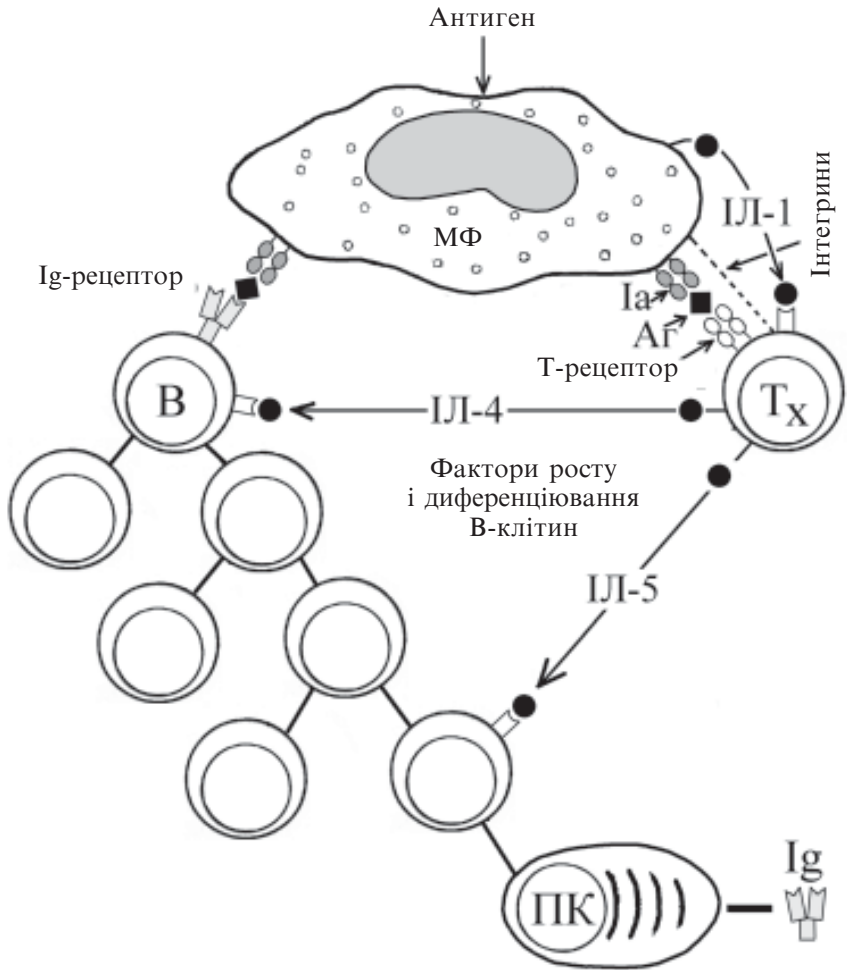
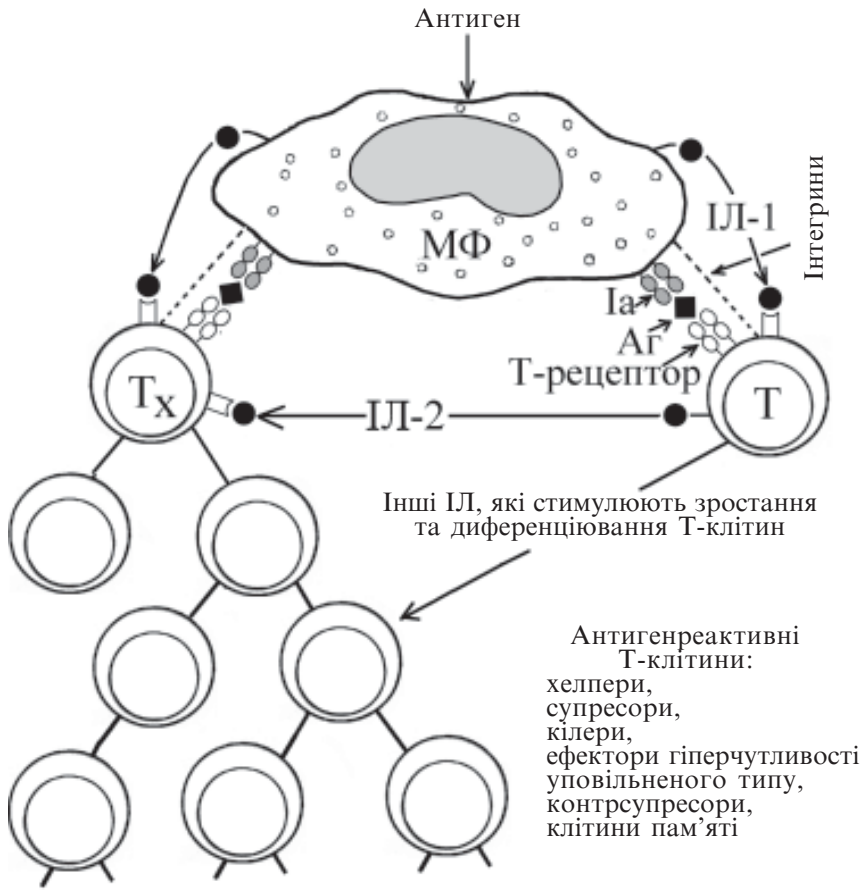


Рис. 8.5. Взаємодія клітин (міжклітинна кооперація) при гуморальній імунній відповіді

інших лімфокінів: факторів росту та диференціювання В-клітин — ІЛ-4, ІЛ-5 тощо. Ці лімфокіни (інтерлейкіни) є неспецифічним активуючим фактором для проліферації та диференціювання В-лімфоцитів. Але В-лімфоциту потрібен також і специфічний активуючий сигнал — взаємодія його імуноглобулінового рецептора з антигеном на макрофагу, або навіть у деяких випадках — з розчиненим антигеном. Реагуватиме тільки той В-лімфоцит, імуноглобуліновий рецептор якого специфічний до антигену. А



Гіперергічне запалення,  
 відторгнення трансплантата,  
 протипухлинний імунітет,  
 протимікробний імунітет,  
 протівірусний імунітет

Антигенреактивні  
 Т-клітини:  
 хелпери,  
 супресори,  
 кілери,  
 ефектори гіперчутливості  
 уповільненого типу,  
 контрсупресори,  
 клітини пам'яті

Рис. 8.6. Взаємодія клітин (міжклітинна кооперація) при клітинній імунній відповіді

рецептор В-лімфоцита вже є «заякореним» антитілом. В-лімфоцит, який одержав два активуючих сигнали через свої рецептори (від антигену та фактора росту В-клітин ІЛ-4), проліферує та диференціюється в антитілоутворювальну клітину, що синтезує антитіла до цього антигену, який спричинив стимуляцію цієї клітини. Внаслідок цього продукуються специфічні імуноглобуліни, реалізується гуморальна імунна відповідь.



## Клітинна імунна відповідь

Вона формується дещо раніше, ніж гуморальна (рис. 8.6). Аналогічно відбувається активація Т-хелпера антигеном і ІЛ-1, внаслідок чого активований Т-хелпер (індуктор) продукує ІЛ-2, лімфокін Т-Т взаємодії. ІЛ-2 спричинює проліферацію Т-хелперів та диференціацію їх в ефекторні Т-клітини (кілери, супресори, клітини пам'яті, ампліфасери, ефектори ГУТ). Т-лімфоцити також активуються за принципом подвійного сигналу — специфічного (взаємодія рецептора з антигеном) та неспецифічного (взаємодія рецептора з ІЛ-2).

Отже, імунна відповідь базується на відбиранні та стимуляції розмноження (проліферації) і диференціюванні лімфоцитів, здатних реагувати з антигеном до контакту з антигеном. Роль антигену полягає у виборі та підтримці розмноження й диференціювання відповідного клону лімфоцитів. Так формуються і клітинний, і гуморальний імунітет.

Особливо важливе значення у захисті організму та імунологічному нагляді має клітинний імунітет.

## 5. КЛІТИННИЙ ІМУНІТЕТ

---

Термін **клітинно-опосередкований імунітет**, або **клітинний імунітет** визначає специфічні імунні реакції, в яких антитіла не беруть участі, а основну роль відіграють антиген-реактивні лімфоцити. Тривалий час єдиним відомим проявом клітинного імунітету була гіперчутливість уповільненого типу (ГУТ), результатом якої буває переважно ушкодження, а не захист.

Вперше реакція такого типу була описана Робертом Кохом (1890). Вчений виявив, що у результаті внутрішньошкірного введення мікробактерій туберкульозу або білкового екстракту з них (туберкуліну) у інфікованих туберкульозом, але не у здорових морських свинок, розвивається підвищена шкірна реакція. Після цього туберкулінова проба стала прикладом ГУТ, а реакції такого типу називали туберкуліноподібними реакціями. Термін уповільнена гіперчутливість пов'язаний з тим, що найбільш виражена шкірна реакція розвивається через 48–72 год після введення антигену. Реакція спостерігається як утворення щільного вузлика з інфільтрацією мононуклеарними клітинами.

ГУТ імунологічно специфічна, але не обумовлена антитілами і пасивно не передається сироваткою. Клітинна основа ГУТ була доведена К. Ландштейнером та М. Чейзом (1942) на підставі встановленої ними можливості пасивної передачі ГУТ шляхом введення морським свинкам суспензії лейкоцитів крові сенсibiliзованих до туберкуліну донорів. Потім було доведено, що ГУТ та інші типи клітинного імунітету детермінуються Т-лімфоцитами.

Клітинний імунітет бере участь у таких імунологічних функціях:

1. Гіперчутливість уповільненого типу.
2. Імунітет при інфекційних хворобах, спричинених облігатними та факультативними внутрішньоклітинними паразитами. Це бактеріальні інфекції (туберкульоз, лепра, лістеріоз, бруцельоз), грибові (гістоплазмоз, кокцидіоїдомікоз, бластомікоз), протозойні (лейшманіоз, трипаносомоз) та вірусні (кір, паротит).
3. Трансплантаційний імунітет та реакції «трансплантат проти хазяїна».
4. Імунологічний нагляд.
5. Протипухлинний імунітет.
6. Патогенез деяких автоімунних хвороб (тиреоїдит, енцефаломієліт).

## **Механізм клітинного імунітету**

Для розвитку клітинного імунітету важливим є характер антигенного стимулу. Він найкраще розвивається при зараженні внутрішньоклітинними паразитами. Мертві вакцини та інші неживі антигени не стимулюють клітинного імунітету, якщо не вводити разом зі стимуляторами типу ад'юванту Фрейнда. Тільки Т-залежні антигени сприяють розвитку клітинного імунітету. Нанесення на шкіру деяких хімічних речовин (наприклад, динітрофторбензолу) спричинює уповільнену гіперчутливість.

Кожна Т-клітина має на своїй поверхні специфічний рецептор для однієї антигенної детермінанти (епітоп) і поєднується тільки з антигенами, які несуть цей епітоп. При контакті з відповідним антигеном Т-лімфоцити піддаються бласттрансформації, проліферації та диференціюванню у клітини пам'яті та ефекторні клітини, які забезпечують клітинний імунітет.

При розвитку реакцій клітинного імунітету Т-хелпери реагують з антигенами, які представлені на поверхні макрофагів або інших клітин у комплексі з молекулами ГКС II класу. У цьому випадку вони звільняють біологічні медіатори (лімфокіни), які

активують макрофаги і сприяють загибелі внутрішньоклітинних паразитів.

Цитотоксичні Т-лімфоцити розпізнають на поверхні клітин (типу інфікованих вірусом, пухлинних або клітин транспланта) антиген разом з молекулами ГКС I класу, виділяють лімфокіни і знищують ці клітини.

## 6. ЦИТОКІНИ

---

Біологічно активні речовини, виділені активованими Т-лімфоцитами, дістали назву **лімфокіни**. Подібні речовини, продуковані моноцитами або макрофагами, мають назву **монокіни**. Спочатку їм давали назви, основані на виявлених біологічних ефектах (табл. 8.2).

Оскільки більшість лімфокінів виявляє різноманітну біологічну активність, і той самий ефект може бути спричинений різними лімфокінами, їх назви не були точними. Тому було введено назву **інтерлейкін** для тих продуктів лейкоцитів, які здійснюють регуляторний вплив на інші клітини. Подібний ефект виявлено також у **інтерферонів і факторів росту**, тому їх було об'єднано терміном **цитокіни**.

Таблиця 8.2. Основні лімфокіни

На що впливають	Назва лімфокіну
На макрофаги	Фактор пригнічення міграції Фактор активації / агрегації макрофагів Фактор хемотаксису макрофагів
На лімфоцити	Фактор бласттрансформації / мітогенний фактор Фактор росту Т-клітин Фактор росту В-клітин
На гранулоцити	Хемотаксичний фактор Колонієстимулювальний фактор
На клітини, які розвиваються	Лімфотоксин Інтерферон Фактор некрозу пухлини
Інші	Фактор реактивності шкіри Фактор переносу

Таблиця 8.3. Цитокіни

Назва	Головні джерела	Головні функції
А. Інтерлейкіни (ІЛ)		
ІЛ-1	Макрофаги та інші типи клітин	Проліферація і диференціювання Т-, В- та інших клітин; пірогенний ефект; індукція білків гострої фази; проліферація клітин кісткового мозку. М. м. 17 500
ІЛ-2	Т-клітини	Стимуляція росту і диференціювання Т- і В-клітин, цитотоксичність Т- і NK-клітин, секреція інших лімфокінів. М. м. 15 500
ІЛ-3	Т-клітини	Мульти-КСФ (колонієстимулювальний фактор). М. м. 15 000
ІЛ-4	Т <sub>H</sub> -клітини	Проліферація В- і цитотоксичних Е-клітин; підвищення продукції IgG, I та IgE; збільшення рецепторів до антигенів МНС класу II та IgE. М. м. 20 000
ІЛ-5	Т <sub>H</sub> -клітини	Проліферація еозинофілів, стимуляція продукції IgA та IgM. М. м. 45 000
ІЛ-6	Т <sub>H</sub> -клітини, макрофаги, фібробласти	Стимуляція диференціювання В-клітин, продукції IgG, білків гострої фази. М. м. (19–34)·1000
ІЛ-7	Селезінка, строма кісткового мозку	Фактор росту В- та Т-клітин. М. м. 25 000
ІЛ-8	Макрофаги, інші	Фактор хемотаксису нейтрофілів. Належить до хемокінів. М. м. 8 500
ІЛ-9	Т-клітини	Зростання та проліферація Т-клітин. М. м. 40 000
ІЛ-10	Т-, В-клітини, макрофаги	Пригнічує продукцію ІФН та функції мононуклеарних клітин. М. м. 40 000
ІЛ-11	Клітини строми кісткового мозку	Індукує білки гострої фази, вироблення тромбоцитів. М. м. 23 000
ІЛ-12	В-клітини, макрофаги	Активує Т- і NK-клітини. М. м. 70 000
ІЛ-13	Т <sub>H</sub> -клітини	Інгібує функції мононуклеарних клітин. М. м. 12 000
ГМ-КСФ	Т-клітини, макрофаги, фібробласти	В. Колонієстимулювальні фактори (КСФ) Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор. М. м. (18–24)·1000

Г-КСФ	Фібробласти, ендотелій	Стимуляція росту гранулоцитів. М. м. (19–22)·1000
М-КСФ	Фібробласти, ендотелій	Стимуляція росту макрофагів. М. м. (40–90)·1000
ФНП-α	Макрофаги, моноцити	С. Фактори некрозу пухлини (ФНП) Цитотоксичність по відношенню до пухлини, ліполіз, атрофія, активація білків гострої фази, активація фагоцитуючих клітин, антивірусне та проти-паразитарна дія, у надлишку спричинює ендотоксичний шок. М. м. 17 000
ФНП-β	Т-клітини	Стимулює інші цитокіни. М. м. 17 000
ІФ-α	Лейкоцити, фібробласти	Д. Інтерферони
ІФ-β	Лейкоцити, фібробласти	Антивірусна активність. М. м. 20 000
ІФ-γ	Т-клітини	Антивірусна активність. М. м. 20 000 Антивірусна активність, активація макрофагів; експресія на клітинах антигенів МНС класу II. М. м. 45 000

**Цитокіни** — пептидні медіатори або міжклітинні посередники, які регулюють імунологічні, запальні та репаративні реакції хазяїна. Це високоактивні гормоноподібні речовини, активні навіть у фемтомолярній концентрації ( $10^{-15}$  М). Від ендокринних гормонів вони вирізняються тим, що продукуються не спеціалізованими залозами, а широко розповсюдженими клітинами типу лімфоцитів, макрофагів, тромбоцитів, фібробластів, виявляють не загальну, а місцеву дію поблизу продукуючих клітин (паракринний ефект) або безпосередньо діючи на клітини-продуценти (автокринний ефект).

Звичайно вони мають різноманітний вплив на зростання і диференціювання різних типів клітин. Дія різних цитокінів може значно перекривати одна одну. Клонування цитокінів і наявність багатоканальних антитіл проти них дозволили охарактеризувати їх повніше (табл. 8.3).

**Інтерлейкін-1.** Вперше описаний у 1972 р. як фактор, що активує лейкоцити, і у 1974 р. як фактор, який активує В-клітини. Цей цитокін був перейменований у інтерлейкін-1 (ІЛ-1) у 1979 р. ІЛ-1 — стабільний поліпептид, який зберігає свою активність при 56 °С і при рН=3–11. ІЛ-1 існує у двох

молекулярних формах —  $\alpha$ - і  $\beta$ -. ІЛ-1 переважно виділяється макрофагами і моноцитами, але може також продукуватися більшістю інших ядерних клітин. Його продукування стимулюється антигенами, токсинами, ушкодженнями та запальними процесами й пригнічується кортикостероїдами та простагландінами.

Імунологічні процеси ІЛ-1 виявляються у стимулюванні продукції Т-клітинами ІЛ-2 та інших лімфокінів, проліферації В-клітин та синтезу антитіл, хемотаксису нейтрофілів і фагоцитозу. Він є медіатором широкого кола метаболічних, фізіологічних, запальних і гематологічних ефектів, діючи на спинний мозок, епітеліальні та синовіальні клітини, фібробласти, остеокласти, гепатоцити, судинний ендотелій тощо. ІЛ-1 — важливий ендогенний піроген. Разом із фактором некрозу пухлини він відповідає за численні гематологічні зміни при септичному шоку, збільшує початкове запалення менінгеальних оболонок при бактеріальному менінгіті.

Доведено, що інгібітори цитокінів захищають від наслідків такого надмірного менінгеального запалення. З іншого боку, ІЛ-1 чинить сприятливий вплив при тяжких інфекціях у імунокомпрометованих осіб.

**Інтерлейкін-2.** Відкриття у 1976 р. фактора росту Т-клітин, що продукують активовані клітини, який спричинив проліферацію Т-клітин і забезпечував безперервне розмноження їх у культурі, дало дуже багато для розуміння Т-клітин. Цей цитокін (ІЛ-2) є могутнім модулятором імунної реакції. Це головний активатор Т- і В-клітин, він стимулює також цитотоксичні Т-клітини і НК-клітини. Він забезпечує перетворення деяких нульових клітин (ВГЛ — великі гранулярні лімфоцити) у лімфокін-активовані клітини (ЛАК), які можуть знищувати пухлинні клітини, стійкі до НК. Цю здатність використовують під час лікування деяких видів ракових пухлин.

**Інтерлейкін-3.** Це фактор росту для стовбурових клітин кісткового мозку. Він стимулює гемопоез багатьох клітин, тому відомий також як мультиколонієстимулювальний фактор (мульти-КСФ).

**Інтерлейкін-4.** Раніше відомий як фактор росту В-клітин (ФРБК-1), ІЛ-4 активізує В-клітини, які перебувають у спокої, і діє як фактор диференціювання В-клітин. Він також діє як фактор росту для Т-клітин і тучних клітин, підвищує активність цитотоксичних Т-клітин, може відігравати роль при atopії, оскільки підвищує синтез ІgE.

**Інтерлейкін-5.** Відомий раніше як фактор росту В-клітин-II (ФРВК-II), ІЛ-5 спричинює швидку проліферацію активованих В-клітин. Він також стимулює досягання еозинофілів.

**Інтерлейкін-6.** Продукується стимульованими Т- і В-клітинами, макрофагами та фібробластами. Він стимулює синтез активованими В-клітинами імуноглобуліну і формування рецепторів до ІЛ-2 на Т-клітинах, виявляє стимулювальний ефект на гепатоцити, нервові і кровотворні клітини. Діє як медіатор запальної реакції при протиінфекційному захисті організму.

**Колонієстимулювальні фактори (КСФ).** Ці цитокіни стимулюють зростання і диференціювання плюрипотентних стовбурових клітин у кістковому мозку. Їх називають на ім'я типів колоній клітини, які вони стимулюють у агаровій культурі (наприклад, гранулоцит — ГКСФ, або мононуклеарний — МКСФ). ІЛ-3, який стимулює ріст усіх типів кровотворних клітин, відомий як мульти-КСФ.

Вони спричинюють в організмі також інші ефекти, можливо, стимулюючи каскади інших цитокінів. Вони відповідають за регулювання швидкості формування клітин крові відповідно до потреб, наприклад, при гнійних інфекціях визначають масивну реакцію гранулоцитів. Колонієстимулювальні фактори мають клінічне застосування для лікування порушення гемопоезу при інфекціях і зростанні пухлин.

**Фактори некрозу пухлин (ФНП).** Існують два типи факторів некрозу пухлини —  $\alpha$  і  $\beta$ .

Сироватковий фактор, здатний стимулювати геморагічний некроз у деяких пухлин, дістав назву **фактор некрозу пухлин**. Ця речовина була описана незалежно як кахектин (сироватковий фактор), який є причиною виснаження при хронічних інфекціях. Цей фактор був переіменований у ФНП- $\alpha$ . Створюється переважно активованими макрофагами та моноцитами. Він схожий з ІЛ-1 у прояві досить широкого спектра біологічної дії типу участі у симптоматиці ендотоксичного шоку, діє на інші цитокіни як імуномодулятор. ФНП- $\beta$ , відомий раніше як лімфотоксин, продукується переважно Т-хелперами. Його ефекти подібні до ефектів ФНП- $\alpha$ .

**Інтерферони (ІФН).** Спершу їх ідентифікували як антивірусні агенти, нині інтерферони класифікують як цитокіни. Існують три класи інтерферонів:  $\alpha$ -, який продукують лейкоцити,  $\beta$ -, який продукують фібробласти, та  $\gamma$ -, який продукується Т-клітинами, активованими антигенами, мітогенами або ІЛ-2.  $\gamma$ -ІФН виявляє

багато імунологічних ефектів типу активації макрофагів, підвищення функції нейтрофілів і моноцитів, а також протипухлинної активності.

Продукцію цитокінів регулюють екзогенні стимули типу антигенів і мітогенів, а також ендogenous фактори типу нейроендокринних гормонів і гормональних пептидів (кортикостероїди, ендодіни) та ін. Вони також справляють взаєморегулювальну дію один на одного. Багато цитокінів (наприклад, ІЛ-1, -2, -3, колонієстимулювальний фактор, інтерферони) вже знайшли терапевтичне застосування.

**Фактор переносу.** Пасивна передача клітинного імунітету спочатку досягалась введенням живих лейкоцитів від сенсibiliзованих донорів. Х. Лоуренс (1954) виявив перенесення клітинного імунітету у людей шляхом введення екстракту лейкоцитів. Цей екстракт було названо фактором переносу (ФП). Перенесений імунітет є специфічним, клітинний імунітет може передаватися тільки до антигенів, до яких донор чутливий.

ФП — низькомолекулярна речовина, яка діалізується (м. м. 2000–4000). Він стійкий до трипсину, ДНК-дази, РНК-ази, заморожування та відтавання. Стійкість зберігається протягом 30 хв при 56 °С. ФП не є антигенним, за хімічною природою, імовірно, це поліпептид-полінуклеотид.

ФП високоактивний, для перенесення досить екстракту з 0,1 мл осаду лейкоцитів. Перенесений клітинний імунітет є загальним, а не локалізованим у місці введення. Після введення ФП у реципієнта можна виявити гіперчутливість уповільненого типу у різноманітних тестах клітинного імунітету *in vitro*. Гуморальний імунітет не передається ФП.

Механізм дії ФП невідомий. Він може бути інформаційною молекулою або специфічним депресорним геном, здатним стимулювати нейтральні лімфоцити до утворення рецепторів, специфічних до антигену.

ФП має різноманітне застосування. Його використовують для відновлення імунної компетентності у хворих з Т-клітинним дефіцитом (синдром Віскотт — Олдрича), для лікування дисемінованих інфекцій, пов'язаних із недостатністю клітинного імунітету (лепроматозна проказа, туберкульоз, шкірно-слизовий кандидоз). Він може бути корисним під час лікування злоякісної меланому та інших форм раку. ФП застосовують при деяких автоімунних хворобах (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит) і хворобах невідомої етіології (саркоїдоз, множинний склероз).



## Виявлення клітинного імунітету

Нині для виявлення клітинного імунітету застосовують різноманітні тести, хоча вони є недостатньо чутливими і точними порівняно з методами визначення антитіл при гуморальному імунітеті.

Раніше єдиним методом визначення клітинного імунітету була шкірна проба для виявлення підвищеної чутливості (наприклад, туберкуліновий тест). Нині використовують також ряд пробіркових тестів, що ґрунтуються на дії лімфокінів, які виділяються в результаті контакту сенсibiliзованих лімфоцитів із специфічним антигеном. Це реакції бласттрансформації (перетворення у молоді форми і проліферація лімфоцитів), пригнічення міграції лейкоцитів і мікрофагів (гальмування спонтанного руху клітин), імунотоксичності (деструкція та лізис клітин).

## 7. СУБПОПУЛЯЦІЇ Т- І В-КЛІТИН

---

Зупинимося на основних клітинах, які забезпечують імунну відповідь. Для повноцінної імунної відповіді необхідна участь макрофагів — Т- і В-лімфоцитів.

### Т-лімфоцити

Т-лімфоцити (Thymus-залежні) проходять первинне диференціювання у загрудинній залозі (тимусі). Т-лімфоцити у фізіологічних умовах містяться навколо артеріол у білій пульпі селезінки у паракортикальній зоні лімфовузлів. Основна функція Т-лімфоцитів — розпізнання антигену, спочатку переробленого і представленого на поверхні антигенпрезентуючих клітин. Т-лімфоцити відповідають за формування клітинного імунітету, а також допомагають В-лімфоцитам при гуморальній імунній відповіді. Вони активуються антигеном, який представлено у комплексі з молекулами ГКС I або ГКС II класу (специфічний сигнал), а також ІЛ-1 та іншими інтерлейкінами (неспецифічний сигнал).

Залежно від рівня і напрямку диференціювання Т-лімфоцити набувають певного набору мембранних маркерів, які визначаються моноклональними антитілами. Ці маркери являють собою глікопротеїди, їх позначають CD (англ. *cluster of differentiation* — кластер диференціювання). Зрілі Т-лімфоцити можуть мати CD4 або CD8, а також CD3.

Т-лімфоцити розпізнають антиген і реагують на нього за допомогою Т-клітинного рецептора разом із молекулою CD3. Глікопротеїдний Т-клітинний рецептор міститься на мембрані Т-лімфоцита, складається з двох ( $\alpha$ - і  $\beta$ -) ланцюгів і реагує специфічно з епітопом антигену.

**Основні субпопуляції Т-лімфоцитів.** Найрізноманітніші функції виконують субпопуляції **CD4<sup>+</sup> Т-хелперів**. Їх розрізняють як Т1- і Т2-хелпери.

**Т1-хелпери** секретують (виробляють)  $\gamma$ -інтерферон, ІЛ-2, ІЛ-3, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$ . Вони беруть участь у диференціюванні цитотоксичних лімфоцитів, сприяють розвитку Т-супресорів, ГЗТ і місцевих запальних реакцій. Активують Т-лімфоцити.

**Т2-хелпери** секретують (виробляють) ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6 та ІЛ-10. Вони сприяють проліферації еозинофілів і тучних клітин, проліферації та диференціюванню В-лімфоцитів при гуморальній відповіді, забезпечують переключення В-лімфоцитів на синтез IgG, IgA, IgE. Т2-хелпери пригнічують активність Т1-хелперів.

Т1-хелпери та Т2-хелпери мають маркер CD4<sup>+</sup>, але розрізняються за іншими CD-маркерами, за чутливістю до ІЛ-2 та ІЛ-4, а також за чутливістю до радіоактивного випромінювання (Т1 — стійкі, Т2 — чутливі).

**CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити-індуктори** активують субпопуляції хелперів, супресорів, цитотоксичних Т-лімфоцитів та макрофаги, тобто виконують функцію ампліфасрів (підсилювачів). Ці лімфоцити також розпізнають антиген за рахунок Т-клітинного рецептора.

**Т-кілери (цитотоксичні Т-лімфоцити)** мають мембранні маркери CD8<sup>+</sup> і здатні спричинювати лізис клітин, які несуть на поверхні чужорідні антигени (клітини, інфіковані вірусом, або які мають мікробні антигени, клітини алотрансплантату тощо). Т-кілер активується внаслідок взаємодії його рецептора з чужорідним антигеном у комплексі з молекулою ГКС I класу (специфічний сигнал), а також під впливом інтерлейкінів, які секретуються найближчими макрофагами і Т-хелперами. Цитотоксичний ефект обумовлений дією **перфоринів**, які секретуються активованим Т-кілером.

**Т-ефектори гіперчутливості уповільненого типу (T<sub>eryt</sub>)** мають маркери CD4<sup>+</sup> і опосередковують реакції уповільненої гіперчутливості. Вони активуються антигеном у комплексі з ГКС II класу та ІЛ-1.

**Т-супресори** також мають маркер CD8<sup>+</sup>, але для їхньої активзації немає необхідності в участі молекул ГКС. Вони регулюють

інтенсивність імунної відповіді, пригнічуючи активність CD4<sup>+</sup>-клітин, запобігають розвитку автоімунних реакцій, забезпечують природну імунологічну толерантність до власних антигенів і організму матері до батьківських антигенів плода. Чужорідні антигени, якщо вони присутні у надзвичайно високій концентрації або містяться у неімуногенній формі (наприклад, у низькомолекулярній), також можуть активізувати Т-супресори.

**Т-контрсупресори** не мають ні CD8<sup>+</sup>, ні CD4<sup>+</sup>, пригнічують функцію Т-супресорів за рахунок розвитку резистентності Т-хелперів до дії Т-супресорів.

**Т-лімфоцити-зберігачі імунологічної пам'яті** специфічно розпізнають антиген у комплексі з молекулами ГКС II класу і беруть участь у вторинній імунній відповіді. Вони формуються під час первинної імунної відповіді і мають маркер CD4<sup>+</sup>. Існують малоіснуючі (місяці) і довгоіснуючі (роки) клітини пам'яті.

## **В-лімфоцити**

В-лімфоцити під дією антигенної стимуляції диференціюються у плазматичні клітини, які синтезують антитіла. Їх основна функція — участь у гуморальній імунній відповіді. Містяться у крайовій зоні білої пульпи селезінки та у зовнішній зоні кортикального шару лімфовузлів, де формують зародкові центри фолікулів. Найхарактернішим маркером В-лімфоцитів є імуноглобуліновий рецептор («заякорене» антитіло) до визначеного антигену. Таким чином, антигензв'язувальний рецептор В-лімфоцита — це паратоп імуноглобуліну. Тривалість життя В-лімфоцитів різна — від багатьох років (В-клітини пам'яті) до кількох тижнів (клони плазматичних клітин).

Серед В-лімфоцитів можна вирізнити ряд субкласів.

Основним субкласом є **В-лімфоцити — попередники антитілоутворювальних клітин**. Внаслідок їхньої активації антигеном у комплексі з молекулами ГКС II класу та рядом неспецифічних сигналів від Т-хелпера відбувається проліферація і диференціювання **клонів плазматичних клітин**, які синтезують антитіла — імуноглобуліни.

**В-супресори** пригнічують проліферацію В- і Т-лімфоцитів, разом з Т-супресорами відповідають за розвиток імунологічної толерантності.

**В-кілери** можуть взаємодіяти з Fc-фрагментами антитіл, фіксованих на клітинах, які спричинюють руйнування цих клітин.

**В-клітини пам'яті** формуються з частини стимульованих антигеном В-лімфоцитів. Ці клітини не диференціюються до кінця, а переходять у стан спокою на тривалий час. При повторному контакті з антигеном вони швидко перетворюються на антитілоутворювальні клітини і забезпечують **імунологічну пам'ять**.

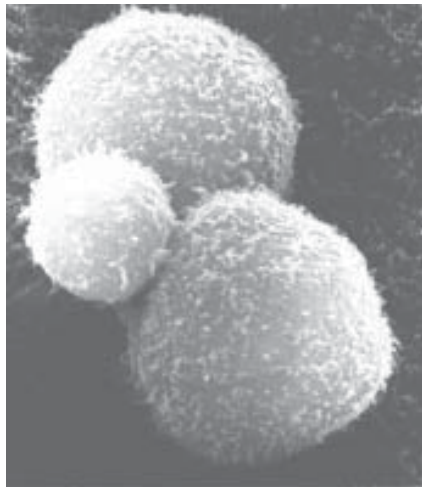
## 8. НАТУРАЛЬНІ КІЛЕРИ

---

Не всі лімфоцити периферичної крові належать до двох основних популяцій клітин — Т- або В-лімфоцитів. Частина клітин (до 10 %) не мають ознак ні Т-, ні В-клітин. Це так звана третя популяція клітин (нульові лімфоцити).

Серед них вирізняють К-клітини (кілери), які здійснюють антитілозалежну цитотоксичність, тобто їхня кілерна дія реалізується внаслідок активації комплексом антиген–антитіло. Вони знищують опсонізовані антитілами (головним чином класу IgG та IgM) клітини, переважно бактеріальні.

Але є й нульові лімфоцити, які не активуються комплексом АГ–АТ. Це природні, або натуральні кілери (НК, ПК або НК).



*Рис. 8.7.* Скануюча електронна мікроскопія НК-лімфоцита, який напав на дві великі пухлинні клітини (за М. Pelczar, E. Chan, N. Krieg, 1993)

Природні кілери деякі дослідники вважають головним неспецифічним фактором проти-пухлинного захисту. Вони мають неспецифічну протипухлинну активність, розпізнають будь-яку пухлинну клітину та знищують її внаслідок з'єднання з її поверхнею та продукції перфоринів.

Перфорини вкорінюються у мембрану пухлинної клітини та призводять до появи в клітинній оболонці «діри», через яку відбувається прямий обмін між цитоплазмою та зовнішнім середовищем. Клітина гине (рис. 8.7).

Натуральні кілери мають саме неспецифічну протипухлинну активність, вони розпіз-

нають будь-яку пухлинну клітину без попередньої імунної відповіді проти її антигенів.

Проте для здійснення такого ефекту НК-лімфоцит має бути активованим. Активація НК-лімфоцита здійснюється в результаті сполучення його рецептора з  $\gamma$ -інтерфероном, який утворюється активованим Т-хелпером. Для дозрівання та диференціювання НК-лімфоцита необхідний ІЛ-2, також продукт активованого Т-хелпера. Таким чином, імунний процес приводить до підтримки на високому рівні протипухлинного захисту за допомогою НК.

Отже, натуральні кілери виконують проти пухлинних клітин ту саму функцію, що і нейтрофіли проти інфекційних агентів — неспецифічну бар'єрну.

Припускають, що стимуляція імунної системи, як і введення ІЛ-2 та  $\gamma$ -інтерферону, можуть підвищувати протипухлинний захист організму, що і використовується при терапії онкозахворювань (БЦЖ, вакцина з *Corynebacterium parvum*).

## ЛЕКЦІЯ ІХ

# ТЕОРІЇ ІМУНОГЕНЕЗУ. РЕАКЦІЇ «АНТИГЕН–АНТИТІЛО»

---

1. *Варіанти клітинних взаємодій в імуногенезі*
2. *Перші теорії імуногенезу*
3. *Інструктивні і селективні теорії*
4. *Клонально-селекційна теорія Бернета*
5. *Теорія П. Ф. Здродовського*
6. *Взаємодія імунної, ендокринної та нервової систем*
7. *Загальна характеристика реакцій антиген–антитіло*
8. *Серологічні реакції*
9. *Застосування серологічних реакцій у діагностиці*

## І. ВАРІАНТИ КЛІТИННИХ ВЗАЄМОДІЙ В ІМУНОГЕНЕЗІ

---

Раніше було розглянуто механізми імунної відповіді за обов'язкової участі всіх трьох типів імунокомпетентних клітин: макрофага, Т- і В-лімфоцитів. При цьому розвивається повноцінна гуморальна відповідь із синтезом специфічних антитіл. Але можливі інші варіанти.

1. Якщо В-лімфоцит реагує з антигеном без участі макрофага, розвивається імунологічна толерантність.

2. Якщо на В-лімфоцити діють лише його стимулювальні лімфокіни без участі антигену, відбувається синтез неспецифічних імуноглобулінів, поліклональна стимуляція В-лімфоцитів.

3. Якщо В-лімфоцит розпізнає антиген на мембрані макрофага без участі Т-хелперів, то синтезуються тільки IgM, не відбувається переключення на синтез IgG, гальмується вторинна імунна відповідь (вторинний імунітет характеризується синтезом IgG). Наприклад, ліпополісахаридні антигени грамнегативних бактерій, ентеропатогенних кишкових паличок є тимуснезалежними і можуть спричинити тільки синтез IgM. А цей клас імуноглобулінів не проходить через плаценту, тому у дітей періоду ново-

народження немає материнських антитіл до таких штамів ешерихій і вони легко захворюють на колієнтерити при зараженні ентеропатогенними сероварами кишкової палички.

## 2. ПЕРШІ ТЕОРІЇ ІМУНОГЕНЕЗУ

---

Серед багатьох теорій імуногенезу, запропонованих за всю історію розвитку імунології, серед яких були і відзначені Нобелівською премією, тільки деякі є актуальними сьогодні.

Перша із серйозних теорій імунітету — фагоцитарна теорія І. І. Мечникова (1882) не тільки не втратила свого значення, але й отримує все більше підтвержень і набуває подальшого розвитку. Однак вона не пояснює основного питання імунології — яким чином імунна система розпізнає «не своє» і утворює лише специфічні до антигену антитіла й сенсibilізовані лімфоцити. Теорія бокових ланцюгів П. Ерліха (1901), відзначена Нобелівською премією разом із теорією Мечникова, втратила сьогодні своє значення, але один із її основних принципів — відбір попереднього — було використано в сучасних теоріях імуногенезу, в тому числі і найбільш популярній сьогодні теорії Бернета. Суть теорії Ерліха в тому, що в клітині передіснують рецептори для сполучення з різними речовинами, антиген взаємодіє зі специфічним рецептором до нього, спричинює руйнування рецептора, а клітина розпочинає гіперпродукцію саме цього рецептора. Рецептор відокремлюється від клітини і циркулює як антитіло в рідинах організму.

Імунологія тривалий час розвивалась у руслі теорії Ерліха, який започаткував багато імунологічних термінів. Але на одній клітині не можуть існувати рецептори до кожного антигену, оскільки для такої кількості рецепторів не вистачить місця.

## 3. ІНСТРУКТИВНІ І СЕЛЕКТИВНІ ТЕОРІЇ

---

Прийнято ділити всі теорії імуногенезу на **інструктивні**, які постулюють участь антигену як матриці для синтезу антитіл, і **селективні**, які постулюють відбір попереднього.

Найбільш розвинутою була інструктивна теорія Полінга — Гауровітца, відзначена Нобелівською премією. Згідно з нею пеп-

тидний ланцюг імуноглобуліну, що формується в клітині, згортається навколо антигену, як навколо матриці, замикаються водневі зв'язки і утворюється молекула антитіла, що точно відповідає конфігурації молекули антигену. Але сьогодні відомо, що матрицею для синтезу білка може бути інформаційна РНК, а не білок, і конфігурація молекули визначається її первинною структурою, а не постсинтетичними змінами. Тому навіть автори цієї теорії під тиском нових фактів були змушені офіційно визнати її необґрунтованою.

Із селективних теорій найпопулярнішою і сучасною є клонально-селекційна теорія австралійського вченого Ф. Бернета (1957). Надалі вона уточнювалася і переглядалася у світлі нових даних як автором, так й іншими дослідниками. В цій теорії використано принцип Ерліха про відбір попереднього, але не у формі готових антитіл, а на рівні антитілоутворювальних клітин.

## 4. КЛОНАЛЬНО-СЕЛЕКЦІЙНА ТЕОРІЯ БЕРНЕТА

---

Цю досить складну теорію можна викласти у спрощеному вигляді у формі базових постулатів.

**Основні постулати клонально-селекційної теорії Бернета:**

1. **Лімфоїдна тканина клонована**, вона складається з багатьох сімейств (клонів) клітин. Кожен з клонів має передтерміновану (наперед причинно обумовлену) здатність продукувати антитіла до одного, і тільки до одного, будь-якого антигену.

Оскільки лімфоїдна тканина має багато таких клонів, то в цілому імунна система може реагувати на будь-який антиген. Бернет вважав, що можливих антигенів на Землі близько 5–10 тис., тому лімфоїдна тканина цілком здатна мати необхідну кількість потрібних клонів. Нині кількість можливих антигенів оцінюють приблизно в 100 тис., що також не суперечить здатностям лімфоїдної тканини.

2. **Антиген відбирає** той клон клітин, який заздалегідь здатний продукувати антитіла до цього антигену і спричинює його **проліферацію**, тобто проводить **селекцію клонів**.

Ці два постулати теорії Бернета цілком узгоджуються з сучасними знаннями про клітинні основи імунної відповіді.



3. **Контакт з антигеном у період імунологічної незрілості** (в ембріогенезі) призводить не до стимуляції, а до пригнічення відповідного клону. На цих підставах Бернет пояснював **імунологічну толерантність** відсутністю клонів лімфоцитів, здатних реагувати на антигени, з якими організм зустрічається у період імунологічної незрілості.

Цей постулат сьогодні не поділяється більшістю дослідників, а механізм розвитку толерантності пояснюється дією специфічних лімфоцитів — супресорів.

4. **Різноманіття клонів формується**, згідно з теорією Бернета, **внаслідок соматичних мутацій** в ембріогенезі. Цей постулат теорії здавна критикується і сьогодні визнається лише частково.

Сучасна імунологія пояснює різноманіття попередніх клонів клітин з урахуванням кількох механізмів. Японський дослідник Сусуму Тенегава був відзначений Нобелівською премією за важливий внесок у вивчення цього питання (1986).

За допомогою методів генної інженерії доведено, що кількість генів, які контролюють синтез імуноглобулінів, і специфічних рецепторів Т-лімфоцитів, які специфічно реагують з антигеном, обмежена. Однак, на відміну від генів інших білків, вони мають фрагментарну організацію. Фрагменти генів містяться в хромосомі в багатьох екземплярах. Під час розвитку плазматичної клітини ці **фрагменти збираються** у функціонуючий ген **випадковим чином**. Не розглядаючи кількісно упорядкування сегментів ДНК для різних ділянок ланцюгів імуноглобулінів і рецепторів лімфоцитів, зазначимо, що в результаті може утворитись 10 млн варіантів генів для імуноглобулінів. До того ж кількість варіантів може збільшуватись через **нестандартність сполучення сегментів**. Цей процес завершується до зустрічі клітин із антигеном. До цього часу формується популяція імунокомпетентних клітин з широким діапазоном специфічності, але з конкретним антигеном взаємодіють лише найбільш адекватні клітини.

Надалі під час проліферації відібраних клонів лімфоцитів під впливом антигену включається **мутаційний механізм**. Мутації здійснюють **тонку настройку рецепторів** лімфоцитів (у тому числі й імуноглобулінових рецепторів В-лімфоцитів) таким чином, що створюють гени, продукти яких найбільше пасують для взаємодії з даним антигеном. Якщо комбінаторний механізм до контакту з антигеном дає приблизно 10 млн типів імуноглобулінів, то після соматичних мутацій їхня кількість збільшується в 100 разів. А цього більше, ніж достатньо!

## 5. ТЕОРІЯ П. Ф. ЗДРОДОВСЬКОГО

Вищеописані теорії розглядають імуногенез відокремлено від цілісного організму. Теорія вітчизняного вченого П. Ф. Здродовського вдало об'єднала теорію

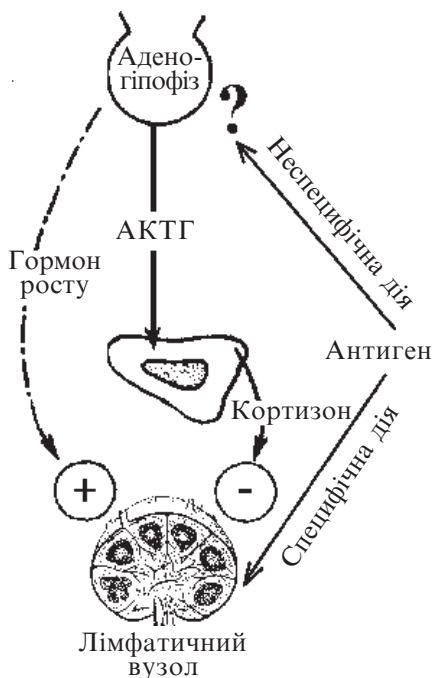


Рис. 9.1. Схема нейрогуморальної регуляції імунної відповіді за П. Ф. Здродовським

теорію Бернета з теорією нейрогуморальної регуляції фізіологічних функцій організму Г. Сельє (рис. 9.1)

За Здродовським, антиген як стресор спричинює подразнення гіпофіза неантигенспецифічно. Гіпофіз продукує соматотропний гормон (СТГ) й адренотропний гормон (АКТГ).

СТГ стимулює розмноження клітин, а АКТГ через підсилення продукції наднирковою залозою кортикостероїдів його пригнічує. Перевага одного процесу над іншим залежить від дози антигену, стану організму, умов, взаємодії. Відбувається нейрогуморальна регуляція імуногенезу. Специфічна дія антигену полягає у селекції відповідного клону лімфоцитів за Бернетом.

## 6. ВЗАЄМОДІЯ ІМУННОЇ, ЕНДОКРИННОЇ ТА НЕРВОВОЇ СИСТЕМ

Сучасні уявлення про взаємодію основних регулювальних систем організму — **імуної, ендокринної та нервової** — базуються на нових відомостях про роль керуючих молекул-провідників.

Дійсно, імунна система є саморегульованою, однак її робота залежить у багатьох випадках від інших систем організму і, в

першу чергу, від ендокринної та нервової. Між імунною, ендокринною та нервовою системами склалася і постійно здійснюється взаємодія, за допомогою якої вони взаємно контролюють свої функції і функції організму, тому їх можна розглядати як частину єдиної інтегральної регулювальної мережі організму.

Наведемо деякі факти, які підтверджують це положення. Відомо, що стрес, тяжкі переживання ослаблюють імунітет. Аналогічний ефект може спричинити гіпноз. Лімфоїдні органи іннервуються симпатичною та парасимпатичною системами і перебувають під їх регулювальним впливом.

Тимус ембріона частково формується з мозку і має з ним спільні антигени. Він є одним із центральних органів імунітету, контролює в ембріональному періоді формування нейроендокринних структур на початкових етапах розвитку організму, завдяки чому у подальшому забезпечується їх нормальна діяльність і створюються необхідні умови для функціонування самої імунної системи. Пептидні гормони тимуса беруть участь у двобічних зв'язках між клітинами імунної та нейроендокринної систем.

Імунокомпетентні клітини є джерелом багатьох медіаторів, секреція яких типова для нервової тканини. Багато які з медіаторів, що синтезують імунокомпетентні клітини, мають властивості гормонів.

У свою чергу, пептидні гормони нейроендокринних структур здійснюють модулювальну дію на функціонування імунної системи. Так, встановлено, що нейрони головного мозку, периферичні симпатичні нейрони і норадренергічні клітини мозкової речовини надниркових залоз продукують інтерлейкін-1. Крім своєї прямої ролі у кооперативній взаємодії клітин в імунній відповіді, ІЛ-1 активує гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикотропну систему й, очевидно, здійснює вплив на функціонування різноманітних нейрогуморальних факторів. Гіпоталамо-гіпофізарно-симпатикоадреналова система контролює продукцію антитіл та вихід зрілих В-лімфоцитів з кісткового мозку.

До важливих регуляторів функцій центральної нервової системи належать опіюїдні пептиди. Опіюїди, як і лімфокіни, мають поліфункціональні властивості і здійснюють вплив на функціонування клітин лімфоїдної системи. Вони стимулюють вироблення В-лімфоцитами антитіл, здійснюють вплив на активність натуральних кілерів, стимулюють хемотаксис та окислювальний вибух фагоцитів, виділення серотоніну тучними клітинами та базофілами при взаємодії фіксованих ІgE з алергенами. Встановлено, що опіюїди та рецеп-

тори до них синтезуються деякими клітинами імунної системи.

Отже, взаємозв'язок імунної та нейроендокринної систем проявляється тим, що клітини цих систем здатні продукувати однотипні медіатори, які здійснюють взаємний вплив на їхнє функціонування. Таким чином, імунна, ендокринна та нервова системи діють у взаємозв'язку, забезпечуючи генетичний гомеостаз та нормальну життєдіяльність організму в цілому.

## 7. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РЕАКЦІЙ АНТИГЕН–АНТИТІЛО

Механізм реакції АГ–АТ полягає в утворенні зв'язку паратопа антитіла з епітопом антигену, активного центру антитіла з антигенною детермінантою. З

урахуванням, як мінімум, двовалентності антитіла і звичайної багатовалентності антигену виникає можливість утворення стійкої решітки. Теорія решітки до сьогодні служить для пояснення утворення міцних комплексів антиген–антитіло (рис. 9.2).

Має значення співвідношення кількості реагуючих компонентів. Так, у надлишку антигену і надлишку антитіла комплекси не тільки не утворюються, але й можуть розчинити вже

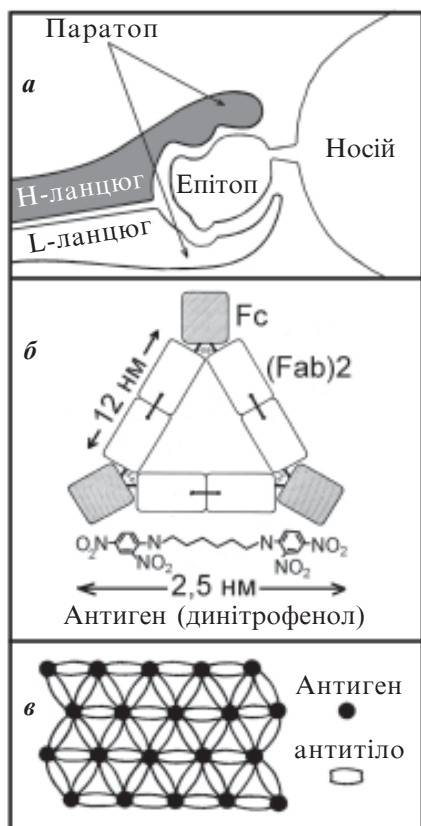


Рис. 9.2. Схема взаємодії антигену з антитілом:

*a* — взаємодія активного центру антитіла (паратопа) з антигенною детермінантою антигену (епітопом); *б* — схема комплексу антиген–антитіло на основі даних електронної мікроскопії; *в* — утворення «решітки» при оптимальному співвідношенні антигену і антитіла

утворений комплекс антиген–антитіло. При цьому немає видимого результату реакції, хоч взаємодія АГ–АТ відбулася. Кількісні співвідношення АГ і АТ необхідно враховувати під час вивчення реакцій.

Виділяють дві фази реакцій АГ–АТ: першу, **специфічну**, незалежну від електролітів (власне специфічне сполучення між паратопом і епітопом) — невидиму, і другу, **неспецифічну**, що потребує присутності електролітів і додаткових умов — видимої. Наприклад, взаємодія мікробів з антитілами в безелектролітному середовищі призводить до сполучення антитіл, хоч видима реакція й не відбувається. Про її перебіг можна дізнатися, якщо додати електроліти, які роблять реакцію видимою — утворюється аглютинат. Якщо після взаємодії мікробів з сироваткою в безелектролітному середовищі відцентрифугувати суміш, то надосадова рідина вже не буде здатна реагувати з тими ж самими мікробами, оскільки антитіла були зв'язані з мікробами під час першої фази реакції і усунені при центрифугуванні разом з ними.

## 8. СЕРОЛОГІЧНІ РЕАКЦІЇ

---

Реакції між антигеном і антитілом називають **гуморальними**, або **серологічними** (лат. *serum* — сироватка). Вони відбуваються в організмі для боротьби з антигеном, а у лабораторних умовах їх застосовують для розв'язання діагностичних проблем. Назви цих реакцій різноманітні, вони відбивають переважно те, що відбувається з антигеном. Наприклад, реакція преципітації, аглютинації, лізису, зв'язування комплементу. Відповідно й антитіла, які беруть участь у такій реакції, називають преципітинами, аглютинінами, лізинами, комплементзв'язувальними, антитоксинами, віруснейтралізуючими антитілами тощо. Реально це може бути одне й те саме антитіло, але зовнішній результат реакції різний через різницю умов постановки та обліку. Якщо кажуть, що виявлено аглютиніни, це означає, що антитіла виявлено у реакції аглютинації тощо. Розрізняють двоконпонентні реакції (РА, РП, РН), триконпонентні (імуного лізису, опсонізації, РСК), реакції з міченими реагентами (РІФ, РІА, ІФА).

## Реакція преципітації

**Реакція преципітації (РП)** — це осаджування розчиненого антигену під дією антитіл.

Коли антитіло з'єднується з антигеном, у розчині утворюється комплекс антиген–антитіло. Реакція може бути проведена різноманітними способами:

1. **Просте змішування.** Розчин антигену змішується з антитілом у пробірці і залишається для осаджування. Реакція відбувається швидко (кілька хвилин при 37 °С), преципітат стає найбільш масивним, коли антиген і антитіло містяться в оптимальних пропорціях. Надлишок антигену або антитіла може пригнічувати формування преципітату — феномен прозони (цей феномен має місце також при інших реакціях антиген–антитіло). Найчастіше реакцію преципітації у варіанті простого змішування використовують при реакції флокуляції, під час якої при з'єднанні токсину або анатоксину з антитоксиком з'являється осад у вигляді легкої хмаринки (*flocculus*).

2. **Реакція кільцепреципітації.** Розчин антигену нашаровують на поверхню антитіла у вузькій пробірці або капілярі. На межі зіткнення двох рідин утворюється вузьке кільце преципітату. Реакція кільцепреципітації потребує незначної кількості реагентів і відбувається швидко, однак преципітуюча сироватка має бути висококонцентрованою. Тому титр преципітуючої сироватки визначають не максимальним розведенням її, як у більшості інших серологічних реакцій, а максимальним розведенням антигену, який ще дає позитивну реакцію преципітації.

3. **Преципітація у гелі (подвійна дифузія), імунодифузія.** Антиген і антитіло дифундують назустріч один одному в агаровому середовищі з окремих лунок, вибитих у пластині агару (рис. 9.3).

Реакцію преципітації у гелі часто застосовують для визначення токсигенності деяких бактерій, наприклад, *Corynebacterium diphtheriae*. Культуру мікроорганізмів висівають під прямим кутом до розміщеної на поверхні живильного агару стрічки фільтрувального паперу, яка містить імунну сироватку. Якщо культура виробляє токсин, утворюється лінія преципітації.

4. **Проста радіальна імунодифузія за Манчині.** Антиген розміщують у лунки, вибиті у гелі агару, який містить антитіло у відповідному розчиненні. Там, де реагенти зустрічаються в оптимальних пропорціях, формується кільце преципітату. Чим вища концентрація антигену, тим більший діаметр кільця. Вимірюван-

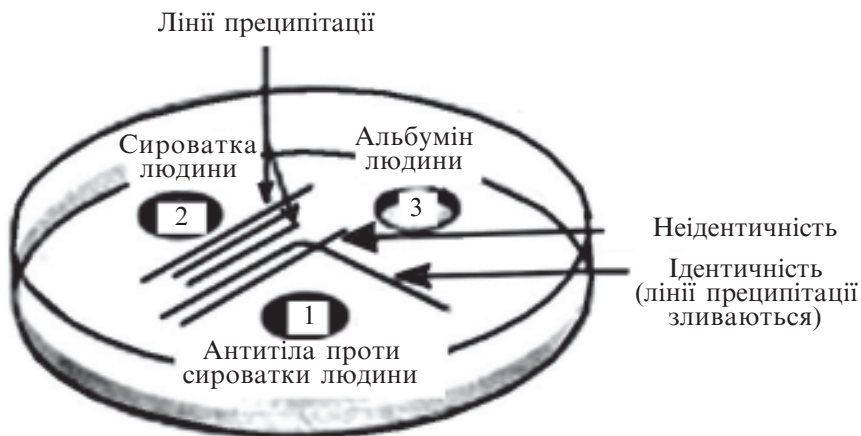


Рис. 9.3. Аналіз багатокомпонентної системи антиген–антитіло за методом імунодифузії

При імунізації кроля сироваткою людини кожен компонент сироватки (типу альбуміну або глобуліну) стимулює формування антитіл, спрямованих проти нього. Коли імунна сироватка з антитілами міститься в одній лунці (1), а антигени сироватки людини в іншій (2), то формується багато ліній преципітації між двома лунками. Кількість ліній, створених між лунками, дорівнює мінімальній кількості різноманітних антигенів, виявлених імунною сироваткою. Якщо окремий антиген (у цьому випадку — альбумін) міститься в третій лунці (3), злиття лінії, створеної ним, з однією з багатьох ліній дозволяє ідентифікувати його як один із компонентів сироватки людини (реакція ідентичності). На рисунку також видно, як одна із ліній між лунками 1 і 2 перекреслює лінію між лунками 1 і 3, це — реакція неідентичності

ня діаметра кільця преципітату дозволяє кількісно визначити антиген.

Цей метод широко використовують для визначення концентрації IgG, IgM та IgA у сироватці людини.

**5. Імуноелектрофорез** об'єднує методи імунодифузії та електрофорезу.

Імуноелектрофорез виконують у дві стадії. Спочатку рідину, яка містить білкові антигени, вміщують у лунки гелю і здійснюють електрофорез. Антигени розподіляються паралельно напрямку електричного струму у вигляді окремих плям за лінією, яка проходить через лунку. Кожна пляма є індивідуальним компонентом досліджуваної суміші антигенів. Коли струм вимикають, виконують імунодифузю. Для цього заповнюють відповідною імун-



ною сироваткою канавку, яку вибивають паралельно напрямку електрофорезу. Молекули антитіла імунної сироватки розповсюджуються перпендикулярно фронту руху антигенів. Дуга преципітату, або лінія преципітації, формується тільки там, де кожний компонент комплексу антиген–антитіло зустрічається у зоні еквівалентності. Цей метод широко використовують для аналізу білкових компонентів зразків сироватки. Таким чином можна виявити, наприклад, змінені імуноглобуліни в сироватці.

## Реакція аглютинації

Це склеювання корпускулярного антигену під дією антитіл. Якщо реакція преципітації відбувається з розчинним антигеном, то у реакції аглютинації, навпаки, беруть участь корпускулярні антигени (еритроцити, бактеріальні клітини тощо). Корпускулярні антигени з епітопами на їхній поверхні можуть бути перехресно зв'язані специфічними антитілами і формувати великі скупчення, або агрегати (рис. 9.4).

Коли антитіла реагують з епітопами на сусідніх антигенах, корпускулярний антиген з'єднується у видимі пластівці. При прямій аглютинації (зображеній на рисунку) антитіло реагує з вільним корпускулярним антигеном у суспензії.

Реакцію можна проводити двома способами — на склі та у пробірках.

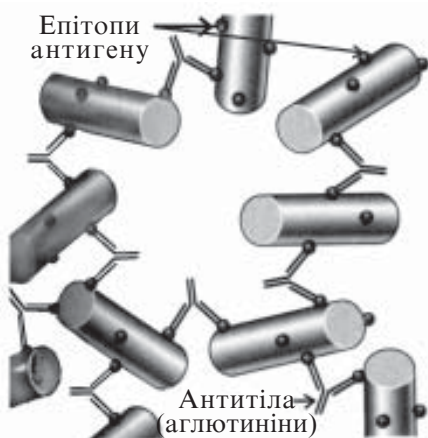


Рис. 9.4. Механізм аглютинації

### Реакція аглютинації на склі.

Це звичайно орієнтувальна або якісна реакція. Клітини (живі або вбиті бактерії, еритроцити) суспендують у краплі розчину солі на предметному склі і додають невелику краплю імунної сироватки.

Предметне скло злегка погойдують протягом 1–2 хв і визначають наявність або відсутність аглютинації. Проведення контролю (суспензія бактерій у фізіологічному розчині без додавання сироватки) потрібне для виключення можливої спонтанної аглютинації.



**Пробіркова реакція.** Це звичайно підтверджувальна та кількісна реакція. До послідовних розведень (розчинів) антисироватки у пробірках додають стандартну кількість суспензії клітин. Пробірки інкубують, і найбільше розведення (розчин) імунної сироватки, у якому ще спостерігають реакцію аглютинації, визначають як титр аглютинінів.

Реакція аглютинації значно ускладнюється комплексністю антигенної структури бактерій. Таким чином, невідому сироватку необхідно досліджувати окремо з джгутиковими (H) та соматичними (O) антигенами різних бактерій. Навпаки, ідентифікація невідомого мікроорганізму може потребувати кількох імунних сироваток, кожна з яких специфічна до одного відомого антигену.

Реакцію аглютинації широко застосовують для ідентифікації видів *Salmonella*, *Shigella*, сероварів *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis* та інших бактерій.

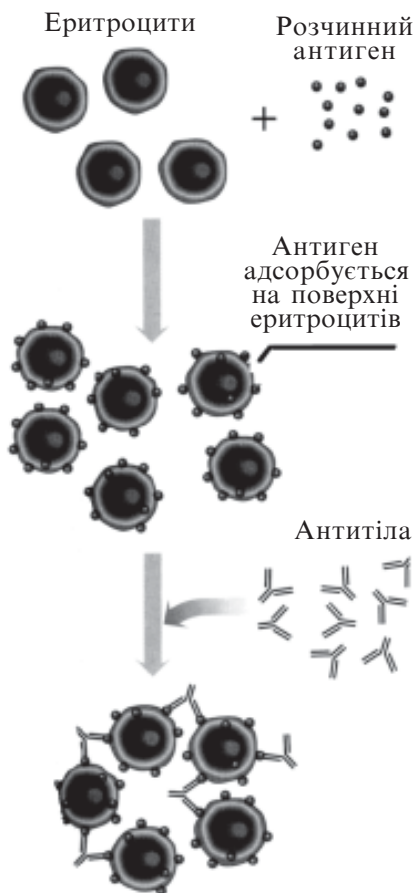
Серед бактеріальних хвороб людини, для яких реакція аглютинації має діагностичну цінність, — черевний тиф (реакція Відаля), сальмонельоз, бруцельоз (реакція Райта), туляремія, висипний тиф та ін.

Варіантом прямої реакції аглютинації є **непряма**, або пасивна, реакція аглютинації.

Цей варіант дозволяє використовувати у реакції аглютинації багато розчинних антигенів. У реакції **непрямої гемаглютинації** (РНГА) антигени (бактеріальні компоненти або вірусні частки) адсорбують попередньо на поверхні еритроцитів (рис. 9.5). Еритроцити з адсорбованим на них антигеном реагують, ніби їм самим властива специфічність адсорбованого антигену. На рис. 9.5 показана пасивна аглютинація з еритроцитами, на яких адсорбований антиген. Коли специфічне антитіло додається до еритроцитів з адсорбованим на них антигеном, утворюються містки з антитіла між клітинами, формуються великі скупчення клітин, легко помітні неозброєним оком.

Цей метод чутливіший, ніж звичайні реакції преципітації, може бути використаний для тканинних антигенів, вірусів, анатоксинів та інших антигенів, які складно вивчати іншими методами.

Якщо до еритроцитів приєднати не антиген, а антитіла, стає можливим визначати невідомий антиген за допомогою такого антитільного діагностикума. Таку реакцію називають **реакцією оберненої (зворотної) непрямої гемаглютинації** (РОНГА).



Непряма гемаглютинація

Рис. 9.5. Схема реакції непрямой гемаглютинації для визначення антитіл

Антитоксини також нейтралізують будь-які прояви отруйного ефекту токсину *in vitro*: лецитиназа *Clostridium perfringens* пригнічується протигангренозною сироваткою, гемолітична активність стрептолізину О нейтралізується антистрептолізином О, який з'являється у сироватці хворих, інфікованих більшістю штамів гемолітичного стрептокока.

Знешкодження настає не завжди. Ендотоксини грамнегативних бактерій можуть з'єднуватись зі специфічними антитілами,

**Реакція латекс-аглоутації** схожа з РНГА, але замість еритроцитів антиген або антитіло адсорбується на частках латексу.

### Реакція біологічної нейтралізації

Це знешкодження токсину або мікроорганізму антитілами (антитоксинами, антимікробними або віруснейтралізуючими).

Коли антитіло з'єднується з токсином, отруйна дія токсину нейтралізується. На цьому ґрунтується застосування антитоксичних сироваток для лікування хвороб, у патогенезі яких бере участь екзотоксин (дифтерії, правця, ботулізму та ін.).

Оскільки токсин — це розчинений антиген, він також преципітується (**реакція флокуляції**).

Токсини та антитоксини можна виміряти у біологічних тестах за загибеллю тварин, шкірних пробах на тваринах і у людини (проба Шика при дифтерії, проба Діка при скарлатині), реакції нейтралізації на клітинах у культурі тканин.

але залишатися токсичними. Деякі ферменти можуть преципітуватися антитілами, але все ж таки зберігати свою специфічну активність.

## **Реакція зв'язування комплементу (реакція Борде — Жангу)**

Комплемент бере участь у багатьох імунологічних реакціях і зв'язується при з'єднанні антигену з антитілом. Здатність комплексів антиген–антитіло адсорбувати комплемент використовується в реакції зв'язування комплементу (РЗК). Це універсальна і чутлива реакція, яку застосовують для різних типів антигенів і антитіл. РЗК — складна реакція, яка складається з двох етапів і п'яти реагентів: антигену, антитіла, комплементу, еритроцитів барана та гемолітичної сироватки (сироватки проти еритроцитів барана).

РЗК містить дві системи: **дослідну**, в якій антиген і антитіло реагують у присутності лімітованої кількості комплементу, та **гемолітичну**, в якій визначається, чи зв'язався комплемент. Оскільки сироватка крові людини містить неоднакову і невідому кількість комплементу, усі сироватки, які використовують у реакції, прогрівають (при 56 °С протягом 30 хв) для інактивації власного комплементу сироватки, додають відому кількість комплементу (1,25–1,5 титру) у вигляді свіжої або консервованої сироватки морської свинки.

1. **Дослідна система.** Антиген, антитіло та комплемент перемішують й інкубують у термостаті для взаємодії. Якщо антиген зустрічається зі специфічним антитілом і їхня кількість є достатньою, то комплемент зв'язується комплексом антиген–антитіло і буде відсутній у розчині. Якщо антиген зустрічається із неспецифічним антитілом, реакція не відбувається, комплемент залишається незв'язаним. Коли реакція завершується, наявність або відсутність комплементу у дослідній системі визначають в окремому експерименті, використовуючи гемолітичну систему.

2. **Гемолітична система.** Вона складається з суспензії еритроцитів барана у суміші з гемолітичною сироваткою, сенсibilізованою внаслідок попередньої інкубації при 37 °С протягом 30 хв. Гемолітичну систему додають до дослідної системи, інкубують також при 37 °С протягом 30 хв. Якщо антиген з'єднався із специфічним антитілом, комплемент зв'язується і не бере участі у гемолізі — еритроцити залишаються неушкодженими, РЗК по-

зитивна. Якщо ж антиген не з'єднався зі специфічним антитілом, комплемент залишається вільним, може відбуватися гемоліз: суспензія еритроцитів світлішає з виходом гемоглобіну в розчин, РЗК негативна.

РЗК широко використовують для визначення антитіл при хворобах, спричинених рикетсіями, хламідіями, вірусами, найпростішими та гельмінтами, раніше — при діагностуванні сифілісу (реакція Вассермана).

## Реакція імунофлюоресценції

У реакції імунофлюоресценції (РІФ) використовують антитіла, мічені флюоресцентним барвником типу ізотіоціанату флюоресцеїну, для виявлення антигену. Її застосовують для швидкої ідентифікації невідомого інфекційного агента у досліджуваному матеріалі, в якому найчастіше міститься суміш мікроорганізмів. Мазки, які містять мікроорганізми, досліджують під люмінесцентним мікроскопом, і ділянки, де антитіло приєдналося до антигену, можуть бути визначені за їх флюоресценцією. Флюоресцеїн дає жовто-зелену флюоресценцію. Антитіла з приєднаним люмінесцентним барвником називають міченими, або флюоресціюючими (люмінуючими) антитілами.

У реакції **прямої флюоресценції** (рис. 9.6) флюоресцентний барвник безпосередньо кон'югований з антитілами, специфічними до антигену. Культура мікроорганізмів (або досліджуваний матеріал) фіксована на предметному склі за допомогою високої температури або спирту, обробляється розчином специфічного люмінуючого антитіла, і молекули антитіла можуть взаємодіяти з антигенами на поверхні клітин. Після промивання мазка від антитіл, які не зв'язалися, його досліджують за допомогою люмінесцентного мікроскопа. Можна побачити тільки ті мікроорганізми, які прореагували з міченими антитілами специфічно.

Антигени часто можна виявити простіше за допомогою **реакції непрямой імунофлюоресценції**. Досліджуваний матеріал спочатку з'єднують з неміченими специфічними антитілами (глобулінами) сироватки крові певного виду тварин.

Локалізацію цих антитіл потім встановлюють за допомогою міченої флюоресцеїном антиглобулінової сироватки. Наприклад, мічена сироватка проти глобулінів людини, отримана шляхом імунізації кроля глобуліном людини, може бути використана для

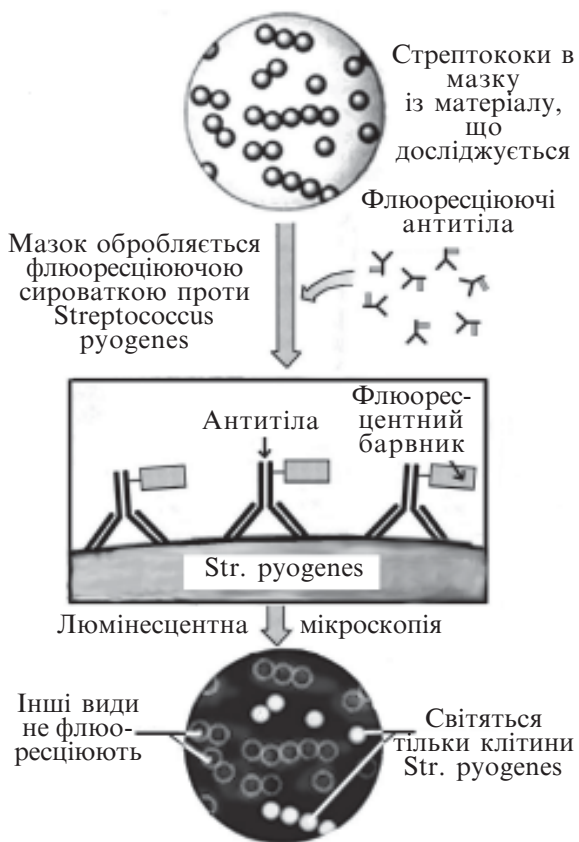


Рис. 9.6. Пряма реакція імунофлюоресценції

визначення антитіл людини. Ця реакція більш чутлива, її частіше використовують, ніж пряму РІФ.

### Імуноферментний аналіз

Метод імуноферментного аналізу (ІФА) — високочутливий, дає можливість визначати антиген у концентрації нижче 1 пг/мл (1 пікограм =  $10^{-12}$  г), простий у застосуванні. Він дешевший, бо не потребує дорогої апаратури, безпечніший, оскільки не потребує застосування радіоактивних матеріалів, але точний та надійний, як і найчутливіший радіоімунний метод.

ІФА базується на двох феноменах.

1. Антитіла і деякі антигени можуть адсорбуватися на лунках полістиролових пластин (або іншому твердому носії) і повністю зберігати імунологічні властивості.

2. Антигени та антитіла можуть бути зв'язані з ферментами з повним збереженням у кон'югатів функціональної активності, як імунологічної, так і ферментативної, тому метод називають імуноферментним. У англійській науковій літературі його частіше називають ELISA (англ. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* — ензим-мічений імуносорбційний аналіз). Активність ферменту використовується, щоб виміряти кількість антигену або антитіла, які містяться в пробі. Для ІФА застосовують ферменти: пероксидазу, лужну фосфатазу,  $\beta$ -галактидазу та глюкооксидазу.

З клінічними цілями застосовують два основних варіанти ІФА: 1) подвійний сандвіч-метод для визначення і вимірювання антигену; 2) непрямий імуносорбційний метод для визначення і вимірювання антитіла. Цей метод ілюструє рис. 9.7.

Початковий етап непрямого ІФА полягає в адсорбції антигену на стінках лунки. Додають досліджувану сироватку й інкубують. Якщо антитіла сироватки зв'язалися з іммобілізованим антигеном, їхню присутність визначають шляхом додавання міченого ферментом антиімуноглобуліну (анти-IgG або анти-IgM). Потім додають субстрат для ферменту; ступінь гідролізу субстрату відповідає зміні кольору і пропорційній концентрації антитіл, наявних у пробі. Забарвлення можна спостерігати візуально або спектрофотометрично.

При подвійному **сандвіч-методі** іmunну сироватку адсорбують на стінках лунок планшета. Додають досліджуваний антиген і, якщо він специфічний антитілам, то зв'язується з адсорбованими на стінках лунки антитілами. Додають кон'югату антитіл з ферментом. Антитіла зв'язуються з антигеном, вже фіксованим першим антитілом, створюючи «сандвіч»:

#### **кон'югата ферменту з антитілом — антиген — антитіло.**

Нарешті, додають субстрат для ферменту. Швидкість ферментативної реакції прямо пропорційна кількості зв'язаного з ферментом антитіла, яка, у свою чергу, пропорційна кількості досліджуваного антигену. Кількісний облік реакції проводять спектрофотометрично.

За допомогою ІФА визначають багато інфекційних вірусів, бактерій, грибів і паразитів типу найпростіших. Так, один зразок іmunної сироватки від вагітної жінки може бути досліджений одночасно на велику кількість інфекційних хвороб, наприклад, спричинених вірусом краснухи (який може призвести до природжених вад розвитку або внутрішньоутробної смерті) і вірусом



Рис. 9.7. Непрямий імуносорбційний метод ІФА

Тут ілюструється визначення антитіл проти вірусу СНІДу (HIV) у сироватці людини (необхідні етапи промивання після кожного кроку не зображено).



герпесу типу 2 (який може спричиняти серйозні природжені вади розвитку нервової системи і як результат мікроцефалію).

## **Інші типи реакцій антиген–антитіло**

**Імуноблотинг (вестерн-блот).** Антигенний матеріал розділяють на індивідуальні компоненти методом електрофорезу у поліакриламідному гелі. Потім розділені компоненти переносять електрофоретично на нітроцелюлозну мембрану. Її розрізають на стрічки (стрипи) і окремі стрічки інкубують з досліджуваною сироваткою. Потім стрічку обробляють антиглобуліновою сироваткою, міченою ферментом, і, нарешті, субстратом (хромогеном). Якщо у досліджуваній сироватці наявні антитіла до антигенів, фіксованих на стріпі, з'являються забарвлені плями. Імуноблотинг є високоспецифічним і високочутливим методом визначення антигенів і антитіл, наприклад, застосовується для верифікації діагнозу СНІДу.

Чутливість виявлення антигену найвища при використанні радіоактивних мічених реагентів. Імунологічні проби, при яких застосовують радіоактивні компоненти, називають **радіоімуноаналізом (RIA)**.

Це високочутлива реакція, яку можна використати для вимірювання білкових гормонів, ферментів, компонентів комплексу, вірусних антигенів, а при використанні антисироваток проти гаптенів — для низькомолекулярних речовин типу антибіотиків, стероїдів, тироксину і морфію. Обмеження — вартість і потенційна небезпека (наявність радіоактивності).

**Реакція імунного лізису** — розчинення (лізис) клітин під дією антитіл і комплексу. Коли антитіло з'єднується з антигеном, який входить до поверхневих структур клітин (наприклад, у деяких видів грамнегативних паличок і еритроцитів), і відбувається участь комплексу, клітини лізуються (розчиняються). Іноді бактерії гинуть без лізису (**імуніцидна реакція**).

**Реакція опсонізації.** Коли антитіло з'єднується з антигеном на поверхні бактеріальних клітин і наявні фагоцити, бактерії опсонізуються, тобто стають сприйнятливішими до фагоцита. Суттєву роль відіграє активація комплексу, особливо якщо антитіла присутні у невеликій концентрації.

Існує багато інших варіантів серологічних реакцій, які рідше використовують у лабораторній практиці, деякі з яких вивчати-муться у курсі спеціальної медичної мікробіології.



## 9. ЗАСТОСУВАННЯ СЕРОЛОГІЧНИХ РЕАКЦІЙ У ДІАГНОСТИЦІ

---

Серологічні реакції застосовують для діагностики інфекційних та неінфекційних захворювань: серологічна ідентифікація, серологічна діагностика, експрес-індикація збудника в організмі або у зовнішньому середовищі.

**Серологічна ідентифікація** — визначення виду та серовару мікроорганізму за його реакціями з діагностичними сироватками.

Для серологічної ідентифікації застосовують різні серологічні реакції. Найчастіше це такі реакції: аглютинації (РА), зв'язування комплементу (РЗК), нейтралізації (РН), імунофлюоресценції (РІФ), зворотної непрямой гемаглютинації (РЗНГА). Точність серологічної ідентифікації значною мірою залежить від специфічності діагностичних сироваток.

Серологічна ідентифікація найчастіше потребує попереднього виділення і накопичення мікроорганізму в чистій культурі, оскільки для серологічних реакцій звичайно необхідна велика кількість мікробних клітин.

**Серологічна діагностика** — діагностика захворювання шляхом виявлення в сироватці хворого антитіл до збудника.

Визначення серологічного діагнозу ґрунтується на тому, що під час захворювання в організмі накопичуються антитіла проти антигенів збудника. Антитіла свідчать про захворювання, наявне нині або раніше. Серологічний діагноз визначають так: у пацієнта беруть кров з пальця або вени, одержують сироватку і визначають у ній вміст антитіл до певного антигену.

Антигеном для серологічних реакцій може служити **діагностикум** — препарат із мікроорганізмів для серологічної діагностики. Це може бути суспензія вбитих мікроорганізмів, продукти їхнього розпаду, речовини, які секретуються мікробом, а також навіть синтетичні аналоги мікробних антигенів. Для серологічної діагностики застосовують нині переважно реакцію аглютинації, реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА), реакцію зв'язування комплементу (РЗК), реакцію нейтралізації (РН), реакцію імунофлюоресценції (РІФ). Особливо чутливими є серологічні реакції ІФА (імуноферментного аналізу) і РІА (радіоімунного аналізу, застосовується не так часто, як ІФА).

Найпоширенішими реакціями для серодіагностики сьогодні є РНГА і ІФА.

Налагоджено виробництво відповідних еритроцитарних діагностикумів і тест-систем для ІФА-діагностики, що дозволяє проводити масову постановку реакцій у стандартних умовах.

Сучасна апаратура для ІФА автоматизує багато операцій і дозволяє проводити точну діагностику, тому сьогодні застосування ІФА в лабораторній практиці неухильно поширюється.

Результат визначення титру антитіл у сироватці, що досліджується, необхідно правильно інтерпретувати, оцінити його діагностичну значущість. При цьому слід брати до уваги такі основні критерії.

**Критерії серологічного діагнозу:**

- 1) виявлення антитіл до збудника в діагностичному титрі;
- 2) виявлення діагностичного зростання титру антитіл;
- 3) виявлення антитіл до збудника, що належать до класу IgM.

**Діагностичний титр** — це титр антитіл до збудника, що зустрічається лише у хворих.

У здорових осіб завжди виявляються антитіла до багатьох мікроорганізмів, у тому числі й до патогенних. Ці антитіла можуть бути **анамнестичними** (залишилися після перенесеного захворювання), а також **поствакцинальними** (залишилися після вакцинації). Вони можуть бути антитілами до перехресно реагуючих антигенів інших мікроорганізмів. Частина з них є природними антитілами. Діагностикуми не завжди є достатньо специфічними і можуть містити перехресно реагуючі антигени, що може імітувати наявність антитіл до мікроорганізмів, з якими людина навіть ніколи не зустрічалася.

Тому в результаті обстеження великої кількості здорових та хворих осіб експериментально встановлено діагностичні титри для кожного захворювання під час використання певної серологічної реакції. Наприклад, при черевному тифі діагностичний титр антитіл у реакції аглютинації становить 1:200.

Однак не завжди можна орієнтуватися тільки на титр антитіл, бо на початку захворювання антитіл може бути ще мало, у деяких осіб взагалі відбувається слабке вироблення антитіл, раннє використання антибіотиків знижує імунну відповідь організму на антигени збудника. У перехворілих і прищеплених можуть довго зберігатися достатньо високі титри антитіл.

Тому проводять дослідження титрів антитіл у **парних сироватках**. Парними є сироватки, отримані у пацієнта з інтервалом у 1–3 тиж. Їх досліджують одночасно і, якщо виявлено зростання титрів антитіл, це вказує на захворювання, яке перебігає нині.

Діагностичним вважається зростання титрів антитіл учетверо й більше разів.

Можна і в одній пробі сироватки диференціювати підвищення титрів антитіл, спричинене захворюванням, від анамнестичної і поствакцинальної реакції. Для цього визначають вміст антитіл до збудника, які є IgM-антитілами. Найвірогідніше це досягається під час застосування ІФА-діагностики. Також диференціюють IgM від IgG за чутливістю IgM-антитіл до 2-меркаптоетанолу.

Серологічна діагностика є дуже важливим компонентом діагностики не лише інфекційних, але й неінфекційних захворювань.

Серологічні реакції широко використовуються сьогодні також для **експрес-діагностики** інфекційних захворювань шляхом виявлення в організмі антигенів збудника. Найчастіше з цією метою застосовують РІФ, ІФА, РЗНГА. Експрес-індикацію мікроорганізмів можна використовувати також у санітарній мікробіології.

# ЛЕКЦІЯ X

## АЛЕРГІЯ

---

1. Загальна характеристика алергії та її значення в патології людини
2. Визначення понять. Короткий історичний нарис про алергію
3. Класифікація алергічних реакцій за Кумбсом і Джелом
4. Класифікація алергічних реакцій негайного й уповільненого типів
5. Характеристика алергічних реакцій I–III типів
6. Алергічні реакції IV типу
7. Інфекційна алергія
8. Роль алергії в імунитеті

### 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЕРГІЇ ТА ЇЇ ЗНАЧЕННЯ В ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ

---

Імунна система організму виконує переважно захисну функцію, здійснюючи генетичний гомеостаз, включаючи й захист від інфекційних агентів. Однак не завжди робота імунної системи є лише корисною для організму. Імунні реакції на чужорідні для організму інфекційні і неінфекційні антигени можуть супроводжуватись ушкодженням тканин, а іноді імунна система розвиває **автоагресію** проти власних тканин. Такі реакції належать до **імунопатологічних**. Серед них виділяють реакції, обумовлені повторним контактом організму з чужорідним антигеном — алергічні реакції. Якщо вони відіграють помітну роль у патогенезі захворювання, йдеться про алергічні хвороби.

**Алергічні хвороби** сьогодні широко розповсюджені. За даними літератури, їхня частота коливається в різних країнах від 3 до 50 %: у США страждає на алергічні хвороби близько 17 %

населення, в Росії — від 1,5 до 23,4 %, в Україні — понад 6 %. Важливість проблеми алергічних захворювань обумовила необхідність виділення самостійної науки — алергології, створення лікарської спеціальності алерголог, алергологічних кабінетів у системі практичної охорони здоров'я. В тій чи іншій формі алергічні процеси помітні під час багатьох захворювань. Застосування деяких лікарських і профілактичних засобів може супроводжуватись небажаними алергічними ускладненнями, тому лікар повинен мати достатньо повне уявлення про механізми алергії, способи запобігання й боротьби з алергічними процесами.

## 2. ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ. КОРОТКИЙ ІСТОРИЧНИЙ НАРИС ПРО АЛЕРГІЮ

---

**Алергія** — підвищена чутливість організму до повторного контакту з антигеном.

Термін було запропоновано віденським педіатром К. Пірке (1906), в перекладі означає «змінена реактивність» — (лат. *allos* — інший, *ergo* — реагує). Пірке вважав, що змінена чутливість може бути як підвищеною, так і зниженою (стан несприйнятливості організму, тобто імунітет). Нині під алергією розуміють тільки підвищену чутливість, тому інколи як синонім терміну алергія вживають терміни «гіперчутливість», «гіперсенситивізація», «гіперсенситивність».

**Алерген** — це антиген, який спричинює розвиток підвищеної чутливості й призводить до алергічних реакцій при контакті з сенситивізованим (підвищено чутливим) організмом. Тому алерген — це варіант антигену, який виявляє свої властивості у алергічних реакціях.

**Алергічні властивості** — здатність антигену спричинювати і виявляти стан гіперчутливості.

Перші відомості про алергічні реакції типу анафілаксії можна знайти у звіті паризького суду: в 1667 р. французький хірург Р. Дені зробив повторне переливання крові ягняти пацієнту, що призвело до смерті.

В 1839 р. Мажанді виявив, що кролі гинуть від повторного парентерального введення яєчного білка, нешкідливого при одноразовому введенні. Аналогічне явище спостерігалось Флексером при введенні кінської сироватки (1894). Однак увагу до

незвичайного феномена підвищеної чутливості було повернуто лише після робіт французьких вчених С. Рише і Г. Портъє (1902), які намагались створити несприйнятливність у собак при багаторазовому введенні їм малих доз токсичного екстракту з морської зірки. Рише запропонував термін «анафілаксія» — захист навпаки (протизахист).

Сьогодні вчення про алергію — розвинута галузь медицини й імунології, яка вивчається на різних кафедрах. Механізми алергічних реакцій докладно вивчатимуться на кафедрі патологічної фізіології. В курсі імунології на кафедрі мікробіології, імунології та вірусології буде розглянуто лише деякі, в основному імунологічні аспекти вчення про алергію, необхідні для подальшого вивчення цього предмета і суміжних дисциплін. У першу чергу буде приділено увагу алергічним реакціям при інфекційних процесах, при введенні вакцинних і сироваткових препаратів, а також буде розглянуто алергічні методи діагностики.

### **3. КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЗА КУМБСОМ І ДЖЕЛОМ \_\_\_\_\_**

Існує багато різних класифікацій алергії. Найбільше відповідає вимогам клініки класифікація Кумбса і Джела (Coombs і Gell) (табл. 10.1).

У таблиці подано чотири типи алергічних реакцій. Пропонують доповнити цю таблицю п'ятим типом реакцій — автосенсибілізацією, яка обумовлена дією автоантитіл. Однак нам здається, що в цьому немає необхідності, оскільки механізм автоалергічних реакцій все одно зводиться до одного з чотирьох типів або (частіше) до спільної часті кількох типів реакцій.

### **4. КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ НЕГАЙНОГО Й УПОВІЛЬНЕНОГО ТИПІВ \_\_\_\_\_**

Наведена класифікація алергічних реакцій використовується клініцистами й патологами, однак зберігається також розподіл алергічних реакцій на реакції гіперчутливості негайного типу

Таблиця 10.1. Типи алергічних реакцій

Тип реакції	Назва реакцій	Основні механізми імунopatологічних реакцій	Клінічні прояви
I	Анафілактичні та atopічні	Реакція антигену з цитотропними IgE, антитілами, фіксованими на тучних клітинах і базофілах, з вивільненням медіаторів типу гістаміну й ушкодженням тканин органів	Атопічна бронхіальна астма, інші atopічні хвороби, анафілактичний шок
II	Цитотоксичні і цитолітичні	Взаємодія IgG-антитіл з антигенами, фіксованими на клітинних мембранах, цитоліз внаслідок активації комплементу комплексом антиген—антитіло	Лікарська алергія, автоімунні хвороби, гемотрансфузійні ускладнення
III	Імунокомплексні	Циркулюючі комплекси преципітуючих антитіл з надлишком антигену осідають на стінках дрібних судин, ушкоджуючи ендотелій, внаслідок активації комплементу й лейкоцитів	Сироваткова хвороба, колагенози, ускладнення інфекційних захворювань
IV	Клітинні (реакції уповільненого типу)	Реакція антигену з рецепторами сенсibilізованих Т-лімфоцитів, виділення лімфокінів, розвиток гіперергічного запалення з участю цитотоксичних реакцій макрофагів	Інфекційна алергія, контактна алергія, трансплантаційний імунітет, імунітет до пухлин

(ГНТ) і гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ), який раніше широко застосовувався (табл. 10.2). Такий розподіл ґрунтувався на терміні прояву алергічних реакцій після контакту антигену — алергену з сенсibilізованим організмом.

Таблиця 10.2. Порівняльна характеристика гіперчутливості негайного та уповільненого типів

Характеристика	Гіперчутливість негайного типу	Гіперчутливість уповільненого типу
Час реакції	Через 15–30 хв після контакту з алергеном	Через 24–48 год, іноді через 72 год (проба Манту)
Основні прояви	Гіперемія, набряк на місці реакції	Припухлість з інфільтрацією моноцитарними елементами
Місце реакції	В органах, багатих на кровоносні судини, у крові, судинах, гладкій мускулатурі	Реакції частіше відбуваються при тривалому контакті алергену зі шкірою, а також в органах
Пасивний перенос	Сироваткою крові сенсibilізованого організму	Лейкоцитами крові й клітинами лімфоїдних органів
Терапія	Часто допомагають антигістамінні препарати	Антигістамінні препарати не ефективні
Механізм реакції	Взаємодія алергену з циркулюючими або фіксованими антитілами	Взаємодія алергену з рецепторами сенсibilізованих Т-лімфоцитів

Основна відмінність ГНТ від ГУТ — механізм реакції. Реакції негайної гіперчутливості розвиваються в результаті взаємодії антигену — алергену з антитілами, а реакції уповільненого типу — клітинні, розвиваються внаслідок специфічної взаємодії алергену з рецепторами сенсibilізованих лімфоцитів, які призводять до виділення лімфокінів й формування гіперергічного запалення.



## 5. ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ I–III ТИПІВ

---

Реакції I типу носять назву анафілактичних (атопічних). Вони спричинюються парентеральним введенням чужорідних сироваток, антибіотиків, інших лікарських засобів (анафілактичні) або контактом з екзогенними алергенами.

### Анафілаксія

Анафілаксія — підвищена чутливість організму на повторний парентеральний контакт з антигеном.

Класична модель анафілаксії — анафілактичний шок у морської свинки на введення кінської сироватки. Якщо тварині ввести спочатку малу (0,01–0,0001 мл) **сенсibiliзуючу дозу**, а через 2–3 тиж — велику, **вирішальну дозу** сироватки, то у неї розвивається анафілактичний шок. У тварини з'являється збудження, шерсть стовбурчиться, бо настає спазм гладкої мускулатури шерстних волосків. Морські свинки стають неспокійними, чхають, труть носа (виникає свербіж). Згодом тварини кашляють, випускають сечу і важко дихають. Всі ці симптоми — результат спазму гладкої мускулатури. За кілька хвилин тварини починають робити колові рухи, коли починається параліч задніх лапок, тоді як передніми свинка швидко перебирає. Потім свинки падають на бік, параліч посилюється, дихання стає слабким. Вони швидко гинуть від браку кисню при явищах зниження температури тіла, зменшення кількості комплементу і зниження згортання крові. Розтин виявляє емфізему легень, незгортання крові, гіперемію і крововиливи у слизовій оболонці шлунка, кишок та інших органів.

Сенсibiliзуючу дозу вводять парентерально, вирішальну — краще вводити у плин крові (внутрішньовенно, внутрішньосерцево).

Якщо свинка не гине від шоку, розвивається стан **антианафілаксії**, коли повторне введення вирішальної дози не дає ефекту, оскільки антигіла прореагували і зв'язалися при введенні антигену, відбулася десенсibiliзація. Через кілька днів стан сенсibiliзації відновлюється.

**Пасивна анафілаксія.** Підвищену чутливість можна відтворити у інтактних морських свинок пасивним способом — через ін'єкцію сироватки сенсibiliзованих тварин. Стан сенсibiliзації

настає у них не відразу, а через 24 год при підшкірному, через 12 год — при внутрішньочеревинному і через 4 год — при внутрішньовенному введенні. Підвищена чутливість може зберігатися у тварин 3–8 тиж.

У людини анафілактичний шок може настати при введенні гетерологічних лікувально-профілактичних сироваток (проти-правцевої, протидифтерійної тощо), пеніциліну та інших антибіотиків і лікарських препаратів. Настає ядуха, частішає пульс, знижується артеріальний тиск, температура тіла, виникають судоми, спазм бронхів, набряки, біль у суглобах, висипи на тілі та ін. Інколи людина гине.

## Атопія

Одним із видів гіперчутливості негайного типу є атопія (грец. *atopos* — незвичайний, дивний). Атопія — це генетично обумовлена схильність до патологічних імунних процесів у відповідь на дію алергену (атопену), який не є шкідливим для більшості людей. Її можна вважати спадковою формою алергії.

**Атопени** поділяють на **побутові** та **епідермальні** (пил пухових перин, подушок, епідерміс шкіри, шерсть свійських тварин — котів, собак, хатній пил (особливе значення має наявність в пилу екскрементів домового кліща *Dermatophagoides pteronyssimus* і *D. farinae*) та ін.), **виробничі** (бібліотечний пил, бавовна, барвники, мила, мийні засоби, лаки, синтетичні речовини тощо), рослинні (пилوک квітучих трав, садових і кімнатних рослин), **харчові** (яйця, раки, полуниця, цитрусові, кава, какао та ін.), **лікарські** (антибіотики, сульфаніламідні препарати, ацетилсаліцилова кислота та ін.). Це — **неінфекційні** алергени.

Але деякі алергени можуть бути інфекційними. Це продукти апатогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів — плісєнних грибів, стафілококів, стрептококів та ін. **Інфекційні алергени**, як правило, менш здатні спричинити атопічні хвороби, але відіграють велику роль у розвитку атопічних процесів як фактор сприяння.

До атопічних хвороб належать деякі форми бронхіальної астми, алергічний нежить, кропивниця, поліноз, харчова алергія та ін.

Особливою формою атопічних хвороб є алергія від укусу комах (бджола, оса тощо). Під час укусу в організм людини потрапляє кілька протеїнів та ферментів (фосфоліпаза, гіалуроні-

даза, фосфатаза). Повторний укус гіперчутливої людини спричинює небезпечні реакції, які можуть бути смертельними.

Атопічний процес розвивається після контакту з екзоалергенами, з якими зустрічаються всі люди, але тільки у осіб зі спадковою схильністю до надлишкової продукції IgE такий контакт призводить до алергічного захворювання. У кожній родині схильність до атопічних хвороб обумовлена успадкуванням певного HLA-гена, але й дотепер невідомо, якого конкретно. Існує припущення про меншу вірогідність розвитку пухлин у хворих на атопію.

Механізм алергічних реакцій I типу: алерген реагує з антитілами IgE (їх називають цитофільними, гомоцитотропними, реагінами), фіксованими за допомогою свого цитофільного компонента до мембран клітин-мішеней (базофілів, тучних клітин, які інколи називають алергоцитами), це призводить до дегрануляції клітин і викиду медіаторів (гістаміну, гепарину, серотоніну, еозинофільного хемотаксисного фактора, простагландинів та ін.), серед яких головну роль відіграє гістамін. Основні прояви пов'язані з порушенням проникності капілярів (набряки), а також зі спазмом гладкої мускулатури бронхів і судин (бронхоспазм, порушення кровообігу) (рис. 10.1).

Боротьбу з алергічними захворюваннями проводять комплексно. Виявляють, до якого алергену існує алергія (внутрішньошкірні проби, тести *in vitro*, серед яких найінформативнішим є ІФА з виявленням IgE — антитіл до алергену), запобігають контакту з цим алергеном, блокують викид медіаторів стабілізаторами мембран, наприклад, інталом (кромоглікат натрію), призначають антигістамінні засоби (димедрол, супрастин, діазолін, тавегіл та ін.). Іноді тривале поліпшення настає лише після специфічної десенсибілізуючої імунотерапії алергеном, коли в результаті тривалої імунізації малими дозами алергену виробляються IgG — антитіла, що нейтралізують алерген до його контакту з антитілами на клітинах-мішенях.

Профілактика анафілактичного шоку при введенні лікарських препаратів полягає у внутрішньошкірній пробі перед першим введенням медикаменту. У разі виявлення сенсibilізації цей препарат не застосовують. Профілактика анафілактичного шоку при введенні гетерологічних сироваток є такою: роблять внутрішньошкірну пробу 0,1 мл розведеною в 100 разів сироваткою; якщо через півгодини розмір гіперемії не перевищує 10 мм, що свідчить про відсутність сенсibilізації до кінського білка, продовжують

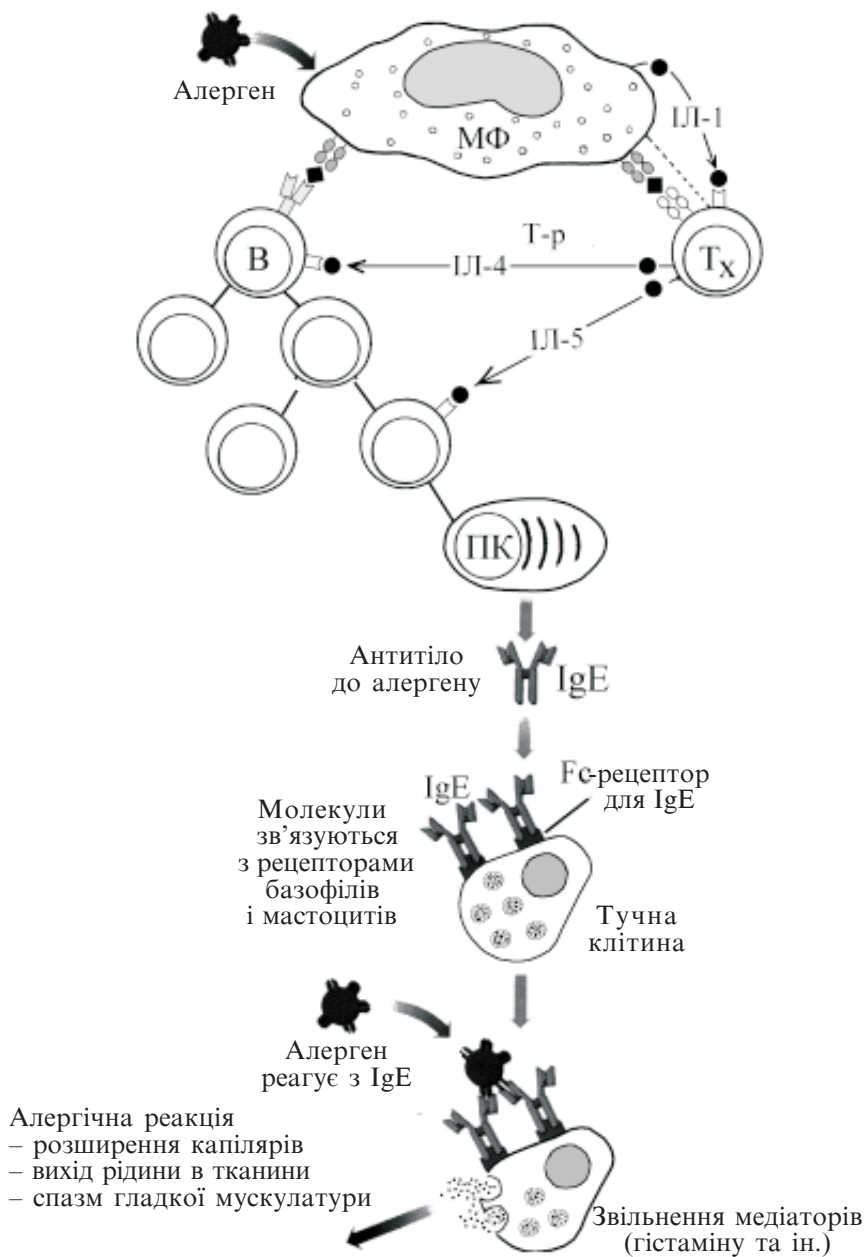


Рис. 10.1. Схема реакції гіперчутливості I типу

вводити сироватку за Безредкою дрібними порціями, згідно з інструкцією.

При **дрібному введенні** навіть за наявності сенсibilізації (проба іноді дає неточні результати) **анафілактичний шок не розвивається**, оскільки відбувається зв'язування антитіл до алергену малими дозами алергену без видимих проявів.

**Реакції II типу (цитотоксичні і цитолітичні)** зумовлені взаємодією фіксованих на мембранах клітин антигенів (це можуть бути клітинні антигени, наприклад, ізоантигени при переливанні несумісної крові або автоантигени, а також адсорбовані на клітинах чужорідні антигени, наприклад, лікарські речовини) з циркулюючими антитілами (рис. 10.2). Внаслідок активації комплекменту відбувається ушкодження і лізис клітин.

До реакцій другого типу належить, наприклад, гемолітична хвороба новонароджених (**резус-конфлікт**). Якщо у резус-негативної матері буде резус-позитивний плід, то виникають умови для проникнення еритроцитів плода в організм матері. Ці еритроцити стимулюють синтез антитіл до них. IgG-антитіла, на відміну від інших імуноглобулінів, можуть проходити крізь плацентарний бар'єр і ушкоджувати еритроцити резус-позитивного плода при наступній вагітності. Тому після пологів резус-негативним матерям треба вводити антирезусний імуноглобулін, який



Рис. 10.2. Схема реакції гіперчутливості II типу

знищує резус-позитивні клітини у кровотоку матері й пригнічує утворення антирезусних антитіл.

**Лікарська алергія II типу.** Лікарські засоби інколи можуть бути гаптенами, що приєднуються до поверхні клітини і стимулюють продукцію антитіл, які будуть токсичними для комплексу лікі-клітина (за умов активування комплементу). Так розвиваються деякі випадки лікарської гемолітичної анемії, агранулоцитозу та тромбоцитопенічної пурпури.

**Автоімунні хвороби.** В організмі людини протягом життя постійно синтезуються автоантитіла, які мають властивість знешкоджувати і зв'язувати продукти розпаду й метаболізму клітин. Ці антитіла відіграють важливу роль у життєдіяльності людського організму. Але інколи розвивається автоагресія імунної системи проти своїх антигенів, розміщених на поверхні клітин за механізмом реакції гіперчутливості II типу.

До утворення автоагресії призводять різні зовнішні та внутрішні фактори. Існує п'ять можливих шляхів цього.

1. Розвивається реакція до так званих **прихованих антигенів**, антигенів забар'єрних органів при їхньому ушкодженні (до протейнів кришталика ока, антигенів статевих органів, тиреоглобуліну щитоподібної залози тощо).

2. Хімічні, біологічні чи фізичні фактори можуть змінити природу своїх антигенів так, що імунні клітини розпізнають їх як чужі і реагують на такі **змінені антигени**.

Серед хімічних факторів слід звернути увагу на лікарські засоби гаптенової природи. Біологічно змінені антигени можуть утворюватися внаслідок мутацій або появи вірусних антигенів на поверхні інфікованих ними клітин. Під дією світла, холоду, радіації антигени можуть здобути нові антигенні детермінанти чи виявити інтрамолекулярні приховані епітопи, «чужі» або невідомі для імунних клітин. Незначних змін «своїх» антигенів достатньо, щоб вони сприймались як чужі. Створені проти них антитіла реагують не тільки зі зміненими клітинними антигенами, але також перехресно атакують незмінені антигени, що призводить до автоімунних хвороб.

3. Досить часто існує антигенна спорідненість між антигенами мікроорганізмів і антигенами тваринних клітин. Такі **споріднені антигени** можуть спричинювати автоімунні хвороби, оскільки антитіла до деяких бактерійних антигенів можуть перехресно реагувати з антигенами хазяїна і вбивати його клітини. Наприк-

лад, доведено антигенну спорідненість між тканинами серця і стрептококом, що має значення в патогенезі ревматизму.

4. Причиною автоагресії може бути також **ненормальна імунорегуляція**. За надмірної активізації Т-хелперів чи Т-контрспресорів, а також при зменшенні кількості чи активності Т-су пресорів деякі свої антигени здаються «чужими» для імунних клітин, що може спричинити автоімунну хворобу.

5. Може відігравати роль також **мутація імунних клітин**, що спричинює продукцію змінених антитіл, здатних реагувати зі своїми антигенами. Така можливість існує, хоча ще не доведена.

Алергічні реакції II типу не піддаються ефективній терапії антигістамінними засобами, деякий ефект дають інгібітори протеаз (контрикал, трасилол, амінокапронова кислота та ін.).

**Реакції III типу — імунотоксичні**, розвиваються внаслідок ушкодження тканин комплексом антиген–антитіло (рис. 10.3). Циркулюючі антитіла утворюють з циркулюючими антигенами комплекси, які разом з активованим комплементом осідають на стінках дрібних судин, ушкоджуючи ендотелій, що призводить до розвитку тромбозів і порушення кровообігу.

**Феномен Артюса.** Повторне підшкірне введення кролям антигену (наприклад, чужорідної сироватки) з інтервалом у кілька

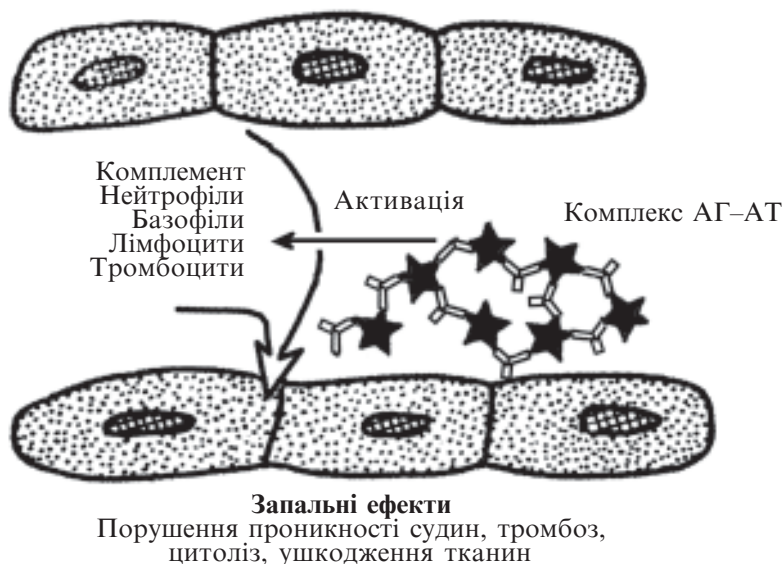


Рис. 10.3. Схема реакції гіперчутливості III типу



діб може поступово призвести до тяжких ушкоджень — некрозу та виразковості. Реакція потребує високого рівня преципітуючих антитіл, взаємодія антитіл з антигеном відбувається на місці введення антигену. Ушкодження буде локальним, оскільки імунні комплекси швидко преципітуються і токсично впливають на клітини й тканини в цьому місці. Найбільше ушкоджуються стінки кровоносних судин. Феномен Артюса інколи (досить рідко) виникає у людини при щепленні антирабічною вакциною.

**Сироваткова хвороба** розвивається, як правило, на 8–12-й день після введення кінської сироватки майже у 50 % людей у вигляді дрібного висипу з сильним свербіжем, підвищенням температури тіла, набряклістю, болем у суглобах, збільшенням лімфатичних вузлів, порушенням функції органів кровообігу, спочатку лейкоцитозом, потім лейкопенією і відносним лімфоцитозом, ураженням нирок.

Введення сироватки за Безредкою не запобігає розвитку сироваткової хвороби. Для зниження небезпеки алергічних ускладнень необхідно очищувати сироватки від баластних білків, замінювати нативні сироватки імуноглобулінами із них, а замість гетерологічних сироваток вводити сироватки з крові людини.

**Реакції типу сироваткової хвороби.** Тривала медикаментозна терапія препаратами типу пеніциліну і сульфаніламідів призводить до появи таких симптомів, як і при сироватковій хворобі. Базальна мембрана ниркових гломерул високо сприйнятлива до ушкодження імунними комплексами. Багато видів нефритів є результатом ушкодження такого типу (нефрити, супровідні стрептококової інфекції, інфекційному ендокардиту, системному червоному вовчаку та ін.). Імунні комплекси характерні для багатьох мікробних процесів, спричиняють ушкодження тканин типу петехій при інфекційному ендокардиті, шкірному васкуліті, нодозному періартеріїті, багатьох інфекційних хворобах.

Хоча термін настання реакції після контакту сенсибілізованого організму з алергеном при описаних типах гіперчутливості може бути різним, реакції I–III типів слід вважати реакціями гіперчутливості негайного типу, оскільки механізм цих реакцій пов'язаний з дією антитіл. За реалізацію ГНТ відповідає В-система лімфоїдної тканини.

У чистому вигляді кожен із цих типів зустрічається рідко, зазвичай йдеться лише про переважну роль певного типу реакції. Можливо, тільки при atopічній формі бронхіальної астми спостерігається реакція I типу в чистому вигляді.



## 6. АЛЕРГІЧНІ РЕАКЦІЇ ІV ТИПУ

---

До них належать реакції гіперчутливості уповільненого типу (ГУТ). Їх ще називають реакціями туберкульозного типу (вперше описані Р. Кохом, який відкрив інфекційну алергію, вивчаючи реакції інфікованих туберкульозом морських свинок на препарат з мікробактерій туберкульозу). Реакції ГУТ відбуваються внаслідок взаємодії алергену з рецепторами сенсibilізованих до нього Т-лімфоцитів — ефektorів ГУТ (рис. 10.4). Розрізняють медіатори, що спричинюють бласттрансформацію лімфоцитів, проліферацію клітин з розвитком гіперергічного запалення, притягують і активують макрофаги. Цей тип реакції, по суті, є проявом клітинного імунітету, оскільки антитіла не беруть участі в ГУТ.

Окрім інфекційної алергії, ГУТ сприяє розвитку контактних дерматитів. При контакті з багатьма хімічними речовинами на виробництві і в побуті відбувається зв'язування цих речовин з клітинами шкіри та утворення нових антигенів, розвиток ГУТ до них, що призводить до ураження шкіри у вигляді дерматиту. Алергенами можуть бути, наприклад, пікрилхлорид, динітрофторбензол, компоненти деяких косметичних сполук, солі нікелю (наприклад, контакт з нікельованими деталями ювелірних виробів).

**Трансплантаційний імунітет** (відторгнення трансплантата) обумовлений саме клітинною реакцією, розвитком гіперергічного запалення.

**Протипухлинний імунітет**, якщо він розвивається, реалізується також через реакцію ГУТ до неоантигенів. Антитіла при трансплантаційному й протипухлинному імунітеті не тільки не підсилюють реакцію організму, а навіть дають феномен захисту трансплантата або пухлини за рахунок того, що вони блокують антигени, роблячи їх недоступними для рецепторів сенсibilізованих Т-лімфоцитів.

Роль лімфоцитів у реакції відторгнення трансплантата виявляється також здатністю антилімфоцитарних сироваток гальмувати відторгнення. Антилімфоцитарний імуноглобулін, набутий внаслідок імунізації коней суспензією клітин селезінки людини, застосовується при трансплантації органів. Застосовують також моноклональні антитіла проти окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів.

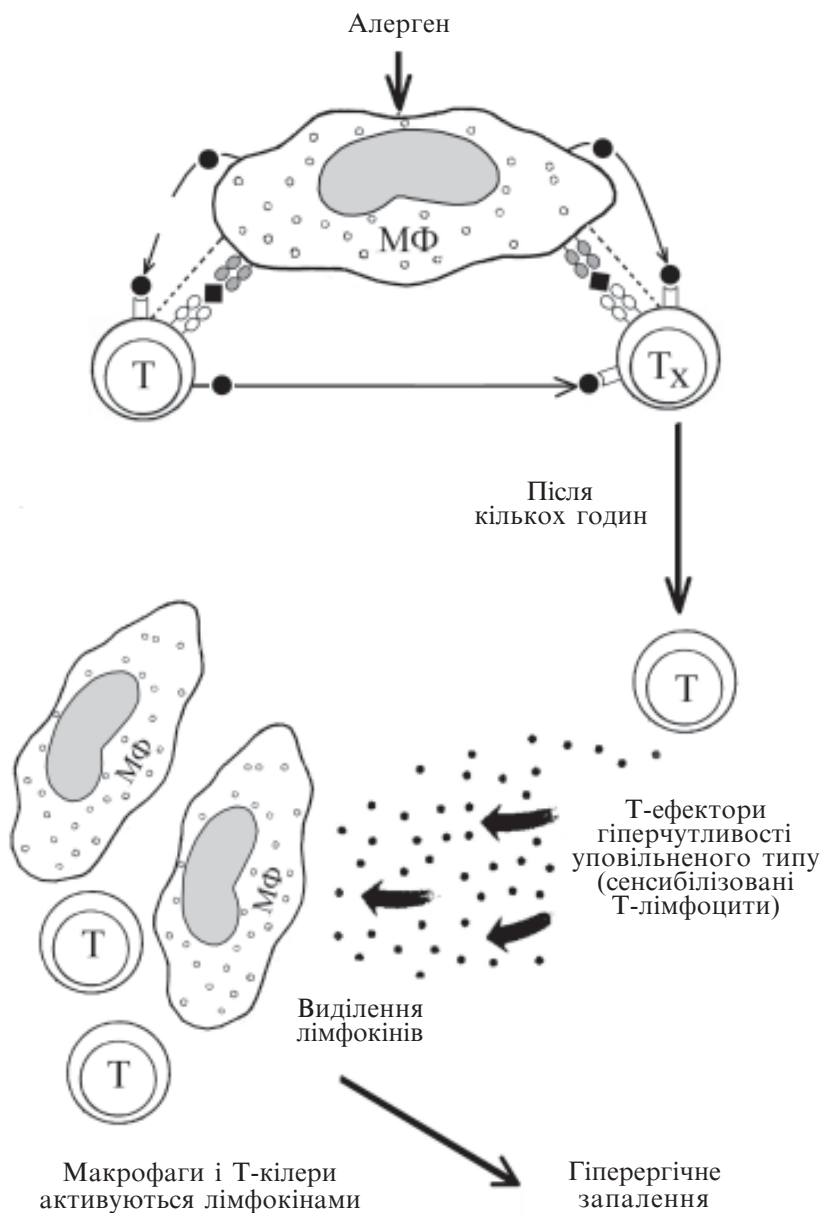


Рис. 10.4. Схема реакції гіперчутливості IV типу

## 7. ІНФЕКЦІЙНА АЛЕРГІЯ

---

**Інфекційна алергія** — це підвищена чутливість організму до збудника, продуктів його життєдіяльності й розпаду, що розвивається внаслідок інфекційного процесу.

Вона виникає при багатьох захворюваннях, але при деяких відіграє важливу роль у патогенезі. Звичайно йдеться про тривалі, часто рецидивні захворювання. Найбільше виражена інфекційна алергія при туберкульозі, бруцельозі, туляремії, токсоплазмозі, стафілококовій, стрептококовій інфекціях тощо. Більшість дослідників вважає, що розвиток інфекційної алергії може призвести до тяжчого перебігу інфекційного процесу, посилення ушкоджень тканин за рахунок гіперергічних запальних реакцій. Проте інколи таке запалення спричинює швидке обмеження збудника, перешкоджаючи генералізації процесу.

Оскільки інфекційна алергія специфічна по відношенню до мікроорганізму, то виявлення стану сенсibiliзації до збудника використовують для діагностики.

**Алергічна діагностика** — це діагностика захворювання шляхом виявлення інфекційної алергії до збудника. Найбільше значення цей метод діагностики має при туберкульозі (реакція Манту), бруцельозі, токсоплазмозі та ін. Для алергодіагностики застосовують діагностичні алергени — туберкулін, бруцелін, токсоплазмін, стафілококовий, стрептококовий алергени та ін. Звичайно бактеріальні алергени — це термостабільні бактеріопро-теїни.

На кафедрі біохімії Одеського медичного інституту проф. Д. А. Цуверкаловим було розроблено алерген дизентерин, який тривало застосовувався при діагностиці хронічної дизентерії, а також розчинений бруцельозний алерген — бруцелолізат. На кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Одеського медичного університету проводились роботи з вдосконалення стрептококового і стафілококового алергенів під керівництвом проф. С. М. Мінервіна.

Алергодіагностика при інфекційних захворюваннях може проводитись внутрішньошкірним тестуванням, а також за допомогою пробіркових реакцій — бласттрансформації, пригнічення міграції, імунолейколізу.

## 8. РОЛЬ АЛЕРГІЇ В ІМУНІТЕТІ

---

Алергічні реакції, як правило, шкодять організму, тому складно зрозуміти, чому імунна система людини реагує на антиген так бурхливо. Співвідношення ушкоджуючої і захисної дії при алергії не можна оцінити однозначно. Очевидно, алергічна реакція переважно спрямована на здійснення головної функції імунної системи — захисту від чужорідних антигенів. Те, що при цьому можна зашкодити організму, є неминучою платою за захист від чужого. Найімовірніше, алергічні механізми виконують свою захисну функцію непомітно для організму, тільки під час занадто бурхливої реакції алергія стає помітною. Така бурхлива реакція може бути наслідком неадекватної роботи імунної системи, тобто шкідлива дія алергічної реакції — наслідок поломки, неналежного функціонування імунної системи. Дійсно, при імунодефіцитних станах збільшується кількість алергічних захворювань через дефектність, у першу чергу, тонких регуляторних механізмів імунної системи, atopічні хвороби — наслідок спадкової патології.

Часто алергічні реакції розвиваються внаслідок контакту зі штучними хімічними сполуками або при неприродному надходженні речовин в організм (парентеральні ін'єкції кінської сироватки). Природа не передбачила, що у вени людей вводитимуть чужорідні білки, тому не розробила адекватного механізму захисту.

При інфекційних захворюваннях алергія виконує переважно захисну функцію, хоча часто імунна система не справляється з адекватним реагуванням, що призводить до тяжчого перебігу патологічного процесу. Захисна запальна реакція, яка розвивається в ураженому органі, сама по собі призводить до порушення нормального функціонування органів. Механізми алергії тісно пов'язані з механізмами імунопатології, які вивчатимуться на кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії й клінічних кафедрах.

## ЛЕКЦІЯ XI

# ІМУНОТЕРАПІЯ ТА ІМУНОПРОФІЛАКТИКА

---

1. Завдання прикладної імунології
2. Вакцини
3. Нові підходи до створення вакцин
4. Вакцинопрофілактика та вакциноterapia
5. Сироваткові препарати
6. Серотерапія та серопротекція
7. Діагностичні імунопрепарати
8. Моноклональні антитіла

## 1. ЗАВДАННЯ ПРИКЛАДНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

---

Імунологія — наука, теоретичні досягнення якої дуже швидко впроваджуються в практику. Ще до теоретичного обґрунтування імунології Е. Дженнером було розроблено метод профілактики натуральної віспи шляхом вакцинації. До відкриття вірусів Л. Пастер отримав вірусну вакцину проти сказу. Після відкриття гібридомної технології (Г. Келер і К. Мільштейн, 1975) розпочалося масове виробництво моноклональних антитіл для практичних потреб, що стало початком нової ери в біології та медицині. Автори відкриття були нагороджені Нобелівською премією у галузі медицини (1984).

Прикладне значення імунології для сучасної медицини важко переоцінити. Реакції імунітету є основою методів лабораторної діагностики інфекційних захворювань, імунологічні методи широко застосовують для діагностики та контролю за лікуванням багатьох неінфекційних захворювань, у трансплантології, онкології, акушерсько-гінекологічній практиці тощо. Імунологічні препарати застосовують для лікування, профілактики і діагностики інфекційних та неінфекційних захворювань, в етіології яких беруть участь мікроорганізми.

Застосування імунологічних реакцій та препаратів для діагностики інфекційних хвороб (серологічна діагностика, алергічна діагностика, серологічна ідентифікація мікроорганізмів) детально вивчається студентами під час практичних занять.

Розглянемо один із найважливіших напрямків прикладної імунології — імунотерапію та імунопрофілактику інфекційних захворювань, або, як казали раніше, вчення про вакцини та сироватки. Завдання прикладної імунології — створювати нові та вдосконалювати існуючі препарати і методи для імунотерапії, імунопрофілактики та імунодіагностики, а також впроваджувати їхнє застосування в практику охорони здоров'я.

## 2. ВАКЦИНИ

---

**Вакцина** — антигенний препарат із мікроорганізмів для створення штучного активного імунітету.

Цей термін було впроваджено засновником методу вакцинопрофілактики інфекційних захворювань Л. Пастером на знак визнання заслуг англійського лікаря Е. Дженнера, який запропонував щеплення проти віспи із застосуванням вірусу коров'ячої віспи (лат. *vaccinus* — коров'ячий). Перший вакцинний штам був запозичений у готовому вигляді у природи, однак принцип профілактики інфекційних захворювань шляхом введення ослабленого (атенуйованого) збудника було розроблено Л. Пастером. Історія розвитку цього методу досить повно викладена у навчальній літературі.

Наведене визначення вакцини сьогодні вже не зовсім точне, оскільки існує перспектива і практичні дослідження щодо створення синтетичних, а також антиідіотипових (із моноклональних антитіл) вакцин, які не можна назвати препаратами із мікроорганізмів. Однак ці нові вакцини поки ще не здобули широкого практичного застосування. Медицина донині використовує в практиці охорони здоров'я здебільшого традиційні вакцини, які відповідають наведеному вище визначенню вакцин.

В табл. 11.1 наводиться класифікація вакцин, які можуть застосовуватися на практиці або поки що перебувають на стадії експерименту.

**Традиційні вакцини** — це в першу чергу **живі вакцини**, які містять штами збудників з ослабленою вірулентністю.

Таблиця 11.1. Класифікація вакцин

Традиційні	Нові
1-го покоління (корпускулярні) живі вбиті	Синтетичні олігопептиди олігосахариди
2-го покоління (хімічні) анатоксини компоненти мікроорганізмів субодиничні (розщеплені)	Живі генноінженерні Продукти рекомбінантних систем субодиничні антидіотипові
Моновакцини, полівалентні асоційовані адсорбовані	Із застосуванням засобів посилення імуногенності та протективної активності

**Атенуація** (ослаблення вірулентності) базується на емпірично встановленому пастерівському принципі культивування мікроорганізмів у несприятливих умовах: при підвищеній температурі (найперша науково розроблена вакцина проти сибірки отримана Л. Пастером шляхом культивування *Bacillus anthracis* при +42–43 °С); при додаванні в середовище антимікробних речовин (туберкульозна вакцина **BCG** отримана Кальметом та Гереном при тривалому пасажі збудника туберкульозу на живильному середовищі із додаванням жовчі); при проведенні через малочутливий організм; шляхом селекції маловірулентних варіантів збудника (чумна вакцина Жирара та Робіка із штаму EV).

Однак будь-які методи атенуації — це селекція маловірулентних мутантів мікроорганізмів, а відповідні умови тільки сприяють селекціонуванню, бо атенуований штам повинен мати генетично закріплену ослаблену вірулентність.

Тому необхідно остерігатися можливості виникнення реверсії атенуованих штамів у початковий вірулентний «дикий» вид. Щоправда, щодо існуючих живих вакцин ці застереження ще ніколи не підтверджувались.

Живі вакцини мають певні переваги: вони створюють, як правило, напружений та стійкий імунітет, схожий з постінфекційним, оскільки модулюють звичайні взаємовідносини мікро- і макроорганізмів. Жива вакцина розмножується в організмі, вакцинний штам може персистувати (довго перебувати) в організмі. Ентеральна поліомієлітна вакцина може навіть виділятися з фе-

каліями, забезпечуючи природну імунізацію населення вакцинним штамом, що приводить до витіснення вірулентних штамів вірусу з циркуляції серед населення.

**Недолік живих вакцин** — загроза розвитку тяжких інфекційних ускладнень у людей з вадами імунної системи. Таким особам протипоказане введення живих вакцин. До того ж, не вдалося отримати ефективні живі вакцини проти деяких захворювань.

**Убиті (інактивовані) вакцини** готують із максимально імуногенних мікроорганізмів шляхом інактивації температурою, формаліном, фенолом, спиртом, ультрафіолетовим промінням в умовах, які виключають денатурацію антигенів. Найчастіше застосовують вбиту кашлюкову вакцину, але існують також лептоспірозна, енцефалітна та ін.

Вакцини 2-го покоління — це **хімічні вакцини**. Необхідність їхньої розробки зумовлена тим, що корпускулярна вакцина містить у собі багато антигенних детермінант, а протективні властивості мають тільки деякі з них, тому цілком зрозуміле прагнення очистити вакцини від неактивних баластних речовин і конструювати вакцинні препарати тільки з високоімуногенних компонентів мікроорганізмів.

**Анатоксин** — знешкоджений формаліном екзотоксин, який втратив свої отруйні, але зберіг антигенні властивості, тобто можливість спричинювати утворення антитіл — анитоксинів.

Отримують анатоксини (**токсоїди**) із екзотоксину шляхом обробки 0,4%-м розчином формаліну при +40 °С протягом чотирьох тижнів (правило четвірки). Отримані дифтерійний, правцевий, стафілококовий, ботулінічні, гангренозні анатоксини, а також холероген — анатоксин.

Одиниці активності анатоксину — ЛФ (LF) та одиниця зв'язування (ОЗ). 1 ЛФ — та кількість анатоксину, яка дає початкову флокуляцію з 1 МО відповідної анитоксичної сироватки. Титрується *in vitro* у варіанті постановки реакції преципітації — реакції флокуляції. У ЛФ звичайно дозують дифтерійний анатоксин. Інші анатоксини дозують в ОЗ. 1 ОЗ — та доза анатоксину, яка зв'яже 1 МО антисироватки. Для титрування в ОЗ до відповідної кількості МО анитоксичної сироватки додають порцію анатоксину і потім титрують у реакції нейтралізації на тваринах кількість МО сироватки, що залишилася незв'язаною. Це дозволяє визначити кількість МО, які зв'язалися анатоксином.

Із хімічних вакцин, крім анатоксинів, найбільше застосовують менінгококову хімічну вакцину, висипнотифозну та ін.



Для підвищення імуногенності хімічних вакцин їх адсорбують на гідрооксиді алюмінію та інших сполуках, що перетворює розчинні антигени у зв'язані на хімічній основі, утворюється депо в організмі з повільною резорбцією антигенів і підсиленням імунної відповіді. Речовини, що підвищують імуногенність препаратів, називають ад'ювантами (лат. *adjuvans* — допомагаючий).

**Моновакцинами** називають вакцини, до складу яких входять антигени одного виду збудника, **полівалентними** — до складу яких входять антигени різних сероварів одного виду (поліомієлітна вакцина із збудника трьох сероварів), **асоційованими** — вакцини із антигенів різних видів мікроорганізмів. Найбільше застосовують асоційовану вакцину АКДП — адсорбовану кашлюково-дифтерійно-правцеву вакцину. Вона містить вбиту кашлюкову вакцину, дифтерійний і правцевий анатоксини.

### 3. НОВІ ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ ВАКЦИН

---

Застосування генетичних, біохімічних та імунологічних принципів до створення нових вакцин відкриває перспективу успішної імунізації проти ряду захворювань, проблему захисту проти яких до цього часу не було вирішено. Сучасні методи дослідження — використання рекомбінантної ДНК, антиідіотипових антитіл, хімічний синтез вакцин. Ці методи вже стали експериментальною базою для створення імунітету проти малярії, трипанозомозу та гепатиту В.

**Рекомбінантні вакцини.** Найважливіші підходи до створення нових вакцин, безумовно, перебувають у галузі рекомбінантної технології.

Метод ґрунтується на тому, що геномна ДНК практично з будь-якого джерела, яка містить структурні гени для необхідних антигенів, може бути вбудована у плазмідні або вірусні вектори. Інфекція бактерій, дріжджів або клітин ссавців відповідним вектором супроводжується експресією ДНК у формі продукту її гена (антигену). Таким чином, внаслідок культивування клітин можна отримати велику кількість необхідних антигенів.

Вірус вакцини є зручним провідником для екзогенної ДНК, тому що він має великий ДНК геном, депротейнізована ДНК цього вірусу неінфікована. З ним можна безпечно працювати у лабо-

раторних умовах, він має здатність до транскрибування власного геному, репродукується переважно у цитоплазмі, а не в ядрі, де вірус міг би легше змінювати клітину-хазяїна. Широке використання вірусу вакцини для профілактики натуральної віспи протягом майже 200 років створило основу для сприймання вірусу вакцини як засобу для імунізації населення.

Порядок роботи з отримання рекомбінантної вакцини може змінюватися залежно від вектора і лабораторних умов. Наприклад, для отримання вакцини проти гепатиту В треба спочатку виділити ДНК вірусу гепатиту В, за допомогою ферменту ендонуклеази розщепити її та зшити ген для HBsAg з ДНК вірусу вісповакцини. Процес зшивання виконують так, щоб кожен кінець гену для HBsAg був зв'язаний з ДНК вірусу вакцини. Такий комплекс (ДНК вакцини — ДНК HBs антигену — ДНК вакцини) вбудовується в плазмідний вектор за допомогою розщеплення і зшивання ендонуклеазою. Потім всю цю конструкцію використовують для зараження лінії клітин, яка одночасно інфікується вірусом вакцини. Коли відбувається рекомбінація між вірусом вакцини і такою складовою ДНК, ген для HBsAg вбудовується у вірус вакцини.

Рекомбінанти необхідно селекціонувати, відібрати за ознакою секреції HBsAg із вторинної культури клітин, інфікованої вірусом вакцини, виділивши із первинної культури клітин. В результаті отримують дрібні частки діаметром 22 нм, ідентичні поверхневому антигену вірусу гепатиту В у крові носіїв вірусу гепатиту В. Кролі, імунізовані отриманим вірусом вакцини, продукували антитіла у титрах, які у 10 та більше разів перевищують рівень антитіл, який вважають захисним для людини. Це вказує на те, що рекомбінований вірус вакцини забезпечує синтез та секрецію HBsAg паралельно з інфекцією вірусом вакцини.

Цей метод було використано також для глікопротеїду D вірусу простого герпесу, а також грипозних вакцин. Оскільки у вірус вісповакцини можна включати до 25 000 пар основ додатково, а послідовності для антигенів — часто менше 1000 пар основ, вірус вакцини можна використовувати як полівалентну вакцину, яка несе антигени для багатьох різноманітних патогенних мікроорганізмів.

**Синтетичні вакцини.** Інший підхід до створення нових вакцин базується на пептидному синтезі. В результаті дослідження послідовності ДНК, матричної РНК або безпосередньо первинної структури білка можна визначити повну структуру антигену. Не

завжди необхідно знати повну амінокислотну послідовність, оскільки суттєві епітопи антигену можуть бути визначені імунологічними методами, але як тільки ці епітопи ідентифіковані, використовують пептидний синтез для опрацювання цих антигенних детермінант.

Отримано синтетичний декапептид вірусу гепатиту В. Пасивна імунізація експериментально виготовленою антисироваткою до цього синтетичного пептиду створювала частковий захист шимпанзе від вірусної інфекції.

Токсин дифтерії (молекулярна маса 62 000) — інший антиген, який вивчали з точки зору отримання синтетичної вакцини. Повна амінокислотна послідовність токсину відома і визначена як така, що має дві Цис-Цис петлі. Одна з цих петель з'єднує залишки від 188 до 201. Гексадекапептид (16 залишків) з амінокислот від 186 до 201 був зв'язаний з білковим носієм і використаний для імунізації морських свинок. Антитіла отриманої імуної сироватки зв'язували нативний токсин і нейтралізували його дермонекротичну та летальну активність для морських свинок. Це є достатньою основою перспективності такої вакцини.

Білки спорозоїтів малярійного плазмодія — показовий приклад того, наскільки ефективною може бути синтетична вакцина. Білки, які перебувають на зовнішній поверхні спорозоїтів у тій стадії розвитку, в якій збудник малярії потрапляє до організму людини під час укусу комара, мають імуногенні властивості. *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae* та вірогідно інші види плазмодіїв містять близькі за структурою, якщо не ідентичні, спорозоїтні білки.

Антисироватка зі здатністю нейтралізувати інвазійну здатність спорозоїтів сприяє визволенню спорозоїтного білка з поверхні паразита, що підтверджує вирішальну роль цього білка у протималярійному імунітеті. Моноклональні антитіла, специфічні для спорозоїтного білка, дозволили встановити, що цей білок має високу молекулярну масу (42 000), але містить єдиний епітоп, який повторюється багато разів. Амінокислотна послідовність цієї детермінанти була визначена, вона виявилася декапептидом. Димерна форма цього пептиду була пов'язана з бичачим гамма-глобуліном або гемоціаніном як повноцінним носієм і використана для імунізації кролів. Додавання антидимерної сироватки до спорозоїтів запобігало їх інвазійній здатності для мавп.

Одним із недоліків синтетичних пептидних вакцин залишається те, що вони містять тільки один епітоп, отже, є гаптенами. Це

вимагає створення неоантигенів, причому необхідно так підібрати молекулу носія, щоб не було небажаного продукування антитіл у реципієнта вакцини.

Ми не обговорюємо нові вакцини, які поки ще мало використовують на практиці (наприклад, вакцина проти СНІДу).

**Антиідіотипічні вакцини.** Як зазначалося на лекції «Біологія імунної відповіді», ідіотипічна детермінанта імуноглобуліну — це та частина варіабельної ділянки, яка містить антигензв'язуючий центр. Кожен ідіотип відповідає унікальному епітопу антигену. Ідіотоп розпізнається як унікальна антигенна частина імуноглобуліну і служить стимулом для формування антиідіотипічних антитіл відповідно до теорії імунологічної регуляторної сітки Ерне. Таким чином, епітоп дзеркально відтворюється в ідіотопі, який, у свою чергу, відбивається іншим ідіотопом у антиідіотипічному антитілі. Отже, антиідіотип та епітоп можна розглядати як дзеркальні відбитки ідіотипу і, таким чином, вони подібні між собою. Чи є це підставою для того, щоб вважати, що антиідіотипічний імуноглобулін може виконувати функцію епітопу як вакцини?

У деяких випадках — так, тобто антиідіотип може замінювати первісний антигенний епітоп. Використані як «вакцини» антиідіотипічні антитіла до поверхневого глікопротеїнового антигену збудника сонної хвороби, *Trypanosoma rhodesiense*, захищали мишей від зараження паразитом  $\alpha$ -антигену вірусу гепатиту В. Після введення антиідіотипічної сироватки підвищувалася відповідь на стандартну вакцину гепатиту В або пептидну вакцину з цього вірусу. В цьому прикладі вірус застосовували як зміцнюючий антиген для антиідіотипічної вакцини, ефективність якої підтверджувалася побічно.

Антиідіотипічні вакцини мають бути найкориснішими, коли первинний антиген важко виділити, якщо він містить токсичні компоненти або може реверсувати з атенуованого стану до вихідного (початкового) вірулентного виду. Один суттєвий недолік — антиідіотипічні сироватки, які походять від людини, не були взагалі доступні для вивчення або достатньо не вивчені. Антиідіотипічні сироватки інших видів тварин мають період напіврозпаду в організмі людини лише один-два тижні, що різко знижує їхню ефективність. Ризик розвитку сироваткової хвороби під час введення людині гетерологічних лікувально-профілактичних сироваток дуже високий (як зазначалося при вивченні алергії).

Ці недоліки можна усунути, використовуючи людські анти-ідіотипічні антитіла, отримані з сироватки людини або за допомогою людських гібридом.

Отже, нові вакцини поки що перебувають у стадії розробки і не мають широкого практичного застосування. У профілактиці інфекційних захворювань основне значення належить традиційним вакцинам.

## 4. ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ТА ВАКЦИНОТЕРАПІЯ

---

Вакцини застосовують переважно для профілактики інфекційних захворювань — вакцинопрофілактики. **Планова вакцинопрофілактика** — це обов'язкова вакцинація дитячого населення, незалежно від епідемічної ситуації.

Згідно із наказом МОЗ України від 25.01.96 р. № 14, у нас у країні планову вакцинацію проводять проти таких хвороб:

1) туберкульозу (вакцина БЦЖ) — на 3–5-й день життя дитини;

2) поліомієліту (жива ентеральна) + кашлюку, дифтерії та правця (АКДП) — в 3 міс життя триразово з інтервалом в один місяць;

3) кору, паротиту, краснухи (асоційована жива вакцина чи відповідні моновакцини) — в 12 міс;

4) обов'язкова вакцинація проти гепатиту В, починаючи з 1 міс життя.

У Великобританії дотримуються аналогічної схеми планової вакцинації (табл. 11.2).

Вакцинація за епідеміологічними показаннями проводиться в районах, ендемічних за відповідними інфекціями (наприклад, кліщовий енцефаліт), а також для запобігання розповсюдженню масових епідемій (грипозна, холерна вакцини).

**Вакциноterapia** — лікування захворювань за допомогою вакцин. Звичайну вакциноterapia застосовують при хронічних захворюваннях з в'ялим перебігом, з метою стимулювання імунної системи організму — при гонорей, дизентерії, бруцельозі, стафілококових інфекціях тощо.

**Лікувальні вакцини** готують у виробничих умовах, спеціально з цією метою. Здебільшого це інактивовані вакцини. Тільки один

Табл. 11.2. **Графік імунізації дітей у Великобританії**  
(модель для країн з адекватною системою охорони здоров'я)

Вік	Вакцина	Примітки
Протягом 1-го року життя	АКДП: Кашлюк Дифтерія Правець Оральна поліомієлітна	Початок в 2 міс; друга доза в 3 міс і третя — в 4 міс внутрішньом'язовим або глибоким підшкірним введенням  Дається водночас з вакциною АКДП
Протягом 2-го року	Кір Паротит Краснуха	Робиться одна ін'єкція асоційованої живої вакцини в 12–18 міс
У 4–5 років	ДП: Дифтерія Правець	Реімунізація
У 10–14 років	Краснуха * БЦЖ *	Тільки для дівчат Для туберкулін-негативних дітей
У 15–18 років	Правець Оральна поліомієлітна	Реімунізація Реімунізація

\* з інтервалом не менше 3 тиж між ними

анатоксин застосовується для вакцинотерапії — стафілококовий. Різновид лікувальної вакцини — **автовакцина**, яка готується індивідуально із мікроорганізму, виділеного від пацієнта, і застосовується тільки для нього. Автовакцина часто буває значно ефективнішою, ніж вакцини із виробничих штамів.

Вплив **вакцинотерапії** базується як на специфічній дії антигену збудника, так і на неспецифічній активації імунної системи компонентами вакцини. Важливо враховувати, що реакція імунної системи на антигени збудника у складі вакцини відрізняється від імунної відповіді на наявність збудника в організмі, що й спричинює стимуляцію захисних механізмів організму. Залежить це як від того, що при вакцинотерапії вводиться значна доза антигену в інше місце організму, так і від зміни антигенних властивостей компонентів мікробів при інактивуванні його під час виготовлення вакцини.

## 5. СИРОВАТКОВІ ПРЕПАРАТИ

---

**Сироваткові препарати** — це імунні сироватки та імуноглобуліни, отримані з них.

**Імунні сироватки** — це сироватки, які містять велику кількість антитіл до певного антигену. Отримують їх шляхом гіперімунізації (багаторазова імунізація за оптимальною схемою) тварин відповідними антигенами.

Для отримання **антитоксичних** сироваток тварин імунізують анатоксином, **антимікробних** — вакцинами. Антимікробні сироватки при введенні дозують тільки за об'ємом, для оцінки активності антитоксичних — використовують одиниці активності. За 1 МО антитоксичної сироватки вважають дозу, яка нейтралізує певну кількість D1m токсину. Існують міжнародні еталони антитоксинів, за якими титрують виробничі серії сироваток. Для лікування вводять тисячі МО сироваток, наприклад, при дифтерії — 10–100 тис. МО.

**Імуноглобуліни** — це гаммаглобулінова фракція сироваток, очищена від білків, які не мають антитільної активності. Імуноглобуліни (стара назва — гаммаглобуліни) мають вищу ефективність і меншу побічну дію, в тому числі й сенсibiliзуючу, бо вміщують концентрат антитіл. Існують імуноглобуліни направленої дії (протигрипозний, протистафілококовий, антирабічний та ін.), які отримують з імунних сироваток, і «імуноглобулін людський нормальний», отриманий із донорської або плацентарної крові. Останній містить всі антитіла, наявні в крові дорослого населення.

Усі сироваткові препарати можуть бути **гомологічними** (з крові людини) та **гетерологічними** (з крові тварин). Гомологічні сироватки та імуноглобуліни мають меншу сенсibiliзуючу дію, довше зберігаються в організмі після введення (до 1 міс).

Але інколи навіть людські імуноглобуліни можуть мати побічну дію. Застосування імуноглобулінів обмежене у дітей, схильних до алергічних реакцій або уражених алергічними захворюваннями, а також у дітей з вираженими реакціями на попереднє введення імуноглобулінів. Треба бути обережними, багаторазово застосовуючи людські імуноглобуліни у дівчаток, оскільки може стимулюватися ізоімунізація, яка негативно впливає на дітородну функцію. При багаторазовому введенні імуноглобулінів із крові людини їхня лікувально-профілактична дія знижується за рахунок імунної відповіді на алоантигени препаратів.

## 6. СЕРОТЕРАПІЯ ТА СЕРОПРОФІЛАКТИКА

---

**Серотерапія.** Сироваткові препарати створюють штучний пасивний імунітет, який застосовують для лікування та профілактики деяких захворювань. **Лікувальне** застосування мають **гетерологічні сироватки**: протидифтерійна, протиправцева, протиботулінічна, протигангренозна, протизміїна, **гомологічна** проти стафілококова плазма і деякі інші. **Імуноглобуліни** застосовують переважно гомологічні — протистафілококовий, протигрипозний, антирабічний та ін.

**Серопротифілактика** — запобігання захворюванням шляхом утворення штучного пасивного імунітету.

Найчастіше серопротифілактику проводять **імуноглобуліном людським нормальним** — для серопротифілактики гепатиту А, кору та інших захворювань. Використовують імуноглобуліни протигрипозний, антирабічний та ін.

Протиправцева антитоксична сироватка із крові коней раніше широко застосовувалася для екстреної профілактики правця при травмах, у тих випадках, коли людина не вакцинована. Серопротифілактика газової анаеробної інфекції досі проводиться кінськими протигангренозними сироватками.

## 7. ДІАГНОСТИЧНІ ІМУНОПРЕПАРАТИ

---

Вакцинні та сироваткові препарати можуть бути не тільки лікувальними, а й діагностичними. Із мікроорганізмів, їхніх компонентів або синтетичних аналогів мікробних антигенів готують **діагностикуми** — антигенні препарати для серологічної діагностики. Діагностикуми можуть бути нативними та еритроцитарними. Останні містять антигени, фіксовані на еритроцитах, їх застосовують для постановки РНГА. В ІФА часто використовують синтетичні або генно-інженерні антигени-діагностикуми.

**Діагностичні сироватки** використовують для ідентифікації мікроорганізмів та виявлення мікробних антигенів в організмі при експрес-діагностиці. Діагностичні сироватки можуть бути **груповими, видоспецифічними та вароспецифічними**. Їх отримують шляхом імунізації тварин антигенами з подальшою концентрацією, очищенням від баластних компонентів та перехресно



реагуючих антитіл (виснаження сироваток за Кастеллані шляхом адсорбції антитіл на мікроорганізмах інших видів та серварів). Такі сироватки називають адсорбованими, монорецепторними або моноспецифічними.

Діагностичні сироватки можуть бути також кон'югованими з міткою. Готують люмінуючі сироватки для постановки РІФ, мічені радіоактивними ізотопами, а також зв'язані з ферментом для ІФА. Мічені сироватки можуть бути специфічними щодо антигену (для прямого визначення антигену) або специфічними щодо видового білка діагностичної сироватки (для непрямих РІФ, РІА та ІФА).

Антитільні еритроцитарні діагностикуми — препарати із еритроцитів, на яких фіксовано антитіла. Їх використовують для визначення антигенів у реакції зворотної непрямой гемаглютинації (РЗНГА).

Найбільш специфічними є діагностичні антигенні препарати із моноклональних антитіл (МКА).

## 8. МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА \_\_\_\_\_

До середини 1970 р. єдиним способом отримання великої кількості специфічних антитіл була імунізація тварин якомога більш очищеним антигеном. Але такий антиген все ще містив багато епітопів. Отже, антитіла у таких сироватках були **поліклональними**, з різноманітними антитілами, виробленими на кожен епітоп. Високоспецифічні сироватки можна було отримати із поліклональних антитіл ретельним вилученням небажаних антитіл. Цього досягали шляхом багаторазового змішування цільної імунної сироватки з антигенами, які містять небажані епітопи. Однак цей процес (реакція виснаження за Кастеллані) не міг гарантувати повного вилучення усіх небажаних (перехресно реагуючих) антитіл.

Нині клональні антитіла продукуються ізольованим клоном генетично ідентичних клітин, які походять з єдиної стимульованої антитілоутворювальної клітини. Можна їх отримати у великій кількості, використовуючи спеціальні клітини — **гібридоми**. Цей метод розробили Г. Келер і Ц. Мільштейн (1975) у Кембриджі (Англія).

В-лімфоцити, які продукують антитіла, подібно до будь-яких інших клітин, можуть стати злоякісними. Мієломна хвороба —

рак, або безперешкодна проліферація антитілоутворювальних клітин. Оскільки міелома розпочинається з єдиної клітини, усі її нащадки являють собою клон ідентичних лімфоцитів. Антитіла, що продукуються цими лімфоцитами, є гомогенними, бо вироблені окремим гомогенним клоном клітин. Такі антитіла є моноклональними. На жаль, моноклональне антитіло, яке продукується міеломними клітинами, специфічне щодо невідомого антигену, тому що розвиток міеломи випадковий.

Було неможливо індукувати міелому, специфічну для визначеного антигену, доки Келер та Мільштейн не розв'язали цю проблему. Вони знайшли спосіб з'єднання міеломної клітини з нормальною імунною клітиною селезінки, предетермінованої до синтезу визначеного антитіла. При цьому вони отримали «гібридну» клітину, яка мала властивості обох типів клітин. Для цього гібридували міеломну клітину з антитілоутворювальними клітинами селезінки імунізованої миші. В результаті отримували штучно створену клітину (гібридому), яка є по суті антитілоутворювальною фабрикою. У таких клітинах вміщення міеломної клітини забезпечує «безсмертя» (необмежена швидка проліферація), таким чином відбувається продукування великої кількості моноклональних антитіл; вміщення імунного лімфоцита забезпечує інформацію для специфічності антитіла.

Техніка створення гібридомних клітин та моноклональних антитіл наведена на рис. 11.1.

За цією методикою миші імунізуються у звичайний спосіб вакциною, яка містить специфічний антиген, проти якого треба отримати специфічні антитіла. Для цього не треба використовувати спеціально очищений антиген, який містить тільки потрібний епітоп. Кожен з епітопів антигену стимулює специфічний клон В-лімфоцитів. Таким чином, один антиген може стимулювати велику кількість специфічних клонів В-клітин. Селезінку видаляють, суспензію її клітин змішують з суспензією міеломних клітин миші. До суміші додають поліетиленгліколь, який забезпечує з'єднання лімфоцитів з міеломними клітинами, щоб утворилася гібридома. Кожна гібридомна клітина проліферує і дає масивний клон клітин, кожна з яких продукує специфічне антитіло.

Потім гібридомні клітини переносять по одній до індивідуальних лунок пластикових планшетів й інкубують для розмноження та накопичення клонів. Кожен гібридомний клон може виробляти багатоклональне антитіло; антитіла у кожній лунці тестують для визначення, яка саме гібридома продукує потрібне

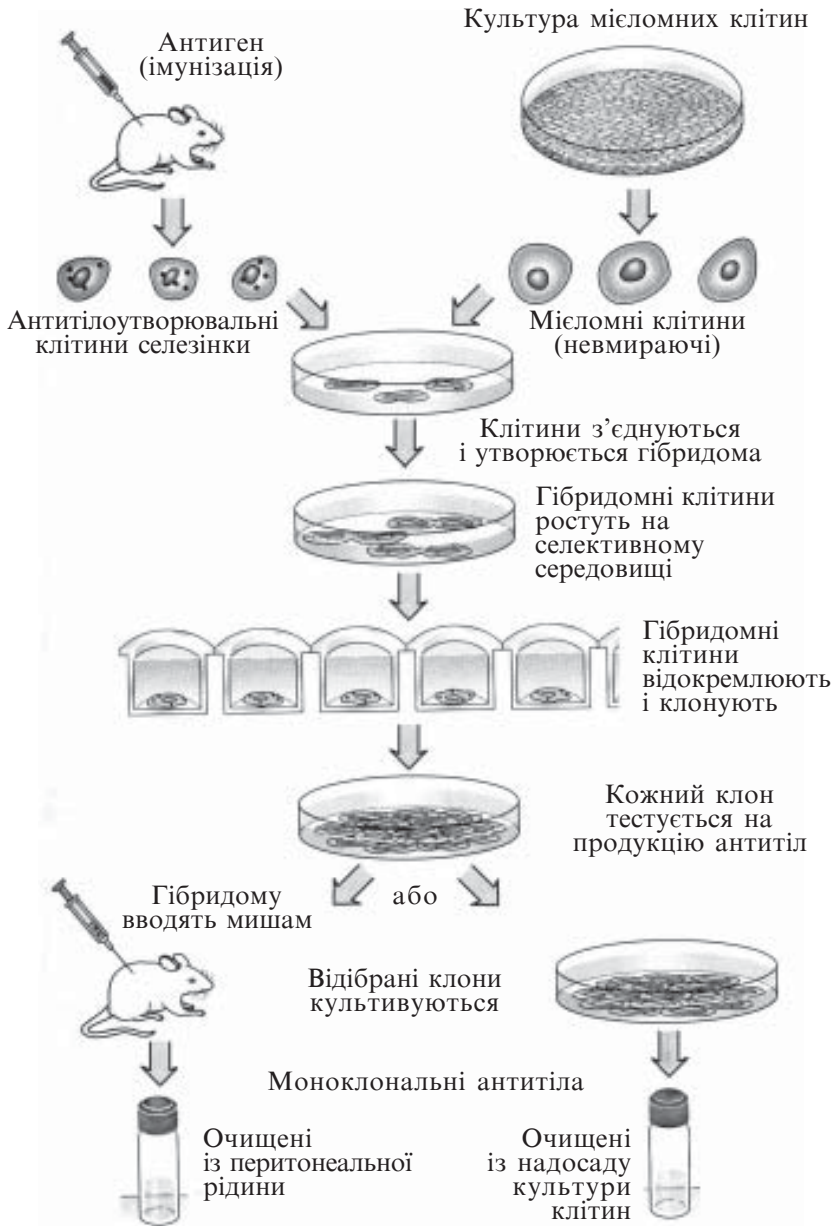


Рис.11.1. Схема отримання моноклональних антитіл (за М. Pelczar, Е. Chan, N. Krieg)

антитіло (первинний антиген не повинен бути високоочищеним). Як тільки специфічна гібридома ідентифікована, вона може бути реклонована у культурі клітин або шляхом введення до перитонеальної порожнини тварин. Клітинна культура створює приблизно 100 мкг моноклональних антитіл у 1 мл культурної рідини; в культурі *in vivo* продукується близько 100 мкг і більше багатоклональних антитіл у 1 мл перитонеальної рідини.

Важливе значення моноклональних антитіл полягає в тому, що вони гомогенні, високоспецифічні і можуть бути отримані у великих кількостях. Вони зв'язуються з одним і тільки одним антигеном, тому є моноспецифічними.

Моноклональні антитіла стали важливим інструментом біомедичних дослідів. Так, у 1981 р. вони дозволили дослідникам визначити клітини імунної системи, які вражалися вірусом СНІДу.

Моноклональні антитіла все більше застосовують у діагностичній і терапевтичній медицині. Пропонується використання моноклональних антитіл для лікування раку людини, для знищення клітин пухлини. Їх можна позначити радіоактивними ізотопами, щоб визначати локалізацію пухлини і доставляти смертельні дози радіації до недосяжних пухлин, тоді як нормальні клітини залишаться неушкодженими.

Аналогічно можна доставляти протиракові засоби до пухлинних клітин.

Виробляються діагностичні набори з використанням специфічних моноклональних антитіл для діагностування алергічних хвороб. Можливим стало диференціювання численних видів і варіантів мікроорганізмів.

Келер та Мільштейн ніколи не патентували свій винахід! А вартість комерційно вироблених моноклональних антитіл складає сьогодні величезну суму.

Нині моноклональні антитіла все частіше використовують у діагностичній практиці в імуноферментному та імунофлюоресцентному аналізі. Їхнє застосування суттєво підвищує точність діагностики інфекційних і неінфекційних захворювань.

## ЛЕКЦІЯ XII

# ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ МЕДИЧНОЇ ВІРУСОЛОГІЇ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСІВ

---

1. Вступ
2. Історичний нарис розвитку вірусології
3. Склад і ультраструктура вірусів
4. Репродукція вірусів
5. Кардинальні особливості вірусів
6. Принципи культивування вірусів
7. Принципи класифікації вірусів
8. Природа і походження вірусів

## 1. ВСТУП

---

Вірусологія — наука про віруси. Це самостійна наука сучасного природознавства, що посідає авангардне положення в біології й медицині, нині роль і значення вірусології неухильно зростають. Це обумовлено рядом обставин:

1. Вірусним хворобам належить головне місце в інфекційній патології людини. Застосування антибіотиків дозволяє вирішувати питання терапії більшості бактеріальних захворювань, тимчасом як для лікування вірусних хвороб до сьогодні немає достатньо ефективних і нешкідливих препаратів. У міру зниження захворюваності на бактеріальні інфекції питома вага вірусних хвороб неухильно зростає. Гостро постає проблема масових вірусних інфекцій — респіраторних і кишкових. Так, грип часто набуває характеру масових епідемій і навіть пандемій, коли хворіє значна частина населення земної кулі.

2. Здобула визнання і все більше підтверджується вірусно-генетична теорія походження пухлин і лейкозів. Отже, на шляху розвитку вірусології лежить розв'язання найважливішої проблеми патології людини — канцерогенезу.

3. Сьогодні з'являються нові або стають гостроактуальними раніше відомі вірусні захворювання, що постійно ставить перед вірусологією нові завдання. Прикладом може бути ВІЛ-інфекція.

4. Віруси стали класичною моделлю молекулярно-біологічних і молекулярно-генетичних досліджень. З використанням вірусів вирішують питання фундаментальних досліджень у біології, віруси широко використовують у біотехнології.

5. Вірусологія — це фундаментальна наука сучасного природознавства не лише тому, що вона збагачує інші науки новими методами і уявленнями, а й тому, що предметом вивчення вірусології є якісно особлива форма організації живої матерії — віруси, які кардинально відрізняються від усіх інших живих істот на Землі.

## 2. ІСТОРИЧНИЙ НАРИС РОЗВИТКУ ВІРУСОЛОГІЇ

---

Заслуга відкриття вірусів і описання їх основних ознак належить російському вченому — Д. Й. Івановському (1864–1920). Свої дослідження він розпочав ще студентом Петербурзького університету. Вивчаючи мозаїчну хворобу тютюну, вчений з'ясував, що це інфекційна хвороба рослин, але збудник її не належить до жодної з відомих тоді груп мікроорганізмів. Пізніше Івановський ставить класичний експеримент: він фільтрує сік листя ураженої рослини через бактеріальний фільтр і доводить, що інфекційна активність соку не зникає.

Івановський вперше описав основні властивості відкритого ним збудника мозаїчної хвороби тютюну — малі розміри (фільтропроникність), абсолютний паразитизм, здатність розмножуватися і накопичуватися при пасуванні через організм хазяїна. Голландський дослідник М. Беєринк (1898) повторив досліди Івановського, але вважав, що ним відкрито своєрідний живий розчинений збудник — *contagium vivum fluidum*. Івановський у полеміці з Беєринком за допомогою простих, але переконливих експериментів з вивчення проникності вірусу у товщу свіжого та підсохлого агару, довів, що відкритий ним інфекційний агент має корпускулярну природу. Таким чином, Івановський вирізнив головні характерні ознаки вірусів, які довгий час

служили орієнтиром для доведення вірусної природи збудника.

У подальшому були відкриті основні групи вірусів. Ф. Лефлер і П. Фрош (1898) довели фільтропроникність збудника ящуру (вірус ящуру вражає тварин і людей), П. Раус (1911) довів фільтропроникність збудника пухлинного захворювання — курячої саркоми, Ф. Творт (1915) і Ф. д'Ерелль (1917) відкрили фаги — віруси бактерій.

Так було відкрито основні групи вірусів. Сьогодні відомо понад 500 видів вірусів.

Подальший прогрес у розвитку вірусології пов'язаний з розробкою методів культивування вірусів. Спочатку вивчення вірусів відбувалося лише при зараженні чутливих організмів. Значним кроком вперед стала розробка методу культивування вірусів у курячих ембріонах (А. Вудруф і Е. Гудпасчуром, 1931). Револуція у вірусології — це розробка методу культивування вірусів в одношарових культурах клітин (Дж. Ендерс, Т. Уеллер, Ф. Роббінс, 1948). В 1952 р. це відкриття було удостоєне Нобелівської премії.

Перші вірусологічні лабораторії було створено у 30-х роках ХХ ст. Нині в Україні функціонує Одеський науково-дослідний інститут епідеміології та вірусології ім. І. І. Мечникова, вірусологічні лабораторії у НДІ епідеміології, мікробіології, інфекційних хвороб. Працюють вірусологічні лабораторії практичної охорони здоров'я, які переважно займаються діагностикою вірусних захворювань.

### 3. СКЛАД І УЛЬТРАСТРУКТУРА ВІРУСІВ

---

Термін **вірус** запровадив у наукову термінологію ще Л. Пастер. У 1885 р. він одержав вакцину для профілактики сказу, хоча і не виявив збудника цієї хвороби — до відкриття вірусів залишалося ще 7 років. Він назвав гіпотетичного збудника вірусом сказу, що в перекладі значить «отрута сказу».

Термін «вірус» застосовується для позначення будь-якої стадії розвитку вірусу і позаклітинно розміщених інфекційних часток та вірусу, який репродукується внутрішньоклітинно. Для позначення окремої вірусної частки, за пропозицією А. Львова, застосовують термін **віріон**.

За хімічним складом віруси в принципі схожі з мікроорганізмами, вони мають нуклеїнові кислоти, білки, деякі з них — також ліпіди і вуглеводи (табл. 12.1).

Віруси містять лише один тип нуклеїнової кислоти — **ДНК** або **РНК**. Відповідно виділяють ДНК-геномні (ДНК-вмісні) і РНК-геномні (РНК-вмісні) віруси. РНК-геном міститься у близько 80 % вірусів людини і тварин. У віріоні може міститися від 1 до 40 % нуклеїнової кислоти. До складу віріона звичайно входить лише одна молекула нуклеїнової кислоти, нерідко замкнена в кільце. Вірусні нуклеїнові кислоти за хімічним складом мало відрізняються від нуклеїнових кислот еукаріот, вони побудовані з тих самих нуклеотидів і мають принципово аналогічну структуру.

Але існують і суттєві відмінності. Однією з них є так звана **інфекційність (інфекційність)** молекул нуклеїнових кислот вірусів (як РНК, так і ДНК). Це означає, що якщо виділити з вірусу (наприклад, вірусу поліомієліту) РНК без домішок білка і ввести її в клітину, то буде розвиватися типова вірусна інфекція з утворенням нових вірусних часток.

Таблиця 12.1. Хімічний склад деяких вірусів, %

Віруси	Білок	Нуклеїнова кислота		Вуглеводи	Ліпіди
		РНК	ДНК		
Тютюнової мозаїки	94,4	5,6	0	0	0
Грипу А	60–70	0,8–1	0	12,5	23,4
Ящуру	–	40	0	0	0
Поліомієліту	74	26	0	0	0
Саркоми Роуса	–	10	0	4,5–15,7	39–57
Герпесу	70	0	6,5	22	0,6
Аденовіруси	–	0	30	0	0
Вісповакцини	89	0	5,6	2,8	5,6
Папіломи	90	0	6,8	6,5	1,5
Фаги кишкової палички	52,4	0	44–50	11,7	+

*Примітка.* - означає відсутність даних; 0 — відсутність компонента; + — компонент є, але кількість його точно не встановлена.



**ДНК вірусів** звичайно **двониткова**, але, на відміну від усіх мікроорганізмів, віруси можуть містити **однониткові ДНК** (наприклад, парвовіруси). У цих вірусів віріони можуть містити плюс-нитку ДНК або комплементарну їй мінус-нитку. Інфекційний процес при зараженні цими вірусами виникає лише при проникненні в клітину часток обох типів.

Структура **вірусних РНК** різноманітна. У вірусів знайдено однониткові та двониткові, лінійні, кільцеві та фрагментовані РНК.

Віруси, які містять однониткові РНК, поділяють на дві групи. У вірусів першої групи геному властива функція інформаційної РНК, тобто він може безпосередньо транслювати закодовану в ньому інформацію на рибосомах. Такі РНК умовно позначають знаком «плюс», вони можуть мати інфекційні властивості у безбілковому стані. До плюс-ниткових вірусів належать, наприклад, пікорнавіруси, тогавіруси, ретровіруси.

Друга група РНК-геномних вірусів містить **однониткову РНК**, яка не виконує функції інформаційної РНК. У такому разі в інфікованій клітині має синтезуватися комплементарна копія цієї РНК за допомогою особливого ферменту РНК-залежної РНК-полімерази (транскриптази). У складі «**мінус-ниткових**» **вірусів** (віруси з **негативним геномом**) обов'язковою є наявність власної РНК-транскриптази, оскільки подібного ферменту в клітинах немає, тому нуклеїнова кислота таких вірусів не може мати інфекційних властивостей без наявності внутрішніх білків. До таких вірусів належать ортоміксовіруси, параміксовіруси, рабдовіруси, буньявіруси. Ареновіруси містять обидва типи молекул РНК — плюс- та мінус-ниткові.

Однониткові РНК звичайно є лінійними молекулами, але РНК-фрагменти буньявірусів можуть мати кільцеву форму.

**Геноми** більшості вірусів гаплоїдні, але геном ретровірусів — диплоїдний, тобто складається з двох ідентичних молекул РНК. Кількість генів у РНК-геномних вірусів — 5–15 (наприклад, у вірусу поліомієліту їх 5), великі ДНК-геномні віруси можуть мати десятки генів. Геноми деяких вірусів фрагментовані (вірус грипу).

У геномах, які містять двониткову ДНК, генетична інформація звичайно закодована на обох нитках. Це свідчить про максимальну економію генетичного матеріалу вірусів, цих генетичних паразитів. Велике значення має здатність ДНК вірусів утворювати кільцеві форми. Така форма забезпечує стійкість ДНК до

дії клітинних нуклеаз. Кільцева форма є обов'язковою для процесу інтеграції ДНК з клітинним геномом.

Кількість **білків** у складі вірусів — 50–90 %, вони мають антигенні властивості. Білки входять до складу оболонкових структур віріона. Існують внутрішні білки, зв'язані з нуклеїновою кислотою. Деякі вірусні білки є ферментами, але це не ферменти, які забезпечують обмін речовин вірусів. Вірусні ферменти беруть участь у проникненні вірусу в клітину, виході вірусу з клітини, деякі з них потрібні для реплікації вірусних нуклеїнових кислот.

Кінцеві С- і N-групи амінокислот вірусних поліпептидних ланцюгів замасковані, завдяки чому вони не піддаються дії протеаз клітин хазяїна. Це є важливим еволюційно набутим захисним пристосуванням вірусів, яке дозволяє їм бути облігатними внутрішньоклітинними паразитами.

**Ліпідів** у складі віріонів може бути від 0 до 50 %, **вуглеводів** — 0–22 %. Ліпіди і вуглеводи входять до складу вторинної оболонки складних вірусів і не є вірусоспецифічними. Вони запозичуються вірусом у клітини і тому є клітинними.

Кардинальною відмінністю хімічного складу вірусів є наявність лише **одного типу нуклеїнової кислоти** — ДНК або РНК.

Ультраструктура вірусів — це будова віріонів. Розміри віріонів різноманітні і вимірюються в нанометрах (1 нм дорівнює тисячній частці мікрметра). Найдрібніші типові віруси (вірус поліомієліту) мають у діаметрі близько 20 нм, найбільші (вірус натуральної віспи) — 200–250 нм. Розміри середніх вірусів — 60–120 нм. Дрібні віруси можна побачити лише в електронному мікроскопі, великі перебувають на межі роздільної здатності світлового мікроскопа і видимі в темному полі зору або при спеціальному забарвленні, яке збільшує розміри часток. Окремі вірусні частки, які можна розрізнити у світловому мікроскопі, звичайно називаються елементарними тільцями Пашена — Морозова. Е. Пашен відкрив вірус натуральної віспи при спеціальному забарвленні, а М. А. Морозов запропонував метод сріблення, який дозволив побачити у світловому мікроскопі навіть віруси середніх розмірів.

Форма віріонів може бути різною — сферичною, кубічною, паличкоподібною, сперматозоїдоподібною.

Структура віріонів розрізняється у простих і складних вірусів (рис. 12.1). Кожний віріон складається з нуклеїнової кислоти, яка у вірусів складає **нуклеон**, який часто, особливо у складних вірусів, називають також **нуклеоїд** (порівняйте: нуклеус — у еукаріот, нуклеоїд — у прокаріот). Нуклеїнова кислота обов'язково

зв'язана з первинною білковою оболонкою — **капсидом** (лат. *capsa* — вмістилище), який складається із білкових **капсомерів**. Капсомери — це видимі в електронний мікроскоп утворення з однієї або кількох білкових молекул. У результаті об'єднання нуклеїнової кислоти з капсомерами утворюється **нуклеопротеїд (нуклеокапсид)**.

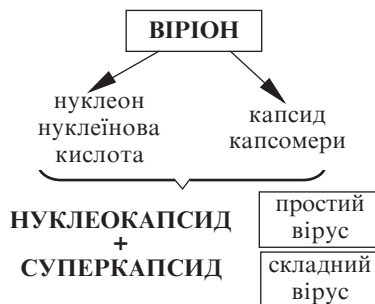


Рис. 12.1. Схема віріона

**Прості віруси** складаються лише з нуклеокапсиду (віруси поліомієліту, вірус мозаїчної хвороби тютюну). **Складні віруси** мають ще вторинну оболонку — **суперкапсид**, який містить, окрім білків, ліпіди і вуглеводи.

Об'єднання структурних елементів у віріоні може бути різним. Виділяють три типи симетрії вірусів — спіральний, кубічний, змішаний. Вірусні частинки симетричні відносно осі.

При **спіральному типі симетрії** окремі капсомери, які можна розрізнити в електронному мікроскопі, розміщуються за ходом спіралі нуклеїнової кислоти так, що її нитка проходить між двома капсомерами, які охоплюють її з усіх боків. У результаті утворюється паличкоподібна структура (наприклад, у вірусу тютюнової мозаїки) (рис. 12.2). Але не обов'язково віруси зі спіральним типом симетрії повинні бути паличкоподібними. Наприклад, вірус грипу, хоча і має спіральний тип симетрії, але його нуклеокапсид скручується певним чином і вкривається суперкапсидом. У результаті віріони грипу мають, як правило, сферичну форму.

При **кубічному типі симетрії** нуклеїнова кислота скручується певним чином у центрі віріона, а капсомери вкривають нуклеїнову кислоту ззовні, утворюючи об'ємну геометричну фігуру. Найчастіше утворюється фігура багатогранника ікосаедра (рис. 12.2). Таку форму мають, наприклад, віруси поліомієліту. В профіль віріон має форму шестикутника. Більш складну форму має аденовірус, також кубічного типу симетрії. Від вершин багатогранника відходять довгі нитки — фібри, які закінчуються потовщенням.

При **змішаному типі симетрії** (наприклад, у бактеріофагів) голівка з кубічним типом симетрії має форму ікосаедра, а відросток містить спіралью закручену скоротливу фібрилу.

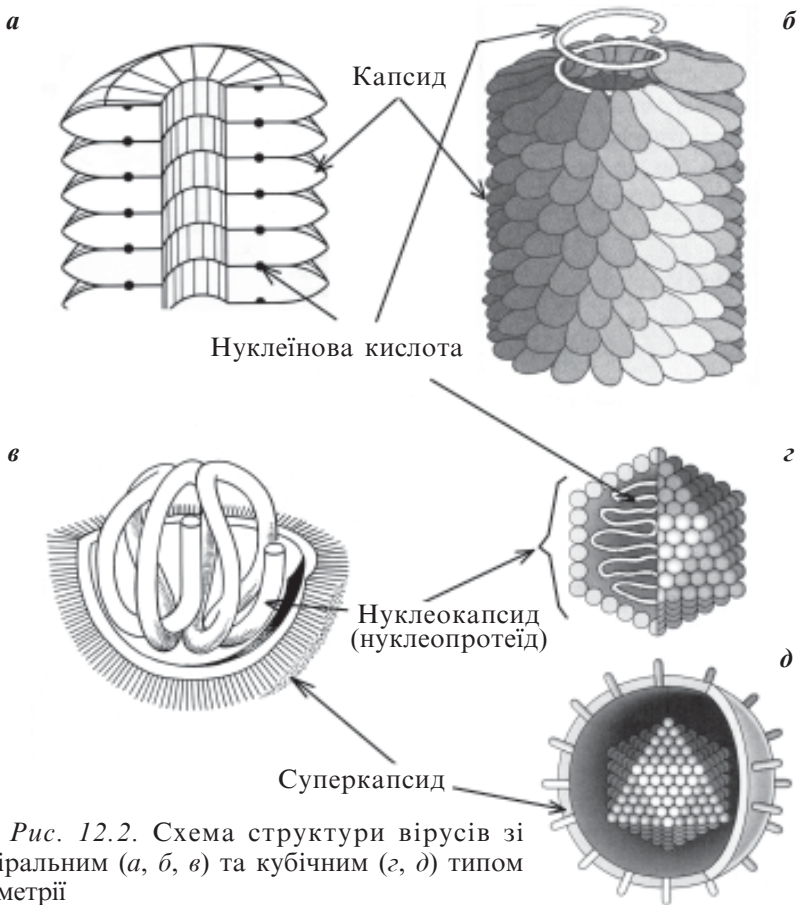


Рис. 12.2. Схема структури вірусів зі спіральним (а, б, в) та кубічним (з, д) типом симетрії

Деякі віруси мають більш складну будову. Наприклад, вірус натуральної віспи містить значних розмірів нуклеокапсид зі спіральним типом симетрії, а суперкапсид упорядкований складно, в ньому міститься система трубчастих структур.

На рисунку 12.3 наведено приклади розмірів та форми основних груп вірусів.

Таким чином, віруси мають досить складну будову. Але ми повинні відмітити, що віруси **не мають клітинної організації**. Віруси — неклітинні істоти, і це є однією з кардинальних відмінностей від решти організмів.

Деякі віруси мають високу **резистентність**. Більшість вірусів інактивується при 56–60 °С протягом 5–30 хв. Віруси добре перено-








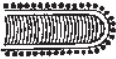








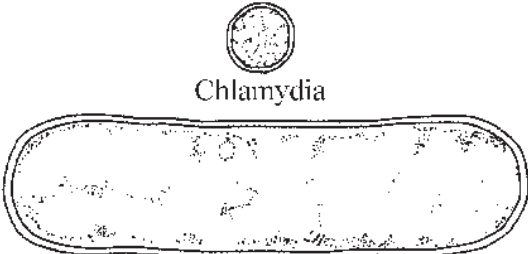
	ДНК-геномні	РНК-геномні	
З ОБОЛОНКАМИ	 Poxviridae	 Paramyxoviridae	 Arenaviridae
	 Herpesviridae	 Orthomyxoviridae	 Coronaviridae
	 Hepadnaviridae	 Rhabdoviridae	 Bunyaviridae
БЕЗ ОБОЛОНКИ	 Adenoviridae	 Reoviridae	 Caliciviridae
	 Papovaviridae	 Picornaviridae	100 нм 
	 Parvoviridae		
 Chlamydia Escherichia coli (6 мкм довжиною)			

Рис. 12.3. Форма та відносні розміри основних груп вірусів

сять охолодження, при кімнатній температурі більшість із них швидко інактивується. Віруси стійкіші, ніж бактерії, до ультрафіолетового опромінення та іонізуючої радіації. Віруси стійкі до

гліцерину, на них зовсім не діють антибіотики. Із дезінфікуючих речовин найефективнішим є 5%-й лізол, більшість вірусів гине в ньому протягом 1–5 хв.

## 4. РЕПРОДУКЦІЯ ВІРУСІВ

Звичайно не вживають термін **розмноження вірусів**, а говорять **репродукція (реплікація)**, відтворення вірусів, оскільки спосіб розмноження вірусів кардинально відрізняється від способу розмноження всіх інших організмів.

Механізм репродукції вірусів наведено в табл. 12.2.

Перший, **підготовчий період** починається етапом **адсорбції вірусу** на клітині. Процес адсорбції здійснюється за рахунок комплементарної взаємодії білків вірусу, що прикріплюються до клітинних рецепторів. Природа клітинних рецепторів може бути глікопротеїдною, гліколіпідною, протеїною або ліпідною. Для кожного вірусу необхідні певні клітинні рецептори.

Вірусні прикріпні білки, які розміщуються на поверхні капсиду або суперкапсиду, виконують функцію вірусних рецепторів.

Взаємодія вірусу і клітини розпочинається з неспецифічної адсорбції віріона на клітинній мембрані, а потім відбувається

Таблиця 12.2. Етапи репродукції вірусів

Початковий (підготовчий) період	Середній (латентний) період	Кінцевий (заключний) період
1. <b>Адсорбція</b> вірусу на клітині	1. <b>Транскрипція</b> вірусного геному (синтез інформаційної РНК)	1. <b>Складання віріонів</b>
2. <b>Проникнення</b> вірусу в клітину	2. <b>Трансляція</b> (синтез вірусспецифічних ферментів і вірусних структурних білків)	2. <b>Вихід</b> вірусу із клітини
3. <b>Депротейнізація</b> вірусної нуклеїнової кислоти	3. <b>Реплікація</b> вірусного геному (синтез вірусних нуклеїнових кислот)	

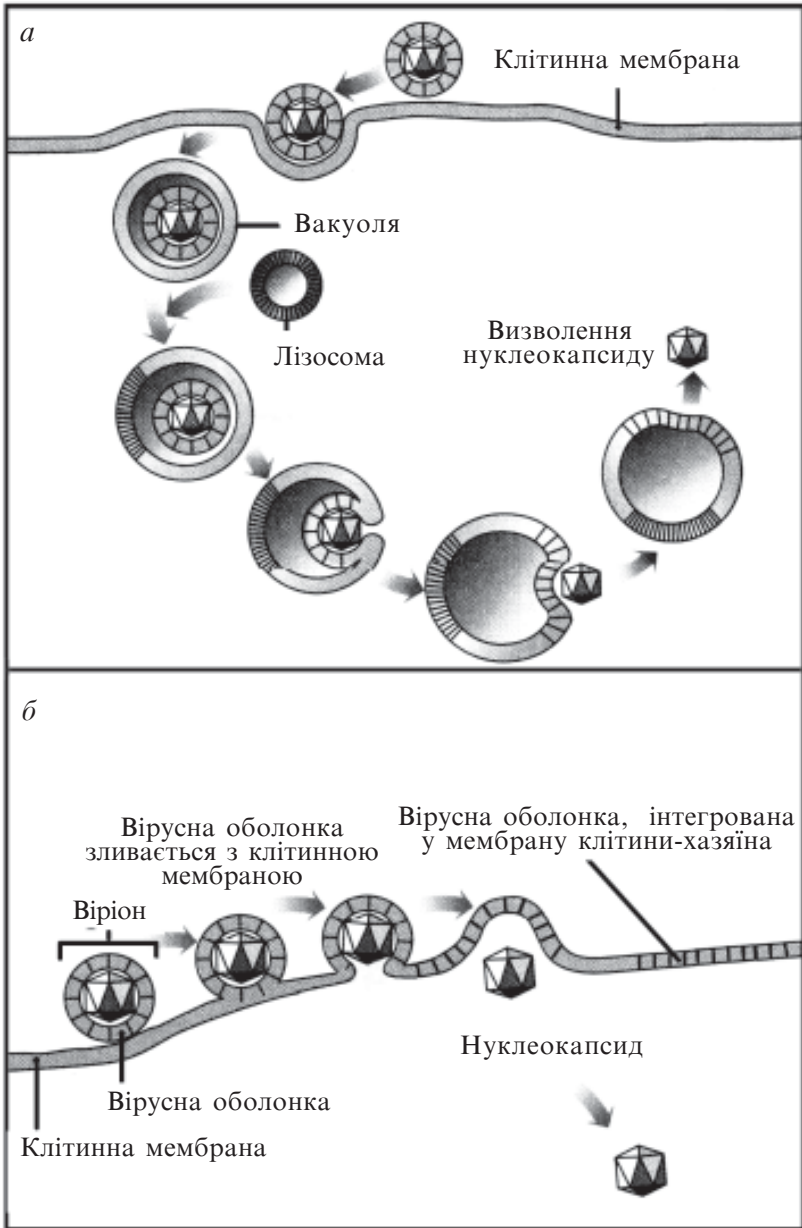


Рис. 12.4. Схема проникнення вірусів у клітину:  
 а — шляхом віропексису; б — шляхом злиття оболонок

специфічна взаємодія вірусних і клітинних рецепторів за принципом комплементарності. Тому процес адсорбції вірусу на клітині є специфічним. Якщо в організмі немає клітин з рецепторами до певного вірусу, але інфекція цим видом вірусу в такому організмі неможлива, має місце видова резистентність. З іншого боку, якби вдалося блокувати цей перший етап взаємодії вірусу з клітиною, то можна було б запобігати розвитку вірусної інфекції на самому ранньому етапі.

Другий етап — **проникнення вірусу в клітину** — може відбуватися двома основними шляхами. Перший (**віропексис**) дуже нагадує фагоцитоз і є варіантом рецепторного ендоцитозу (рис. 12.4). Вірусна частка адсорбується на клітинній мембрані, внаслідок взаємодії рецепторів змінюється стан мембрани, вона інвагінується, ніби обтікає вірусну частку. Утворюється вакуоля, відмежована клітинною мембраною, в центрі якої розміщується вірусна частка.

При проникненні вірусу **шляхом злиття мембран** відбувається взаємне проникнення елементів оболонки вірусу і клітинної мембрани. В результаті «серцевина» віріона опиняється у цитоплазмі зараженої клітини. Цей процес відбувається досить швидко, тому його важко зареєструвати на електроннограмах.

**Депротейнізація** — звільнення вірусного геному від суперкапсиду і капсиду («роздягання» віріонів).

Звільнення від оболонок розпочинається нерідко одразу ж після прикріплення віріона до клітинних рецепторів і триває вже всередині цитоплазми клітини. У цьому беруть участь лізосомальні ферменти. У будь-якому випадку для здійснення подальшої репродукції необхідна депротейнізація вірусної нуклеїнової кислоти, оскільки без цього вірусний геном не може індукувати відтворення нових віріонів у зараженій клітині.

Середній період репродукції називають латентним (прихованим), оскільки після депротейнізації вірус ніби «зникає» із клітини, його неможливо виявити на електроннограмах. У цьому періоді наявність вірусу виявляється лише за зміною метаболізму клітини-хазяїна. Клітина перебудовується під впливом вірусного геному на біосинтез компонентів віріона — його нуклеїнової кислоти і білків.

Перший етап середнього періоду, **транскрипція вірусних нуклеїнових кислот**, переписування генетичної інформації шляхом синтезу інформаційної РНК — необхідний процес для започаткування синтезу вірусних компонентів, відбувається по-різному залежно від типу нуклеїнової кислоти.



Транскрибування вірусної двониткової ДНК відбувається так само, як і клітинної, — за допомогою ДНК-залежної РНК-полімерази. Якщо цей процес здійснюється в ядрі клітини (аденовіруси), то використовується клітинна полімераза, а якщо у цитоплазмі (вірус віспи), — то за допомогою РНК-полімерази, яка проникає в клітину вірусу.

Віруси, що містять РНК, можуть мати плюс-ниткову РНК, у цьому випадку вона самостійно виконує функцію інформаційної РНК. При репродукції таких вірусів (пікорнавіруси, тогавіруси) немає необхідності виділяти транскрипцію як самостійний етап.

Якщо ж РНК є мінус-нитковою (віруси грипу, кору, сказу), то спочатку повинна синтезуватися інформаційна РНК на матриці вірусної РНК за допомогою спеціального ферменту — РНК-залежної РНК-полімерази, яка входить до складу віріонів і проникає в клітину разом з вірусною РНК. Такий самий фермент входить і до складу вірусів, які містять двониткову РНК (реовіруси).

Регуляція процесу транскрипції здійснюється шляхом послідовного перезапису інформації з «ранніх» і «пізніх» генів. У «ранніх» генах записана інформація про синтез ферментів, необхідних для транскрипції генів і подальшої їх реплікації, у «пізніх» — інформація для синтезу оболонкових білків вірусу.

**Трансляція** — синтез вірусних білків. Цей процес повністю аналогічний відомій схемі біосинтезу білка. У ньому бере участь вірусоспецифічна інформаційна РНК, клітинні транспортні РНК, рибосоми, мітохондрії, амінокислоти. Спочатку синтезуються білки — ферменти, необхідні для процесу транскрипції, а також для часткового або повного пригнічення метаболізму зараженої клітини. Деякі вірусоспецифічні білки є структурними і включаються у віріон (наприклад, РНК-полімераза), інші — неструктурними (виявляються лише в інфікованій клітині і необхідні для одного з процесів репродукції віріонів).

Пізніше розпочинається синтез вірусних структурних білків — компонентів капсиду і суперкапсиду.

Після синтезу вірусних білків на рибосомах може відбуватися їх післятрансляційна модифікація, внаслідок якої вірусні білки «дозрівають» і стають функціонально активними. Клітинні ферменти можуть здійснювати фосфорилування, сульфування, метилування, ацетилювання та інші біохімічні перетворення вірусних білків. Суттєве значення має процес протеолітичного нарізання вірусних білків із крупномолекулярних білків-попередників.

**Реплікація вірусного геному** — синтез молекул вірусних нуклеїнових кислот, відтворення вірусної генетичної інформації.

Реплікація вірусної двониткової ДНК відбувається за допомогою клітинної ДНК-полімерази за напівконсервативним типом аналогічно до реплікації клітинної ДНК. Однотикова ДНК реплікується через проміжну реплікативну двониткову форму.

У клітин немає ферментів, здатних здійснювати реплікацію РНК. Тому такий процес завжди здійснюється вірусоспецифічними ферментами, інформація про синтез яких закодована у вірусному геномі. При реплікації однотикових геномів РНК спочатку синтезується нитка РНК, комплементарна вірусній, а потім ця щойно утворена нитка РНК стає матрицею для синтезу копій геному. При цьому, на відміну від процесу транскрипції, коли синтезуються лише відносно короткі ланцюги РНК, при реплікації одразу утворюється повна нитка РНК. Двониткові РНК реплікуються аналогічно двонитковій ДНК, але за допомогою відповідного ферменту — РНК-полімерази вірусного походження.

В результаті процесу реплікації вірусного геному в клітині накопичуються фонди молекул вірусних нуклеїнових кислот, необхідних для формування зрілих віріонів.

Таким чином, синтез окремих компонентів віріона відбувається в різних клітинних структурах і в різні терміни — тобто **рознесений** у часі і просторі.

У **кінцевому, заключному періоді** репродукції відбувається складання віріонів і вихід вірусу з клітини.

**Складання віріонів** може відбуватися по-різному, але в його основі лежить процес самозбирання вірусних компонентів, які транспортуються від місця їхнього синтезу в місце складання. Первинна структура вірусних нуклеїнових кислот і білків визначає порядок конформування молекул і їх з'єднання між собою. Спочатку утворюється нуклеокапсид за рахунок строго орієнтованого з'єднання білкових молекул у капсомери і капсомерів з нуклеїновою кислотою. У простих вірусів на цьому складання закінчується. Складання складних вірусів, які мають суперкапсид, багатоступінчасте і закінчується звичайно в процесі виходу віріонів із клітини. При цьому елементи клітинної оболонки включаються в суперкапсид вірусу.

**Вихід вірусу** із клітини може відбуватися двома шляхами. Деякі віруси, які не мають суперкапсиду (аденовіруси, пікорнавіруси), виходять із клітини за «вибуховим» типом. Клітина при цьому лізується, а віріони виходять із зруйнованої клітини в

міжклітинний простір. Інші віруси, які мають ліпопротеїдну вторинну оболонку (віруси грипу), виходять із клітини шляхом відбрунькування з її оболонки. Клітина при цьому може довго зберігати життєздатність. На рис. 12.5 схематично представлений процес відбрунькування вірусу грипу з включенням елементів клітинної мембрани.

На рис. 12.6 дається принципова загальна схема репродукції вірусу грипу.

Весь цикл репродукції вірусу займає звичайно кілька годин. За 4–5 год, що минули від моменту проникнення в клітину однієї молекули вірусної нуклеїнової кислоти, може утворитися від кількох десятків до кількох сотень нових віріонів, здатних інфікувати сусідні клітини. Таким чином, поширення вірусної інфекції в клітинах відбувається дуже швидко.

Отже, спосіб розмноження вірусів докорінно відрізняється від способу розмноження решти живих істот. Усі клітинні організми

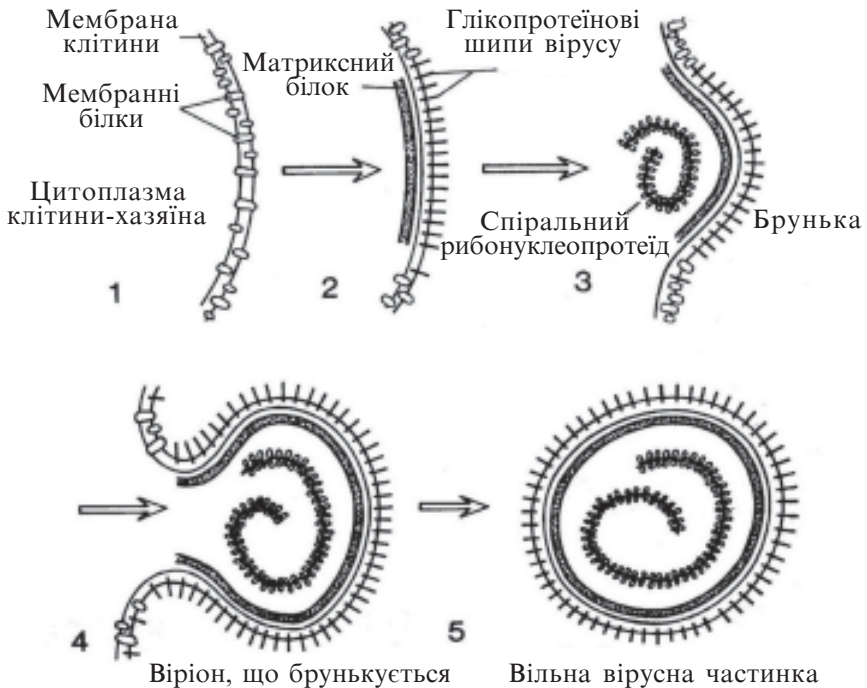


Рис. 12.5. Схема виходу вірусу грипу з клітини шляхом брунькування

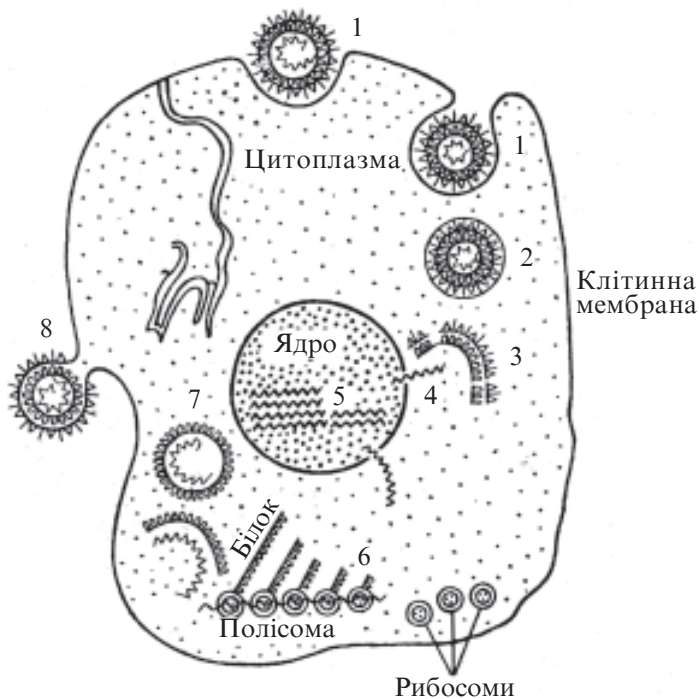


Рис. 12.6. Схема репродукції вірусу грипу (за М. І. Соколовим):

1 — проникнення вірусу в клітину; 2 — вірус всередині клітинної вакуолі; 3 — розпад вірусу на складові частини — білок і нуклеїнову кислоту; 4 — проникнення РНК в ядро клітини; 5 — формування РНК вірусу в клітині; 6 — біосинтез вірусного білка в рибосомах; 7 — формування віріонів; 8 — вихід вірусу з клітини

розмножуються поділом. При розмноженні вірусів окремі компоненти синтезуються в різних місцях інфікованої вірусом клітини і в різний час. Такий спосіб розмноження дістав назву **роз'єднаний (диз'юнктивний)**.

Взаємодія вірусу й клітини не обов'язково може призвести до описаного результату — ранньої чи відстроченої загибелі інфікованої клітини з продукцією маси нових зрілих вірусних часток. Можливі три варіанти вірусної інфекції в клітині.

Перший варіант — **продуктивна, або вірулентна інфекція** — було розглянуто раніше.

Другий варіант — **персистуюча інфекція вірусу** в клітині, коли відбувається дуже повільна продукція нових віріонів з виходом

їх із клітини, але інфікована клітина довго зберігає життєздатність.

Третій варіант — **інтегративний тип** взаємодії вірусу і клітини, при якому відбувається інтеграція вірусної нуклеїнової кислоти в клітинний геном. При цьому здійснюється фізичне включення молекули вірусної нуклеїнової кислоти в хромосому клітини-хазяїна. Для ДНК-геномних вірусів цей процес цілком зрозумілий, РНК-геномні віруси можуть інтегрувати свій геном лише у вигляді **провірусу** — ДНК-копії вірусної РНК, синтезованої за допомогою зворотної транскриптази — РНК-залежної ДНК-полімерази. У випадку інтеграції вірусного геному в клітинний вірусна нуклеїнова кислота реплікується разом із клітинною під час поділу клітин. Вірус у формі провірусу може довго зберігатися у клітині за рахунок постійної реплікації. Такий процес дістав назву **вірогенія**.

Вірогенія забезпечує своєрідну форму зберігання вірусної генетичної інформації. З іншого боку, інтеграція вірусного геному в клітинний може призвести до пухлинної трансформації ураженої клітини, тобто інтегративний тип взаємодії вірусу і клітини є **паразитизмом вірусу на генетичному рівні**.

## 5. КАРДИНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСІВ

---

Після відкриття вірусів Д. Й. Івановським тривалий час їх головними відмітними ознаками вважали малі розміри, фільтрувальність через бактеріальні фільтри, абсолютний паразитизм, нездатність розмножуватися поза живою клітиною.

Проте розміри великих вірусів порівнянні з розмірами хламідій і дрібних рикетсій, описано форми бактерій, що фільтруються. Сьогодні практично не вживається термін **віруси, які фільтруються**, яким тривало позначали віруси, тому малі розміри не є кардинальною відмінністю вірусів від інших живих істот.

Абсолютний паразитизм також притаманний не лише вірусам. Абсолютними паразитами є хламідії, більшість рикетсій. Серед еукаріот абсолютними паразитами є малярійний плазмодій, токсоплазма.

Нині кардинальні відмінності вірусів від решти мікроорганізмів базуються на більш суттєвих біологічних властивостях.

Можна сформулювати 5 кардинальних відмінностей вірусів від решти живих істот на Землі:

1. Відсутність клітинної організації.
2. Наявність лише одного типу нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК).
3. Відсутність самостійного обміну речовин. Обмін речовин у вірусів опосередкований через метаболізм клітин і організмів.
4. Наявність унікального, диз'юнктивного способу розмноження.
5. Здатність паразитувати на генетичному рівні.

Таким чином, можна дати таке визначення вірусів.

**Віруси — найпростіша неклітинна форма життя, що містить лише один тип нуклеїнової кислоти, має своєрідний обмін речовин, опосередкований через метаболізм клітин і організмів, унікальний роздільний спосіб розмноження і здатність паразитувати на генетичному рівні.**

## **6. ПРИНЦИПИ КУЛЬТИВУВАННЯ ВІРУСІВ**

---

Для репродукції вірусів необхідна їхня взаємодія з живою клітиною, отже, культивувати віруси можна лише в клітинах.

На першому етапі вивчення вірусів використовували лише один спосіб їх культивування — **у сприйнятливому організмі**. Цей метод застосовують і сьогодні, тому що деякі віруси (наприклад, віруси Коксакі А) можуть репродукуватися лише в організмі одно-, дводенних мишенят. Культивування в організмі лабораторних тварин у деяких випадках є зручним, але цей метод має суттєві недоліки. Не завжди можна використовувати відповідну тварину для певного вірусу. При культивуванні *in vivo* складно отримати чисті популяції вірусів, бо тварини часто контаміновані багатьма вірусами і бактеріями.

Другий метод культивування вірусів — **у курячих ембріонах**. Цей метод широко застосовується у вірусології в зв'язку з його простотою і доступністю, але не всі віруси можуть репродукуватися в курячих ембріонах.

Широко використовується дуже перспективний метод культивування вірусів у моношарових культурах клітин. У вірусології перш за все застосовують первинні і перещеплювані культури клітин. Цей метод дозволяє легко спостерігати за розвитком віру-

су в клітинному моношарі і має деякі інші переваги. Використовуючи культури клітин різних видів, можна визначити, в яких культурах репродукується досліджуваний вірус, що є однією з ознак для ідентифікації виділеного вірусу.

При репродукції вірусів можуть відбуватися характерні зміни. У лабораторних тварин розвиваються симптоми захворювання, з'являються ознаки ураження курячих ембріонів, виявляються зміни в моношарі культур клітин. Ці зміни називають **цитопатичним ефектом (ЦПЕ)**, або **цитопатичною дією вірусів (ЦПД)**. Наприклад, ЦПД вірусів у культурі клітин може виявлятися загибеллю клітин, порушенням цілості моношару, утворенням гігантських багатоядерних клітин, клітинних синцитіїв тощо. Характер ЦПД різних вірусів різний, що є ознакою для групової ідентифікації репродукованого вірусу.

У клітинах, уражених вірусом, часто виявляються вірусні включення, які можуть розміщуватися в ядрі (ядерні) або в цитоплазмі (цитоплазматичні). Включення складаються з віріонів, які формуються, і клітинних елементів. Деякі вірусні включення можуть мати діагностичне значення (тільця Бабеша — Негрі у клітинах головного мозку при сказі).

Вірусні включення можуть виявлятися при гістохімічному забарвленні, а також при люмінесцентній мікроскопії — при забарвленні акридиновим оранжевим або з використанням реакції імунофлюоресценції (РІФ).

## 7. ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ ВІРУСІВ \_\_\_\_\_

Віруси складають **царство Vira**, яке ділиться за типом нуклеїнової кислоти на два **підцарства** — **рибовіруси** та **дезоксирібовіруси**. Підцарства поділяються на **родини**, деякі з родин можуть підрозділятися на **підродини**. Далі позначають **роди**, а в родах — **типи** вірусів.

Назви родин мають закінчення «viridae», підродин — «virinae», роду — «virus». Наприклад, вірус віспи людини належить до роду Orthopoxvirus, підродини Chordopoxvirinae, родини Poxviridae.

Поняття про **вид вірусів** не сформульовано чітко і потребує подальшого вивчення.

В основу класифікації вірусів покладено такі властивості: тип нуклеїнової кислоти, вміст її у віріоні (у відсотках), кількість ни-



Таблиця 12.3. Класифікація вірусів  
РНК -ГЕНОМНІ ВІРУСИ

РОДИНА Підродина	Рід	Представники типів
REOVIRIDAE	Reovirus Orbivirus Rotavirus	Реовіруси типів 1–3 Вірус кемеровської гарячки Ротавіруси людини
TOGAVIRIDAE	Alphavirus  Rubivirus Pestivirus	Віруси карельської гарячки, кінських енцефаломієлітів Вірус краснухи Вірус чуми тварин
FLAVIVIRIDAE		Віруси кліщового, японсько- го енцефалітів, гарячки ден- ге, жовтої гарячки
CORONAVIRIDAE	Coronavirus	Коронавірус людини
RHABDOVIRIDAE	Vesiculovirus Lyssavirus	Вірус везикулярного стоматиту Вірус сказу
FILOVIRIDAE		Віруси гарячки Марбург, Ебола
PARAMYXO- VIRIDAE	Paramyxovirus  Morbillivirus Pneumovirus	Віруси парагрипу 1–5 типів, вірус паротиту Вірус кору Респіраторно-синцитіальний вірус
ORTHOMYXO- VIRIDAE	Influenzavirus A, B Influenzavirus C	Віруси грипу А, В Віруси грипу С
BUNYAVIRIDAE	Bunyavirus й ін. Nairovirus	Вірус Буньямвера Вірус Кримської геморагічної гарячки
ARENAVIRIDAE	Arenavirus	Вірус лімфоцитарного хоріо- менінгіту, вірус Ласса
RETROVIRIDAE  Oncovirinae  Spumavirinae Lentivirinae	Онковіруси В, Онковіруси С, Онковіруси D	Вірус раку мол. залоз мишей Вірус саркоми Рауса Вірус Мезон — Пфайзера Пінливий вірус людини Віруси віспи, ВІЛ-1, ВІЛ-2
PICORNAVIRI- DAE	Enterovirus  Cardiovirus Rhinovirus Aphovirus	Віруси поліомієліту 1–3 типів, інші ентеровіруси, вірус гепа- титу А (ентеровірус 72 типу) Вірус енцефаломіокардиту Риновіруси людини Вірус ящуру
CALICIVIRIDAE	Calicivirus	Каліцивіруси людини



## ДНК-ГЕНОМНІ ВІРУСИ

РОДИНА Підродина	Рід	Представники типів
POXVIRIDAE Chordopoxvirinae	Orthopoxvirus	Вірус натуральної віспи, вірус вісповакцини, вірус контагіозного моллюска
HERPESVIRIDAE Alphaherpesvirinae Betaherpesvirinae Gammaherpesvirinae		Віруси простого герпесу (ВПГ-1, ВПГ-2), вірус вітряної віспи — оперізувального герпесу Цитомегаловірус Вірус Епштейна — Барр
HEPADNAVIRIDAE		Вірус гепатиту В
ADENOVIRIDAE	Mastadenovirus	Аденовіруси людини 49 типів
PAPPOVAVIRIDAE	Papillomavirus Polyomavirus	Вірус папіломи Шоупа Вірус SE-поліоми, SV-40
PARVOVIRIDAE	Dependovirus	Аденоасоційований вірус I типу

*Примітка.* В колонці «Рід» наведені основні роди, які містять збудників актуальних інфекцій; у колонці «Представники типів» наведено для прикладу лише деяких з основних типів вірусів, що належать до родини, підродина або роду.

ток у ній, відносна молекулярна маса, наявність ліпопротеїдної оболонки, тип симетрії, коло сприйнятливих хазяїв, географічна поширеність, спосіб передачі, антигенні властивості тощо.

У табл. 12.3 надається класифікація вірусів, які мають відношення до патології людини.

## 8. ПРИРОДА І ПОХОДЖЕННЯ ВІРУСІВ \_\_\_\_\_

Вже давно дискутується питання, що таке віруси — живе чи не живе. Віруси дуже просто побудовані, не мають клітинної організації, можуть кристалізуватися. Ще Д. Й. Івановський виявив у клітинах тютюну кристалоподібні утворення («кристали Івановського»). Кристалізація не вкладається в наші уявлення про живе. Віруси не мають самостійного обміну речовин, на етапі синтезу компонентів віріона існують в «розібраному» вигляді, їх окремі компоненти є молекулами нуклеїнової кислоти і білка.

Віруси можуть виявлятися, якщо існують лише у вигляді однієї молекули нуклеїнової кислоти — інфекційність нуклеїнової кислоти вірусу. Все це свідчить про те, що віруси — неживі агенти.

З іншого боку, віруси мають властивість зберігати свою індивідуальність, відокремленість від навколишнього середовища, забезпечують, хоча й своєрідно, відтворення свого генотипу і фенотипу. Для них характерні явища спадковості і мінливості, вони еволюціонують за законами, загальними для всього живого. Це підтверджує живу природу вірусів.

Мабуть, питання про природу вірусів має більше загальнотеоретичне, ніж практичне значення, воно пов'язане з проблемою визначення живого. З відкриттям вірусів розширилися й поглибилися наші уявлення про сутність життя.

Але медики розглядають це питання з прагматичних позицій. Віруси є збудниками вірусних інфекційних хвороб, а інфекційний процес, на відміну від інтоксикації, — це процес взаємодії живих істот. Вірусні захворювання виникають і розповсюджуються за законами інфектології, потребують застосування таких заходів профілактики і лікування, що й інфекції, спричинені іншими мікроорганізмами.

**З точки зору практичної медицини, віруси — живі збудники інфекційних вірусних захворювань**, які потребують застосування лікувально-профілактичних і протиепідемічних заходів.

Питання про **походження вірусів** тісно пов'язане з проблемою походження життя на Землі. Розглянемо основні гіпотези про походження вірусів.

Перша гіпотеза дістала назву **гіпотеза суперпаразита**. Згідно з нею віруси є результатом спрощення патогенних мікроорганізмів на шляху пристосування до паразитичної форми існування. Дійсно, паразитичні мікроорганізми значною мірою втрачають ряд ферментних систем, їхня організація спрощується у зв'язку з можливістю використовувати готові поживні речовини і ферментні системи хазяїна. Проте сучасна біологія навряд чи може припустити настільки глибоке спрощення, щоб мікроорганізм втратив клітинну будову, тому гіпотеза суперпаразита нині має мало прихильників.

Другою гіпотезою можна вважати **гіпотезу протобіонта**. Вона припускає, що віруси є нащадками найпростіших живих істот, які були початком усього живого і сформувалися із неживого органічного матеріалу. Далі відбувалася еволюція цих утворень у бік виникнення клітинних організмів, а віруси є реліктовими

нащадками таких протобіонтів. Ця гіпотеза інтенсивно розвивалася радянськими вірусологами, проте складно пояснити, яким саме чином могли існувати і репродукуватися такі первинні віруси за відсутності клітин, адже віруси нездатні розмножуватися без використання органел і ферментних систем клітин. Тому сьогодні гіпотеза про походження вірусів із первинних доклітинних форм життя більшістю вірусологів не підтримується.

Третя гіпотеза — це **гіпотеза ооскажених генів**. Вона припускає, що віруси є генетичними елементами клітин, які відокремилися і набули здатності до автономного існування. Гіпотеза добре пояснює і різноманітність генетичного матеріалу вірусів, і можливість їхнього існування та еволюції.

Слід врахувати, що у бактерій існують аналогічні генетичні структури, які можуть передаватися від одних бактеріальних клітин іншим і відтворюватися в них. Це — **плазмід**. Плазмід являють собою невеликі кільцеві молекули ДНК, які мають певну автономність. Вони можуть відтворюватися в бактеріальних клітинах або інтегрувати в бактеріальну хромосому. Ці властивості плазмід аналогічні властивостям вірусів. До речі, вірус бактерій (фаг) у формі профага ми вважаємо плазмідом.

Можна уявити, що віруси є ділянками нуклеїнових кислот, оточеними білковими оболонками. Оболонка вірусу забезпечує йому можливість зберігатися в позаклітинному стані і проникати в клітину. Цю гіпотезу підтримує більшість вірусологів нашого часу. Можна сподіватись, що з розвитком наших знань про живе буде розв'язано й проблему походження вірусів.

Існує ще один аспект вчення про віруси. Віруси розглядаються звичайно як паразити — збудники інфекційних хвороб, які шкодять людям, тваринам, рослинам, однак такий погляд навряд чи є правильним. В. М. Жданов висловив гіпотезу, згідно з якою віруси є важливим **фактором еволюції** органічного світу. Долаючи видові бар'єри, віруси можуть переносити окремі гени або групи генів від одних організмів до інших. Інтеграція ДНК вірусів (або ДНК-копій вірусних геномів РНК) з хромосомами клітин може приводити до того, що вірусні гени стають клітинними генами, які виконують важливі функції в життєдіяльності клітин та організмів.

# ЛЕКЦІЯ XIII

## ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЇ ТА ІМУНІТЕТУ ПРИ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

---

1. *Інфекційні властивості вірусів*
2. *Особливості вірусних інфекцій*
3. *Повільні вірусні інфекції*
4. *Імунітет при вірусних інфекціях*
5. *Імунопрофілактика вірусних захворювань*
6. *Хіміопротекція та хіміотерапія вірусних захворювань*

### 1. ІНФЕКЦІЙНІ ВЛАСТИВОСТІ ВІРУСІВ

---

**Віруси** — облигатні внутрішньоклітинні паразити, здатні паразитувати на генетичному рівні. Це зумовлює ряд особливостей вірусів як інфекційних агентів:

а) немає взагалі непатогенних вірусів, можна говорити лише про вірулентність для певних клітин і мікроорганізмів, найчастіше говорять про інфекційність (інфекційність) вірусів;

б) віріони поза клітиною біологічно інертні, інертність зберігається, поки вірусний геном не починає функціонувати всередині клітини; при високій концентрації вірусу може виявитись токсична дія вірусів на клітини без розвитку інфекційного процесу, але це винятковий випадок, який найчастіше зустрічається в експерименті;

в) в основі вірусної інфекції лежить взаємодія вірусного та клітинного геномів; ця взаємодія може обмежуватись переключенням синтетичних процесів у клітині на біосинтез компонентів віріонів, а може полягати в інтегративному типі взаємодії, який спричинює об'єднання геномів вірусу і клітини, репродукцію вірусного геному разом із клітинним; такий процес називають **вірогенією** (за аналогією — лізогенія при бактеріофагії, коли відбувається інтеграція профага в геном бактерій);

г) у зв'язку з можливістю інтегрування цілого геному вірусу або його частин у клітинний геном передбачається і доводиться можливість вірусної інфекції з вертикальною передачею потомству разом із генами — «успадкованої» інфекції, що має значення для вірусного канцерогенезу;

д) для деяких вірусів доведена можливість «молекулярної» інфекції — інфекційності нуклеїнової кислоти вірусу, позбавленого білка (це стосується переважно експериментальних досліджень), немає надійних даних про можливість такої інфекції за природних умов.

Згадані особливості властиві тільки вірусам, це вирізняє їх як інфекційні агенти від усіх інших збудників.

Віруси мають більш виражений **тропізм** до певних органів і тканин, ніж інші інфекційні агенти, що пов'язано зі специфічністю процесу комплементарної взаємодії вірусних і клітинних рецепторів на стадії адсорбції вірусу на клітині.

Підкреслюють **лімфотропність** переважної більшості вірусів людини та тварин: віруси грипу, кору, простого (банального) герпесу, поліомієліту та ін. Пригнічуючи функції Т-лімфоцитів, віруси вітряної віспи та цитомегалії спричинюють збільшення абсолютної кількості Т-супресорів, вірус кліщового енцефаліту активізує їх. Існують спеціалізовані Т-лімфотропні віруси, у тому числі й ВІЛ (вірус СНІДу). Вірус Епштейна — Барра, збудник інфекційного мононуклеозу, спричинює проліферацію В-лімфоцитів, що використовується в біотехнології для стимуляції росту гібридів.

Ще однією особливістю є те, що віруси спричинюють у клітинах виникнення **вірусних включень**, внутрішньоядерних або цитоплазматичних, які можуть мати діагностичне значення. Внутрішньоклітинні включення спостерігаються і при хламідійних інфекціях, але тривалий час хламідії вважали великими вірусами. Наявність внутрішньоклітинних включень є характерною особливістю вірусів.

## 2. ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ \_\_\_\_\_

За основними ознаками вірусні інфекції не відрізняються від інфекцій бактеріальної або іншої етіології. Виділяють ті ж періоди інфекційного процесу (інкубаційний, продромальний, основних клінічних проявів, закінчення хвороби). Кінець вірусних

інфекцій той самий: реконвалесценція, летальний, хронізація процесу, носії.

Вірусні інфекції мають ті ж резервуари і джерела — людина, тварина (хворі та носії), за винятком об'єктів зовнішнього середовища, серед вірусних інфекцій немає сапронозів.

При вірусних інфекціях існують ті ж шляхи передачі (повітряно-крапельний, фекально-оральний, контактний, трансмісійний, ін'єкційний, трансплацентарний тощо), ті ж вхідні ворота, шляхи поширення в організмі і виведення з нього.

При вірусних інфекціях також розвиваються імунологічні зрушення в організмі, залишається імунітет, іноді — довічний.

Таким чином, віруси виступають як типові збудники інфекційних захворювань.

Найсуттєвіша розбіжність між вірусними та бактеріальними інфекціями, з точки зору охорони здоров'я, — це **недостатність терапії**, відсутність ефективних і нешкідливих засобів лікування. Антибіотикотерапія при вірусних інфекціях як етіотропна терапія не ефективна.

Профілактика вірусних і бактеріальних інфекцій аналогічна. Неспецифічні методи профілактики, спрямовані на розрив епідеміологічного ланцюга, такі ж самі, специфічні методи профілактики базуються на застосуванні вакцин і сироваток.

Існують збірні групи вірусів, які спричиняють **масові інфекційні захворювання**: респіраторні, гастроентерити, гепатити. Можна визначити і групи бактеріальних масових інфекцій, але вони менш помітні для медицини, бо з ними краще вміють боротись, ніж з вірусними.

Існують суттєві відмінності вірусних інфекцій від бактеріальних.

Взаємодія вірусу і хазяїна може розглядатися на різних рівнях: на рівні клітини, організму, популяції або суспільства.

**На клітинному рівні** вірусна інфекція може спричинити дуже широкий діапазон ефектів, від відсутності видимих клітинних ушкоджень до швидкого руйнування клітин. Деякі віруси (поліовірус, збудник поліомієліту) призводять до загибелі клітин (**цитотоксичний ефект**) або навіть лізису (цитоліз). Інші можуть спричинювати **проліферацію** (розмноження) клітин (збудник контагіозного моллюска) або **злюкисну трансформацію** (онкогенні віруси). Інколи вірус і клітина-хазяїн мирно співіснують або розмножуються незалежно один від одного без будь-якої шкоди для клітини — стан стаціонарної інфекції.

У культурі тканин вірусна інфекція може призводити до легко помітних змін клітини (**цитопатична дія вірусів** — ЦПД). Вони можуть не бути аналогічними змінам в інфікованій тварині, оскільки в цьому випадку інфекція перебуває під впливом різних механізмів захисту організму.

Ушкодження клітин може розвиватися з різних причин. Ранні або неструктуровані вірусні білки часто спричинюють зупинку синтезу білка і ДНК хазяїна. Велика кількість вірусних макромолекул, які накопичуються в інфікованій клітині, можуть порушувати клітинну архітектуру і справляти токсичну дію. Може змінюватися проникність плазматичних мембран із виходом лізосомальних ферментів, що призводить до автолізу клітини.

Багато вірусів є причиною **змін у цитоплазматичній мембрані** інфікованих клітин. Деякі з них (респіраторно-синцитіальний вірус) спричинюють злиття суміжних клітинних мембран, приводячи до формування полікаріоцитозу (багатоядерності) або синцитіїв. Вірусоіндуковані антигени можуть з'являтися на поверхні інфікованих клітин, надаючи клітинам нових властивостей. Наприклад, вірусний гемаглютинін з'являється на поверхні клітин, інфікованих вірусом грипу, і спричинює адсорбцію еритроцитів на поверхні клітин (гемадсорбцію). Вірусоіндуковані агенти можуть також з'являтися на поверхні клітин, трансформованих онкогенними вірусами.

Деякі віруси (наприклад, кору, паротиту, цитомегалії, вітряної віспи і аденовіруси) **ушкоджують хромосоми** клітин хазяїна. У клітинах, інфікованих аденовірусами 12 та 31, часто спостерігаються пропуски і розриви хроматид.

Найхарактернішою гістологічною особливістю інфікованості вірусом є поява тілець-включень. **Тільця-включення** — це структури різних розмірів, форми, місцеположення, з різною здатністю до забарвлення, які можна виявити у інфікованих вірусом клітинах під оптичним мікроскопом. Вони можуть міститися в цитоплазмі (включення поксвірусів), ядрі (віруси герпесу) або і там, і там (вірус кору). Вони звичайно ацидофільні і мають вигляд рожевих структур при забарвленні за Романовським — Гімзою або еозин-метиленовим синім. Деякі віруси (аденовірус) формують базифільні включення.

Виявлення тілець-включень допомагає у діагностиці деяких вірусних інфекцій. Наявність внутрішньоклітинних еозинофільних включень (тілець Негрі) в мозкових клітинах тварин підтверджує можливий діагноз сказу. В клітинах, інфікованих вірусом

коров'ячої віспи, виявляють численні, досить дрібні включення (тільця Гварнієрі).

Внутрішньоядерні тільця включення класифікуються за двома типами. Включення типу А мають різний розмір і зернистий вигляд (віруси герпесу, жовтої гарячки), включення типу Б — чіткіше окреслені, часто множинні (аденовірус).

Тільця-включення можуть бути кристалічними агрегатами віріонів або складатися з вірусних антигенів, наявних у місці синтезу вірусу. Деякі включення являють собою дегенеративні зміни, спричинені вірусною інфекцією, які надають клітині здатності до зміненого забарвлення.

Вірусна інфекція на клітинному рівні може бути **автономною** (продуктивна або абортівна) та **інтегративною** (з неопластичною трансформацією або без неї).

При автономній інфекції вірусний геном реплікується незалежно від клітинного геному, між ними немає фізичного зв'язку, хоча вони і взаємодіють в інфекційному процесі. Продуктивна інфекція завершується утворенням інфекційного потомства вірусів, абортівна (перервана) — може не завершуватися утворенням інфекційних віріонів або вони утворюються у значно меншій кількості, ніж при продуктивній інфекції. Абортівна інфекція виникає при зараженні клітин дефектним вірусом, за несприятливих умов (підвищення температури, зміна рН в осередку запалення, наявність вірусних інгібіторів). Дефектні віруси не мають повного геному і потребують наявності вірусу-помічника (аденоасоційований парвовірус, дельта-фактор при гепатиті В).

У популяції вірусу при його репродукції, разом з інфекційними віріонами, можуть накопичуватись і так звані Ді-частки (дефектні інтерферуючі частки). Вони можуть давати лише абортівну інфекцію, оскільки позбавлені часток геному. Водночас наявність таких дефектних часток забезпечує одну з форм тривалого перебування вірусу в клітині — персистенцію.

В основу класифікації вірусних інфекцій на рівні організму покладено такі ознаки: ступінь генералізації, тривалість інфекції, клінічний перебіг, виділення вірусу з організму (табл. 13.1).

При **вогнищевій** інфекції діяльність вірусу проявляється безпосередньо у вхідних воротах у зв'язку з його локальною репродукцією. При **генералізованій** інфекції після обмеженого періоду репродукції вірусу у вхідних воротах відбувається поширення



Таблиця 13.1. Класифікація видів вірусних інфекцій

ВОГНИЩЕВА ІНФЕКЦІЯ				
Гостра		Персистентна		
Явна	Прихована	Латентна	Хронічна	
ГЕНЕРАЛІЗОВАНА ІНФЕКЦІЯ				
Гостра		Персистентна		
Явна	Прихована	Латентна	Хронічна	Повільна

вірусу в організмі — генералізація процесу. Вогнищеві інфекції мають нетривалий інкубаційний період, захисними факторами організму при цих інфекціях є переважно секреторні антитіла (IgA), а ефективними вакцинами виявляються ті, що застосовуються місцево і стимулюють утворення секреторних антитіл. Прикладом вогнищевої інфекції можуть бути аденовіруси, паратрипозні, деякі герпетичні інфекції тощо.

Вогнищева та генералізована гостра інфекція, як **наявна** (маніфестна), так і **прихована** (інапарантна), триває відносно недовго. Але вірус при прихованій гострій інфекції також активно репродукується і виділяється з організму, людина є джерелом інфекції. Прихована інфекція хоч і відбувається безсимптомно, але залишає після себе імунітет.

**Персистентна інфекція** характеризується великою тривалістю взаємодії вірусу та організму (лат. *persistentia* — завзятість, постійність). Персистенція вірусу може мати форму латентної, безсимптомної інфекції з вірогенією за рахунок інтеграції вірусного геному в клітинний або без неї, при цьому вірус не виділяється з організму та клітин. При взаємодії ряду активуючих факторів можливий перехід латентної інфекції в гостру або хронічну. Наприклад, під час спалаху поліомієліту в Румунії медсестра поклала свою дитину в палату до хворих, відгородивши куток. Дитина не захворіла, почувалася добре. Але коли їй призначили ультрафіолетове опромінення для стимуляції вітаміноутворення, внаслідок цього розвилися паралічі, латентна інфекція перейшла в гостру.

При хронічній персистентній інфекції вірус виділяється повільно (герпетична інфекція, хронічні форми вірусних гепатитів). Періоди ремісії чергуються з періодами загострення.

Необхідно також зупинитися на **змішаних вірусних інфекціях**. При зараженні двома вірусами водночас може відбутися незалежна репродукція обох вірусів, посилення репродукції одного з них (екзальтація), а також комплементация, репродукція одного, дефектного вірусу, тільки в присутності іншого, вірусу-помічника. Вірусо-бактеріальні інфекції, як правило, перебігають дуже тяжко. Описано поєднання бруцел з вірусом омської геморагічної гарячки, вірусу гепатиту В з кандидами, ентеровірусів з ентеробактеріями, опортуністичні інфекції при СНІДі.

### 3. ПОВІЛЬНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ \_\_\_\_\_

**Повільні вірусні інфекції** — це своєрідна форма взаємодії деяких вірусів з організмом, для якої є характерним дуже тривалий інкубаційний період (місяці та роки), повільний, але неухильний розвиток симптомів з летальним кінцем. Повільні вірусні інфекції можуть спричинюватися типовими вірусами — коровий підгострий склерозуючий паненцефаліт, природжена краснуха, краснушний паненцефаліт, СНІД тощо.

Особлива форма повільних вірусних інфекцій — підгострі трансмісійні губкоподібні (спонгіоформні) енцефалопатії. Ці процеси пов'язані з особливими інфекційними агентами, включеними в групу так званих «незвичайних вірусів». Найбільш вивченим серед них є збудник скрейпі.

**Скрейпі** — дуже стара хвороба, яка легко розпізнається з точних клінічних описів, зроблених до XVIII ст. європейськими дослідниками. Це перший і найбільш вивчений представник групи атипичних повільних інфекцій, які спостерігаються у тварин та людини. Нині відомо ще сім захворювань, які мають ті ж діагностичні особливості, що і скрейпі. Три із цих хвороб зустрічаються у людей, дві з них (хвороба Крейцфельда — Якоба і синдром Герстмана — Штреуслера) — єдині відомі деменції (деменція — набуте недоумство), що передаються людині, третя хвороба — куру.

Всі вивчені захворювання передаються експериментально шляхом зараження різних лабораторних ссавців. Інкубаційний період може тривати від 60 дн при найшвидшій експериментальній моделі скрейпі до терміну, що перевищує природну тривалість життя, яка у мишей і хом'яків дорівнює майже двом ро-

кам. У людини при захворюваннях, які розвиваються природно, тривалість інкубаційного періоду може досягати десятиліть. Спадкові фактори хазяїна позначаються на тривалості інкубаційного періоду (сприйнятливості) при одних захворюваннях і не мають значення при інших.

Ці хвороби ушкоджують центральну нервову систему (ЦНС), незмінно закінчуються летальним кінцем після хронічного прогресуючого перебігу тривалістю кілька тижнів або місяців. Вони характеризуються незапальною вакуолізуючою дегенерацією сірої речовини ЦНС, вражаючи нейрони (звідси й назва — «губкоподібні спонгіоформні енцефалопатії»). Незапальний характер ушкоджень узгоджується з іншою характерною особливістю — ці інфекції не здатні ані спричинити імунологічну реакцію, ані ослабити імунологічну реактивність хазяїна до інших інфекцій. Це одна з причин, чому сьогодні немає ніяких лабораторно-діагностичних тестів на інфекцію з будь-яким з атипових агентів і чому вакцинація як стратегія не підходить для запобігання та лікування цих захворювань. Також не доступні і будь-які інші види лікування.

Нові діагностичні критерії для цих хвороб були встановлені у 80-х роках ХХ ст. Екстракти ушкодженого мозку містять патологічні скреїпі-асоційовані фібрили (САФ), які легко ідентифікуються при електронній мікроскопії. Амілоїдні фібрили, які одержують із нормального протеїду з молекулярною масою 33–35 кДа, містяться в багатьох неінфікованих тканинах. При захворюванні на скреїпі цей білок піддається ледь помітним, але невизначеним посттрансляційним модифікаціям. У результаті він накопичується в мозку, стає відносно стійким до розщеплення протеїназою і набуває здатності утворювати САФ. Мічені антитіла легко забарвлюють змінений білок (САФ-білок) на зрізах мозку, особливо коли він відкладається для формування ядер позаклітинних амілоїдних бляшок.

Гістологічно ці амілоїдні бляшки схожі на ті, що характерні для хвороби Альцгеймера, яка є найчастішою формою набутого недоумства людини. Але амілоїд при хворобі Альцгеймера утворюється з іншого білка, ніж при скреїпі та хворобі Крейцфельд — Якоба. Немає також достовірних доказів, що хвороба Альцгеймера передається.

Найкраще вивчена природа збудника скреїпі. Захворювання може бути експериментально відтворено на тваринах, у тому числі на мишах і хом'яках. Збудник має досить малі розміри,

щоб проходити через бактеріальні фільтри, тобто за розмірами він є вірусоподібним або меншим за віруси. Але ці інфекційні властивості надзвичайно стійкі до багатьох фізико-хімічних впливів — високої температури, дії іонізуючого чи ультрафіолетового випромінювання. Надзвичайна стабільність та імунологічна нейтральність цих агентів дозволяють вважати їх надзвичайно повільними вірусами.

За біологічними властивостями у дослідах на мишах легко диференціюють близько 10 різноманітних штамів збудника скрейпі. У дослідах на хом'яках і мишах зареєстровано мутацію, яка не є рідкісним випадком. Тому збудник скрейпі схожий на збудника інших мікробних інфекцій у прояві варіацій, штамів і мутацій. Отже, збудник скрейпі має штамоспецифічний геном. Априорно припускають, що геном збудника скрейпі є нуклеїною кислотою, хоча це ще не доведено. Характеристика чутливості збудника скрейпі до ультрафіолетового опромінення вказує на те, що передбачуваний нуклеїновий геном має дуже малі розміри. Його оціночний розмір як мішені для іонізуючої радіації менший за 100 000 Д, що може бути недостатнім для кодування білка, який вивчається за допомогою протеаз як необхідний доказ інфекційності агента скрейпі.

Це стало підставою для гіпотези «**вірино**», яка припускає, що білок кодується генами хазяїна. Вважають, що «вірино» складаються з невеликої кількості нуклеїнової кислоти в комплексі з білком, синтезованим клітиною-хазяїном. Недостатність імунної реакції до агентів скрейпі та йому подібних можна було б тоді пояснити просто відсутністю чужорідних антигенів. Таксономічно це дозволяє помістити «вірино» між справжніми вірусами і віроїдами.

**Віроїди** — це новий клас субвірусних агентів, який характеризується відсутністю позаклітинної неактивної фази (віріона) і геномом набагато меншим, ніж у відомих вірусів. Віроїди як інфекційні агенти — безбілкові, низькомолекулярні односпіральні кільцеві РНК, стійкі до нагрівання та органічних розчинників, але чутливі до нуклеаз. Віроїди, вперше ідентифіковані при хворобі картоплі, виявилися також причиною деяких інших хвороб рослин. Можливо, збудники деяких хвороб тварин і людини також можуть належати до класу віроїдів. Наприклад, дельта-фактор (збудник т. зв. гепатиту D) вважають віроїдом.

Оскільки єдиною молекулою, ідентифікованою у препаратах з інфекційними властивостями, виявився білок, існує гіпотеза,

що саме білок і є інфекційним агентом скреїпі (гіпотеза «пріону»).

**Пріони** (англ. *proteinaceous infectious particle* — білкова інфекційна частка) — особливі інфекційні агенти, які не містять нуклеїнової кислоти. Вони не втрачають своїх інфекційних властивостей після обробки нуклеазами, але повністю руйнуються протеазами. Вважають, що пріони — це особливі білки, які спричинюють дерепресію постійно існуючих в здорових клітинах генів, які експресуються та індукують синтез пріонів.

Однак складно пояснити варіабельність штамів збудника скреїпі та його мутацій на основі уявлення, що він є білком.

Пріони описують як інфекційні білки, позбавлені нуклеїнової кислоти, тоді як вірино, як вважають, складається з невеликої кількості нуклеїнової кислоти, зв'язаної з білком клітини-хазяїна.

Сьогодні повільні інфекції привертають велику увагу, багато вірусних інфекцій вважаються повільними або можуть перебігати таким чином (вірусні гепатити, СНІД, сказ, цитомегаловірусні ураження мозку тощо). Припускають роль повільної вірусної інфекції у захворюваннях людини, етіологія яких до цього часу не розшифрована: хвороба Паркінсона (вірус грипу?), шизофренія (пріон?), атеросклероз (герпесвірус?) тощо.

На початку 1996 р. в Англії виникло захворювання серед корів, при якому спостерігалось губкоподібне ураження головного мозку (сказ корів). Це захворювання не має зв'язку з вірусом сказу, йдеться про збудника пріонового типу. Хоча і не було підтверджених свідчень про захворювання людей після вживання яловичини уражених корів, але з урахуванням тривалості інкубаційного періоду при повільних інфекціях одержати такі дані непросто. Тому питання залишається відкритим.

У зв'язку з цим інцидентом гостро виникло питання про стійкість пріонів до температурних впливів. Повідомлялось, що при 80 °С збудник коров'ячого сказу інактивується протягом півгодини.

#### 4. ІМУНІТЕТ ПРИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ \_\_\_\_\_

Механізми противірусного захисту можна поділити на фактори резистентності організму, в нормі несприйнятливою до певного виду вірусу (має видову несприйнятливість), фактори не-

специфічного захисту сприйнятливою організму і фактори набутого імунітету.

**Фактори природженої** (природної, видової) резистентності несприйнятливою організму обумовлюють природжений стан несприйнятливості до даної вірусної інфекції. Видова резистентність визначається не імунологічними реакціями організму, а неспецифічними механізмами. Мають значення анатомічні бар'єри (шкіра, слизові оболонки респіраторного тракту з потужним війчастим апаратом, секреті слизових оболонок, шлунковий сік). Головну роль відіграє клітинна резистентність, обумовлена нездатністю вірусу адсорбуватися і проникнути в клітину, вірус не може бути депротейнізованим. Це забезпечує абсолютну видову несприйнятливості. Її можна штучно подолати введенням депротейнізованих нуклеїнових кислот безпосередньо в клітину, що спричинює репродукцію одного покоління зрілих віріонів, нездатних до проникнення в сусідні клітини.

**Фактори неспецифічної резистентності сприйнятливою організму** здатні на перших етапах взаємодії з організмом пригнітити подальше розмноження і генералізацію вірусу задовго до включення механізмів імунітету.

Найбільш вивченими є білкові речовини плазми і секретів слизових оболонок людини — **інгібітори вірусної активності**. Це термостабільні і термолабільні віруснейтралізуючі фактори, які можуть нейтралізувати вірус за рахунок антигемаглютинуючої дії, активізації комплексу вірус–антитіло (як кофактор). Вірусні інгібітори відіграють суттєву роль у захисті організму від вірусу на перших етапах інфекції, їхня активність може бути порівняною з титром антитіл, тому при серодіагностиці вірусних інфекцій необхідно диференціювати виявлені антитіла від вірусних інгібіторів, часто доводиться для цього обробляти сироватку, щоб видалити інгібітори.

**Фагоцитоз**, який відіграє дуже важливу роль у протибактеріальному захисті, малоефективний проти вірусу. Фагоцитовані віруси не гинуть у фагоциті, можуть бути захищені від дії інших противірусних факторів і транспортуватися всередину організму у фагоциті. Але є дані про участь фагоцитарної системи у боротьбі проти вірусу, особливо в осередку запалення. Роль фагоцитозу в противірусному імунітеті опосередкована, фагоцитоз включається у знищення клітин, уражених вірусом, на етапі взаємодії такої клітини з антитілами проти вірусу. Мікрофаги і макрофаги відіграють різні ролі. Поліморфнонуклеарні лейкоцити не

відіграють суттєвої ролі у захисті проти вірусних інфекцій. Фактично, більшість вірусних захворювань характеризується поліморфнонуклеарною лейкопенією. З іншого боку, макрофаги фагоцитують віруси і уражені вірусами клітини відіграють важливу роль у звільненні кровотоку від вірусів.

**Температурний фактор** (підвищення температури тіла) при вірусній інфекції має суттєве значення в захисті, тому що не тільки активує багато захисних механізмів, але й забезпечує термоінактивацію вірусів. Більшість вірусів пригнічується при температурі вище 39 °С. Тому при вірусних інфекціях не рекомендують призначати антипіретики (жарознижувальні засоби), якщо температура не піднімається вище 38 °С. Важливу роль відіграє регенерація клітин, у результаті якої відбувається селекція резистентних до вірусу клітин.

## Інтерферон

А. Айзекс і Ж. Лінденман відкрили (1957), що фрагменти хорионалантоїсної оболонки курячого ембріона, оброблені живими або інактивованими вірусами грипу, продукують розчинну антивірусну речовину, яка надає клітинам стійкості до вірусної інфекції. Ця речовина дістала назву «**інтерферон**». Згодом було відкрито, що утворення інтерферону — природний механізм захисту проти вірусної інфекції, який мають клітини хребетних.

Інтерферони — родина білків хазяїна, який їх кодує. Вони продукуються клітинами при стимуляції вірусними і невірусними індукторами. Інтерферон сам по собі не має прямої дії на віруси, але впливає на інші клітини того ж виду, забезпечуючи їм несприйнятливості до вірусної інфекції.

В процесі дії інтерферону клітини утворюють білок («трансляцію інгібуючий протеїн» — ТІП), який вибірково пригнічує трансляцію вірусної інформаційної РНК, не впливаючи на клітинну інформаційну РНК. ТІП фактично є сумішшю, принаймні, трьох різних ферментів (протеїнкінази, олігонуклеоїд синтетази і РНК-ази), які разом блокують трансляцію вірусної інформаційної РНК у вірусні білки (рис. 13.1). Було також встановлено, що антивірусна активність інтерферону може бути пов'язана з пригніченням вірусної транскрипції.

Інтерферони є **видотканинноспецифічними**. Інтерферон, утворений одним видом, може захищати від вірусної інфекції тільки клітини того ж або спорідненого виду. Таким чином, у клітинах



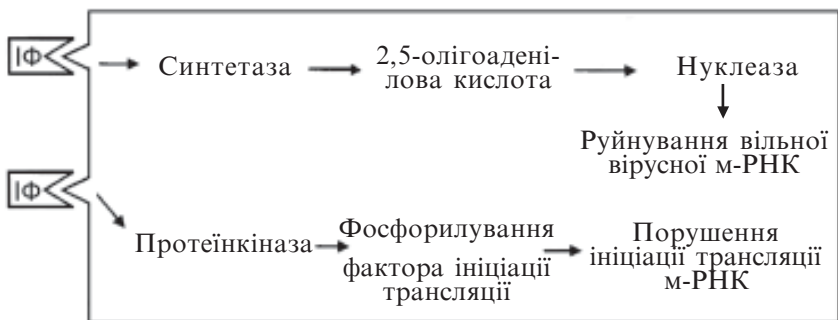


Рис. 13.1. Механізм дії інтерферону (за А. Г. Букринською)

людини проявляється антивірусний ефект людського інтерферону і, деякою мірою, інтерферону мавпи, але не інтерферону миші або курчати. Активність не є вірусоспецифічною. Інтерферон, індукований одним вірусом (або навіть невірусними індукторами), може забезпечувати захист проти інфекції як тим самим, так і неспорідненим вірусом. Однак віруси варіюють за їхньою чутливістю до інтерферону, а також за здатністю індукувати інтерферон. Цитоцидні й вірулентні віруси — погані індуктори інтерферону, а слабовірулентні віруси — хороші. РНК-вмісні віруси є кращими індукторами, ніж ДНК-вмісні. Прикладом сильних індукторів може бути вірус везикулярного стоматиту і вірус Сендай. Нуклеїнові кислоти (двоспиральна РНК) і деякі синтетичні полімери — особливо ефективні індуктори. Продукція інтерферону збільшується при підвищенні температури до 40 °С і пригнічується стероїдами та підвищеним кисневим потенціалом. Синтез інтерферону розпочинається приблизно через 1 год після індукції і досягає високого рівня через 6–12 год.

Швидкість індукції інтерферону набагато вища, ніж гуморальна імунна відповідь. Отже, інтерферони можуть відігравати найголовнішу роль у захисті хазяїна від вірусних інфекцій.

На підставі антигенної характеристики, клітинного походження та інших властивостей розрізняють три типи інтерферонів: альфа, бета і гамма. Зазвичай інтерферон скорочено позначається як ІФН.

**Альфа-інтерферон (α-ІФН)**, або лейкоцитарний інтерферон, утворюється лейкоцитами після індукції відповідними вірусами. Це неглікозидований білок. Було ідентифіковано, принаймні, 16 антигенних підтипів.



**Бета-інтерферон ( $\beta$ -ІФН)**, або фібробластний інтерферон, утворюється фібробластами та епітеліоцитами після стимуляції вірусами або полінуклеотидами. Це глікопротеїд.

**Гамма-інтерферон ( $\gamma$ -ІФН)**, або імунний інтерферон, утворюється Т-лімфоцитами при стимуляції антигенами або мітогенами. Це глікопротеїд. Він здійснює переважно імуномодулюючу та протипухлинну функції, а не противірусний захист. Він також відрізняється від альфа- і бета-інтерферону наявністю у нього спеціального клітинного рецептора.

Інтерферони інактивуються протеолітичними ферментами, але не нуклеазами або ліпазами. Вони стійкі до нагрівання при 56–60 °С протягом 30–60 хв і до широкого діапазону рН (2–10), крім  $\gamma$ -ІФН, який є лабільним при рН=2,0. Їхня молекулярна маса становить близько 17 000. Вони слабо антигенні, тому звичайні серологічні тести непридатні для їх виявлення та оцінки. Дослідження інтерферонів базується на їх біологічній активності, наприклад, здатності інгібувати бляшкоутворення чутливим вірусом. Активність ІФН виражається в міжнародних одиницях (МО/мл, IU/ml).

Багато властивостей інтерферону роблять його ідеальним кандидатом на використання в профілактиці та лікуванні вірусних інфекцій: він нетоксичний, неантигенний, вільно поширюється в тілі, має широкий спектр антивірусної активності. Єдиним недоліком є його видоспецифічність, тобто інтерферон, утворений не клітинами людини, виявляється непридатним до клінічного застосування. Цю перешкоду було до деякої міри усунуто одержанням інтерферону з лейкоцитів лейкоцитарної плівки донорської крові, з використанням вірусу хвороби Ньюкасл або вірусу Сендай як індуктора. Сьогодні людський інтерферон доступний у необмеженій кількості внаслідок його виробництва шляхом клонування в бактеріях і дріжджах.

Але повною мірою надії на інтерферон як антивірусний агент не виправдалися. Місцеве застосування великих доз препарату довело його ефективність проти інфекцій верхніх дихальних шляхів, герпетичного кератиту та бородавок геніталій. Доведено обмежений ефект інтерферону при генералізованій герпетичній інфекції в імунокомпрометованих осіб, а також при гепатиті В та С. Деякі результати подають надію при використанні інтерферону як засобу проти раку, особливо при лімфомах, але з'явилися і повідомлення про токсичну дію великих доз інтерферону у хворих на рак.

Хоча інтерферон спочатку був визнаний як антивірусний агент, нині він більше відомий як регуляторний пептид, що належить до класу цитокінів. Головна біологічна дія інтерферонів така:

1. Антивірусні ефекти: індукція стійкості до інфекцій.
2. Антимікробні ефекти: резистентність до внутрішньоклітинних інфекцій (токсоплазмоз, хламідіоз, малярія).
3. Клітинні ефекти: пригнічення клітинного росту та проліферації, а також синтезу ДНК і білка, збільшення експресії антигенів ГСК (головного комплексу сумісності) на поверхні клітин.
4. Імунорегуляторні ефекти: збільшення цитотоксичної активності NK-, K- і T-клітин: активація цитоцидної активності макрофагів, активація T-супресорів, пригнічення ГУТ.

### **Імунологічні механізми противірусного захисту**

Фактори специфічного імунітету при вірусних інфекціях ті самі, що і при інфекціях іншої етіології: антигенреактивні молекули (антитіла) і клітини (антигенреактивні T-лімфоцити) забезпечують відповідно гуморальний і клітинний імунітет.

Віруси як антигени принципово не відрізняються від інших збудників. Стимуляція імунної системи організму вірусними агентами приводить до формування імунітету, який при багатьох вірусних захворюваннях настільки стійкий, що зберігається на все життя (після натуральної та вітряної віспи, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту). При бактеріальних інфекціях це спостерігається рідко. Однак збереження імунітету на все життя може бути наслідком довічної персистенції вірусу в організмі.

Антигени вірусів різні, їх роль в імунних реакціях неоднакова. Наприклад, антитіла до нейрамінідази вірусу грипу меншою мірою нейтралізують інфекційні властивості вірусу, ніж антитіла до гемаглютиніну. Антитіла до нуклеїнових кислот вірусу відіграють незначну роль. Головна роль належить оболонковим антигенам, блокада яких антигенами перешкоджає проникненню вірусу в клітину.

Вірусні антигени можуть перебувати і на поверхні заражених клітин (вірусіндуковані антигени), тому що остаточне визрівання може відбуватися під час виходу вірусу з клітини. В процесі репродукції вірусу в клітині відбувається також синтез вірусоспецифічних неструктурних білків, які не входять до складу віріона, але необхідні для репродукції. Ці білки можуть мати антигенні властивості і бути вірусіндукованими.

Віріони стимулюють гуморальні та клітинні імунні реакції. Розмноження вірусу в тілі за наявності інфекції спричинює не тільки кількісно більшу імунну реакцію, а й звільняє і робить доступним для імунної системи цілий діапазон вірусних антигенів, включаючи поверхневі та внутрішні антигени, а також неструктурні антигени типу ранніх білків.

Для здійснення гуморального антивірусного імунітету найважливішу роль відіграють антигени класів IgG, IgM і IgA. IgG та IgM відіграють головну роль у крові та тканинному просторі, тоді як IgA більш важливі на поверхні слизових оболонок.

Антитіла здійснюють нейтралізацію вірусу кількома механізмами. Вони можуть запобігти адсорбції вірусу на клітинних рецепторах, збільшуючи деградацію вірусів, або виходу вірусного потомства з інфікованих клітин. Комплемент може реагувати разом з антитілами, ушкоджуючи поверхню оболонкових вірусів, а також здійснюючи цитоліз інфікованих вірусом клітин.

Не всі антитіла можуть нейтралізувати інвазійну здатність вірусів: антитіла до внутрішніх антигенів — не нейтралізують, а до поверхневих антигенів — розрізняються за їх здатністю до нейтралізації. Наприклад, після грипозної інфекції з'являються два типи антитіл до поверхневих антигенів: антигемаглютинин та антинеїрамінідаза. Перший тип нейтралізує інфекційність вірусу грипу, другий — ні. Антинеїрамінідаза може, однак, пригнічувати вихід потомства віріонів з інфікованих клітин.

Деякі антитіла можуть, як це не парадоксально, збільшувати інвазійну здатність вірусу. Гуморальні антитіла інколи можуть фактично брати участь у патогенезі. Антитіла можуть спричинювати комплемент — залежне або імунокомплексне ушкодження клітин. Почастішання інфекцій, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом у ранньому дитинстві, як вважають, є результатом наявності пасивно набутих материнських антитіл. У старших дітей, в яких немає антитіл, вірус обумовлює легкий перебіг захворювання. Патогенез деяких вірусних геморагічних лихоманок, як вважають, є імунологічною тромбоцитопенією. Більшість позапечінкових уражень при серозному гепатиті може бути обумовлена імунними комплексами.

Була висунута гіпотеза, що гуморальні антитіла не можуть відігравати суттєву роль у захисті проти вірусних інфекцій. Підставою для цього були спостереження, що особи з агаммаглобулінемією здатні мати нормальну стійкість до вірусних

інфекцій, на відміну від їх надзвичайної сприйнятливості до бактеріальних інфекцій. Це не може бути абсолютним доказом, оскільки навіть особи з агаммаглобулінемією утворюють невелику кількість антитіл, яких може бути достатньо для захисту проти вірусних інфекцій. Антивірусна активність гуморального імунітету виразно проявляється в ефективності материнських антитіл та пасивно введеного імуноглобуліну для запобігання новим вірусним інфекціям. Захисний ефект вбитих вірусних вакцин базується на їхній здатності стимулювати гуморальні антитіла.

Найпершою ознакою клітинного імунітету при вірусних інфекціях було виявлення підвищеної чутливості після щеплення в імунних осіб. Подібна шкірна реактивність також відмічається при паротиті (рос. *свинка*). Нормальна стійкість до вірусних інфекцій, яка виявляється при агаммаглобулінемії, пов'язується з клітинним імунітетом, хоча може також бути обумовлена інтерфероном або іншими неімунними механізмами. В осіб з порушенням клітинного імунітету виявляється підвищена сприйнятливість до зараження вірусами герпесу, віспи та кору. Введення антилімфоцитарної сироватки спричинює смертельну інфекцію в мишей, заражених сублетальною дозою вірусу екстремелії. Як вважають, клітинно-опосередкований імунітет відіграє головну роль в одужанні від вірусних інфекцій, при яких вірусемія не відіграє суттєвої ролі, а інфіковані клітини мають вірусні специфічні антигени на своїй поверхні. При деяких вірусних інфекціях клітинний імунітет може відігравати роль в ураженні тканин (лімфоцитарний хориоменінгіт у мишей).

Клітинний імунітет реалізується за рахунок дії Т-кілерів на уражену вірусом клітину за рахунок взаємодії рецепторів Т-кілера з вірусним або вірусіндукованими антигенами на поверхні ураженої клітини. В результаті клітина гине, цикл репродукції вірусу переривається.

Деякі вірусні інфекції спричинюють пригнічення імунної реакції. Корова інфекція призводить до тимчасового пригнічення підвищеної чутливості до туберкуліну.

Взагалі вірусні інфекції супроводжуються стійким імунітетом до реінфекції, який може інколи бути довічним. Винятки (вірусний нежить, грип) обумовлені не недостатністю імунітету, а тим, що повторна інфекція спричинена антигенно різними вірусами. Живі вірусні вакцини також стимулюють більш тривалий захист, ніж бактеріальні.

## 5. ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

---

Для більшості вірусних інфекцій є характерним тривалий та ефективний імунітет. Вірусні вакцини також створюють стійкий захист і взагалі більш ефективні, ніж бактеріальні.

Вірусні вакцини можуть бути живі або вбиті (табл. 13.2). Живі вакцини є більш ефективними (вакцина проти віспи, жовтої лихоманки). Вакцина проти віспи використовувалась як єдиний засіб для глобального викорінення цього захворювання. Ранні живі вакцини були одержані емпірично з природних вірусів (вакцина Дженнера з вірусу коров'ячої віспи) або атенуацією шляхом послідовних пасажів (вакцина проти жовтої лихоманки). Основою цього методу був випадковий вибір авірулентних мутантів. З розвитком більш точних генетичних методів живі вакцини стали одержувати вибором бляшок (вакцина Себіна проти поліомієліту) або з термостабільних мутантів (грипозна вакцина). Більш сучасний метод — це одержання вакцинних штамів із потрібними антигенними властивостями за допомогою рекомбінації (грипозна вакцина).

Вбиті вакцини були одержані шляхом інактивації вірусів високою температурою, фенолом, формаліном або бета-пропіолактоном. Опромінення ультрафіолетовим промінням є недостатнім через ризик множинної реактивації.

Зниження реактогенності вбитих вакцин досягається очищенням вірусів. Побічні реакції можна зменшити також за допомогою «субодиничних вакцин», в яких вірус розщеплюється детергентами, а у вакцину включаються тільки відповідні антигени.

Живі вакцини мають ряд переваг, їх достатньо вводити одноразово. Вони можуть вводитися через вхідні ворота природної інфекції для створення місцевого імунітету, стимулювати вироблення широкого спектра імуноглобулінів до цілого ряду вірусних антигенів, а також стимулювати розвиток клітинно-опосередкованого імунітету. Вони забезпечують ефективніший і триваліший імунітет, ніж вбиті вакцини, їхнє виготовлення економічніше, а застосування зручніше, особливо при масовій імунізації. Деякі з них можна використовувати як асоційовані вакцини (вакцина «краснуха — паротит — кір»).

Живі вірусні вакцини мають такі **недоліки**.

Існує деякий ризик реверсії атенуйованого вірусу до вірулент-

Таблиця 13.2. Вірусні вакцини для широкого застосування

Хвороба	Тип вакцини	Спосіб одержання
Поліомієліт	Жива	Авірулентні штами, що виростили в культурі клітини нирки мавпи
Сказ	Вбита	Вірулентні штами, що виростили в культурах клітин нирки мавпи, вбиті формаліном
	Вбита	Фіксований вірус, який виріс у мозку вівці та інактивований фенолом або бета-пропіолактоном
Жовта гарячка	Жива (17D)	Атенуйований вірус, що виріс у курячому ембріоні і ліофілізований
Японський енцефаліт	Вбита	Вірус, розмножений у мозку мишей та інактивований формаліном
Паротит	Жива	Атенуйований вірус, який виріс у культурі фібробластів курячого ембріона
Грип	Вбита (суб-одична) Жива (ослаблена) Жива (мутантна) Жива (рекомбінантна)	Вірус, розщеплений дезоксихолатом натрію Вірус, атенуйований послідовними пасажами на курячих ембріонах Авірулентні (ts) термостабільні мутанти Рекомбінанти з поверхневими антигенами нових штамів
Кір	Жива	Атенуйований вірус, який виріс у культурі тканин
Краснуха	Жива	Атенуйований вірус, який виріс у культурі тканин
Гепатит В	Клонована субодична	HBs антиген, клонований у дріжджах

ного. Вакцина може бути забруднена потенційно небезпечними вірусами типу онкогенних. Вірус може поширюватися від вакцинованих осіб до контактних. Це є серйозною небезпекою в деяких ситуаціях, коли відбувається передача вакцинного вірусу імунodefіцитним особам, але інколи це може бути перевагою (як при поліомієліті, коли прищеплений контингент розширюється за рахунок природного розповсюдження вакцинного вірусу се-

ред дітей і дорослих). Інтерференція з наявними в організмі вірусами може іноді запобігати імунній реакції після щеплення живою вакциною. Живі вакцини термолабільні, довго зберігаються в холоді. Деякі живі вакцини можуть бути причиною місцевих та віддалених ускладнень (вакцина проти віспи).

Інактивовані вакцини мають перевагу щодо стабільності та безпеки. Їх можна застосовувати в комбінації як багатовалентні вакцини. Немає небезпеки розповсюдження вірусу від вакцинованих осіб до невакцинованих. До недоліків належать необхідність багаторазового введення, а також відсутність виникнення місцевого та клітинного імунітету.

Пасивна імунізація людським імуноглобуліном, сироваткою реконвалесцентів або специфічним імуноглобуліном створює тимчасовий захист проти багатьох вірусних захворювань типу кору, паротиту та інфекційного гепатиту. Ці препарати рекомендовані тільки для неімунних осіб, які зазнали ризику зараження. Комбінована активна та пасивна імунізація — основний метод профілактики сказу.

## **6. ХІМІОПРОФІЛАКТИКА ТА ХІМІОТЕРАПІЯ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

---

Хоча застосуванням антибіотиків та хіміотерапевтичних препаратів у контролі над бактеріальними захворюваннями досягнуто великих успіхів, фактично відсутні безпечні та ефективні лікарські препарати проти вірусних захворювань. Оскільки віруси — суто внутрішньоклітинні паразити, які для відтворення використовують біосинтетичні механізми клітини-хазяїна, панувала думка, що не існує можливості здійснити вірусну репродукцію без того, щоб не ушкодити клітину-хазяїна. Але існує кілька ділянок, доступних для селективного впливу на віруси (рис. 13.2).

Вірусну інфекцію можна зупинити на рівні прикріплення, транскрипції вірусної нуклеїнової кислоти, трансляції вірусної м-РНК, реплікації вірусної нуклеїнової кислоти, збирання та виходу вірусного потомства. Мішенню можуть бути також позаклітинні включення. Було виявлено ряд вірусспецифічних ферментів, які можуть селективно інгібувати таким чином, що запобігають розмноженню вірусів без ушкодження клітини-хазяїна.

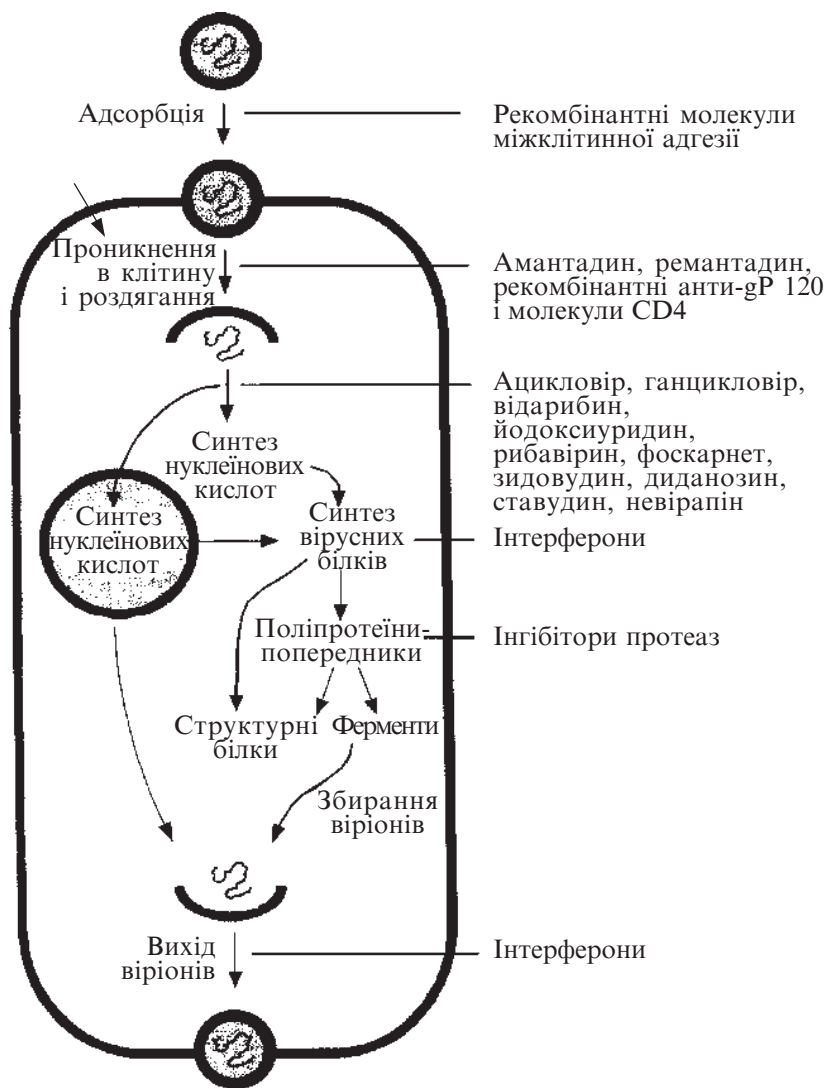


Рис. 13.2. Етапи репродукції вірусів-мішеней для основних проти-вірусних препаратів (за Ф. І. Єршовим)

Перший клінічний корисний антивірусний препарат було одержано в 1960 р., коли виявили, що N-метил-бета-тіосемикарбазон (метисазон, марборан) може бути ефективним проти покс-вірусів. Його з успіхом застосовували при лікуванні екземи вак-



цинованих і для профілактики та лікування віспи. Незабаром віспу було ліквідовано і препарат більше не використовується.

В 1962 р. було встановлено, що протипухлинний лікарський засіб ідоксуридин ефективний при герпетичній очній інфекції. Майже водночас було синтезовано амантадин — молекулу з незвичайною структурою, призначену для використання як потенційна вибухова речовина. Для цієї мети вона виявилась не ефективною, але була встановлена її активність проти вірусу грипу типу А. Помітною віхою стало відкриття в 70-х роках ХХ ст. ацикловіру, ефективного проти вірусів герпесу і досить безпечного при парентеральному введенні. Наукові пошуки привели до створення багатьох антивірусних агентів, потреба в яких стала особливо гострою з появою пандемії СНІДу.

Доступні антивірусні агенти можна класифікувати таким чином.

#### *1. Аналоги нуклезидів*

**Дезоксиуридини.** Ці аналоги тимідину блокують тимідинкіназу і ефективні проти вірусу простого герпесу. Першим із них був 5-йодо-2-дексиуридин (ідоксуридин — IDU), який застосовувався місцево при герпетичному кератиті. Споріднений 5-трифлуорометил-2-дезоксиуридин (трифлуридин — TFT), більш розчинний і менш отруйний, замінив IDU. Бромвінілдезоксиуридин (BVDU) нетоксичний і навіть активніший, особливо проти вірусу вітряної віспи — оперізувального герпесу.

**Аденінарабінозид** (відарибін, ара-А) містить в аденіні замість рибози арабінозу. Застосовують місцево при герпетичному кератиті і парентерально проти herpes simplex та інфекцій вірусу оперізувального герпесу — вітряної віспи. Однак для лікування системних інфекцій препарат був замінений на ацикловір.

**Ацикловір** (ацилгуанозин) — аналог гуаніну, активний проти вірусів герпесу через тимідинкіназу. Віруси герпесу, які кодують власну тимідинкіназу (вірус простого герпесу, вірус оперізувального герпесу — вітряної віспи), набагато сприйнятливіші, ніж віруси, що не кодують її (цитомегаловірус, вірус Епштейна – Барра). Споріднений препарат **ганцикловір** більш активний проти цитомегаловірусу.

Широко відомий лікарський препарат **азидотимітин** (зидовудин, АЗТ), що застосовується проти ВІЛ-інфекції, є аналогом тимідину, який блокує синтез противірусної ДНК, пригнічуючи вірусну зворотну транскриптазу. АЗТ зменшує захворюваність та продовжує життя хворих на СНІД, але він токсичний і дорогий.

Синтезовано ряд дидеоксинуклеозидів (дидеоксицитидин — ДДЦ, дидеоксинзин — ДДІ, дидеоксиадинозин — ДДА) і виявлено, що вони мають анти-ВІЛ-активність, блокуючи зворотну транскриптазу.

**Рибавірин** (віразол) — синтетичний нуклеозид, споріднений з гуанірибозидом, виявляє активність проти багатьох ДНК- і РНК-вмісних вірусів. Застосовують у вигляді аерозолу. Препарат ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених респіраторно-синцитіальним вірусом, а також грипу. Внутрішньовенно введений рибавірин ефективний проти гарячки Ласса та інших геморагічних гарячок.

## *2. Інші препарати*

**Амантадин** (адамantanамін гідрохлорид, симетрол) блокує проникнення в клітину-хазяїна вірусу грипу типу А, але не В або С. Похідний амантадину, **ремантадин**, менш отруйний, але однаково ефективний.

**Енвіроксин** та споріднені речовини виявляють активність проти риновірусів.

**Фаскарнет** (тринатрійфосфатоформіат) — специфічно пригнічує ДНК-полімеразу вірусу простого герпесу, діє на вірус гепатиту В і ВІЛ.

**Сурамін**, створений як антипаразитарний засіб (1916), виявив здатність інгібувати зворотну транскриптазу. Це один із перших лікарських засобів, що використовується при СНІД. Через токсичність та недостатню ефективність нині не застосовується.

## *3. Інтерферони*

Відкриття інтерферонів з активністю проти широкого діапазону вірусів дало надію на застосування їх як антивірусних засобів. Однак це не стало радикальним рішенням. Деякий позитивний ефект було одержано при хронічних інфекціях типу гепатиту В і С, при папіломі гортані та цитомегаловірусній інфекції у реципієнтів трансплантата. Високі дози інтерферону призводять до токсичної дії.

Сьогодні багато надій покладають на застосування **індукторів інтерферону**. Розроблено кілька лікарських препаратів з інтерфероногенною дією: низькомолекулярні вуглеводні (аміксин, камедон, циклоферон, неовір), полімери РНК (полудан, ампліген, ларифан), похідні госиполу (мегасин) тощо.

Розробка принципово нових лікувальних препаратів з антибактеріальною й антивірусною дією проводиться в НДІ мікробіології та вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України під ке-

рівництвом акад. В. В. Смирнова. Йдеться про одержання нового рекомбінантного пробіотики (пробіотики — бактерійні препарати з живих мікробних культур, призначені для корекції мікрофлори хазяїна і лікування захворювань) **субаліну**, противірусна дія якого ґрунтується на його здатності продукувати інтерферон в організмі людини і тварин.

Незважаючи на інтенсивні зусилля, прогрес у галузі антивірусної хіміотерапії недостатній, що залежить від багатьох факторів. Багато сполук виявляють антивірусну активність у культурі тканин, але більшість із них є неефективними або токсичними при досліджах на тваринах. Придатні лікарські засоби мають вузький діапазон активності, рідко здатні повністю звільнити організм хазяїна від вірусу, оскільки часто розвиваються рецидиви. Віруси набувають стійкості до медикаментів, безперешкодний розвиток інфекції іноді відбувається під час лікування. Стан антивірусної хіміотерапії нині подібний до передсульфаніламідної ери при бактеріальній інфекції.

Сподіваємось, що краще розуміння молекулярної та клітинної біології і взаємодії вірусів із організмом хазяїна може сприяти створенню ефективнішої хіміотерапії.

## ЛЕКЦІЯ XIV

# ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ, ВІРУСОЛОГІЯ ТА ІМУНОЛОГІЯ ЯК ОСНОВА ДЛЯ ВИВЧЕННЯ СПЕЦІАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ

---

1. *Вступ до спеціальної медичної мікробіології*
2. *Принципи самостійного вивчення спеціальної медичної мікробіології*
3. *Вивчення питань патогенезу інфекційних захворювань*
4. *Принципи терапії інфекційних захворювань*
5. *Принципи профілактики інфекційних захворювань*
6. *Діагностика інфекційних захворювань*

## 1. ВСТУП ДО СПЕЦІАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ

---

Досі на лекціях та практичних заняттях вивчалась загальна мікробіологія, вчення про інфекцію та загальну імунологію. Відповідно вивчались загальні властивості, методи дослідження, методи культивування та ідентифікації мікроорганізмів, постановка та облік реакцій імунітету, методи їх використання для ідентифікації мікроорганізмів і діагностики інфекційних та неінфекційних захворювань. Безумовно, ці знання необхідні майбутньому лікарю для вивчення і розуміння клінічних дисциплін та практичної діяльності. Також вони необхідні й для вивчення інших розділів нашої дисципліни, передусім спеціальної медичної мікробіології.

Предметом спеціальної медичної біології є вивчення не тільки біологічних властивостей збудників окремих інфекційних захворювань, а й характеру взаємодії мікроорганізмів-збудників з

організмом людини, особливостей імунної відповіді макроорганізму на кожного збудника. Властивості збудника і характер його взаємодії з організмом хазяїна позначаються на виникненні, розповсюдженні серед населення та клінічному перебігу інфекційних захворювань, отже, на їхній профілактиці, лікуванні та діагностиці. Тому знання цих питань необхідні кожному лікарю, незалежно від його вузької спеціалізації.

Раніше було докладно обговорено значення мікробіології, вірусології та імунології в навчальній та наступній професійній діяльності студентів-медиків. Необхідно звернути увагу на те, що усвідомлюючи значення цього предмета для лікаря, в першу чергу йдеться саме про питання спеціальної медичної мікробіології. При вивченні спеціальної медичної мікробіології головне завдання — одержати знання з етіології мікробних захворювань, властивостей збудників, особливостей патогенезу, принципів профілактики, лікування й, головним чином, діагностики захворювань мікробної етіології.

Захворювання мікробної етіології — це не тільки хвороби, які називають інфекційними і лікують стаціонарно в інфекційних лікарнях, а й захворювання, в етіології і патогенезі яких беруть участь мікроорганізми-збудники, які не вважають інфекційними через їх невисоку заразність. Такі захворювання лікують у терапевтичних, хірургічних та інших стаціонарах. Часто це вторинні інфекції, які приєднуються до основного захворювання внаслідок ослабленої дії захисних сил макроорганізму. При вивченні спеціальної мікробіології буде розглянуто властивості умовно-патогенних і непатогенних мікроорганізмів, які можуть зустрічатися не тільки як збудники або учасники патологічних процесів, а й як представники нормальної мікрофлори організму. Вони будуть предметом вивчення спеціальної мікробіології через необхідність диференціювання їх від патогенних мікроорганізмів при мікробіологічній діагностиці й оцінці результатів у загальному діагностичному процесі.

Переважно мова буде йти про збудників бактеріальної природи, тому вивчення медичної мікробіології буде вивченням спеціальної медичної бактеріології. В розділі вірусології ми будемо вивчати питання загальної вірусології.

## 2. ПРИНЦИПИ САМОСТІЙНОГО ВИВЧЕННЯ СПЕЦІАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ

---

Викладання спеціальної медичної мікробіології розпочинається на 2-му курсі університету, коли студенти ще тільки починають вивчати клінічні дисципліни й не мають достатніх знань з патологічної фізіології, патологічної анатомії, симптоматики, основ діагностики і терапії хвороб. Це значно ускладнює засвоєння навчального матеріалу студентами, не тільки під час аудиторних занять, а й при самостійному опануванні предмета. Велика кількість фактичних даних, різноманітність захворювань, що вивчаються, їхніх збудників, несформованість клінічного мислення студентів на цьому етапі вивчення медицини й складність визначення головного матеріалу кожної теми роблять майже неможливим повноцінне засвоєння матеріалу. До цього необхідно додати не завжди вдалий стиль викладання фактичного матеріалу в підручниках, якими користуються студенти. У підручниках і посібниках часто міститься багато відомостей, які мають значення переважно для лікарів-мікробіологів, а не для лікарів загального фаху, яких здебільшого готують вищі медичні навчальні заклади нашої країни.

Оскільки навчальні плани не розраховані на викладання навіть основного програмного матеріалу на лекціях і практичних заняттях у повному об'ємі, самостійної роботи потребує не тільки підготовка до практичних занять, а й значна частина матеріалу, яка не включена в тематичні плани лекцій і практичних занять, її студенти вивчатимуть цілком самостійно.

Успішно розв'язувати такі завдання можна тільки за умов правильного відбору навчального матеріалу, визначення основних питань кожної з тем, що вивчаються, обов'язкового використання знань, одержаних на кафедрах 1-го курсу, та тих, що набуваються на паралельних кафедрах 2-го курсу. Щоб не розгубитись від великої кількості фактичного матеріалу, необхідно застосовувати єдиний алгоритм для вивчення будь-якої теми зі спеціальної мікробіології. Суттєву допомогу надасть використання при вивченні кожної навчальної теми методичних вказівок «Навчальна документація», розташованих на стенді кафедри, і особливо в «Альбомі для протоколів практичної роботи з методичними вказівками до лабораторних і атестаційних занять з мікробіо-

логії, вірусології та імунології», який є у кожного студента. В цих допоміжних матеріалах є основні питання теми, що вивчається, визначено мету заняття, перелік навичок й вмінь, які мають сформуватися в студентів при вивченні даної теми. Необхідно з увагою ставитись до пояснень викладачів на практичних заняттях і конспектувати лекційний матеріал, тому що ми намагаємося визначати основні питання теми й давати необхідні пояснення щодо них.

Підготовка студентів до практичного заняття в загальному вигляді відбувається за такою схемою.

Назва більшості навчальних тем зі спеціальної медичної мікробіології звучить так: «Мікробіологічна діагностика... (називають певне захворювання)». Вивчення теми необхідно починати з **назви збудника**. Необхідно вивчити назву збудника так, як прийнято його називати в мікробіології, вказуючи родову та видову назву латинською мовою. Це важливо, тому що лікар одержує відповідь з мікробіологічної лабораторії, яка, наприклад, звучить так: виділено *Staph. aureus*. Якщо лікар не знає латинської назви мікроорганізмів-збудників, він не зможе зрозуміти результату, не зможе розшифрувати скорочену, та ще й написану «лікарським» почерком назву, не зможе використати результат у діагностиці захворювання і лікуванні хворого.

Надалі необхідно вивчити основні властивості збудника.

Перш за все, звичайно розглядають **морфологічні та тинкторіальні властивості збудника**.

Досить запам'ятати форму мікроорганізму (коки, бактерії, спірохети тощо), особливості морфології, які відрізняють цей організм від інших (величина, розміщення в мазку, наявність диференційних структурних елементів — спор, капсул, включень, джгутиків). Не обов'язково знати ці відомості детально, не треба запам'ятовувати розміри бактерій, достатньо лише уявляти, який це мікроорганізм: великий, середній чи дрібний.

Включення патогенних бактерій характерні тільки для коринебактерій і є для них розпізнавальною ознакою, тому необхідно повторити й методи їх виявлення. Утворення спор — важлива ознака не тільки для диференціювання мікробів за морфологією, а й для розуміння стійкості їх у навколишньому середовищі і, відповідно, можливих шляхів передачі інфекції. При вивченні тинкторіальних властивостей збудника необхідно звернути увагу, перш за все, на його ставлення до забарвлення за Грамом. Це має значення не тільки для формування уявлення про основні властивості збудника, але й для вибору лікарських препаратів:

більшість антибіотиків розрізняються за переважною дією на грампозитивну і грамнегативну флору. Ставлення до забарвлення за Грамом легко запам'ятати, користуючись таблицею, яка знаходиться в методичних вказівках до заняття № 2. Взагалі, необхідно сформувати для себе видовий образ збудника під мікроскопом при стандартному забарвленні за Грамом або спеціальному забарвленні для деяких мікроорганізмів (за Цилем — Нільсеном для кислотостійких, за Леффлером або Нейсером — для коринебактерій тощо). Для цього потрібно використовувати ілюстрації в підручниках, рисунки в альбомах, демонстраційні препарати й ті мікроскопічні препарати, які студенти готують на практичних заняттях.

**Культуральні властивості** бактерій: вибагливість до живильних середовищ, тип дихання, температурний оптимум, морфологія росту. Зверніть увагу на назву й особливий склад живильних середовищ, які застосовуються при діагностичному культивуванні збудника, на морфологію колоній, морфологію росту на рідких і густих живильних середовищах. Відносно температурного оптимуму потрібно пам'ятати, що всі патогенні для людини мікроорганізми (мезофіли) добре розмножуються при температурі 37 °С, яка підтримується здебільшого в термостаті, тому не потрібно запам'ятовувати межі температури, при яких розмножуються збудники. Зовсім інше — винятки з цього правила. Необхідно, наприклад, звернути увагу на те, що ієрсинії мають температурний оптимум нижче звичайного й можуть розмножуватись при температурі +4 °С, що має значення для розуміння патогенезу ієрсиніозів як харчових токсикоінфекцій. При характеристиці типу дихання досить визначити ставлення до чотирьох груп мікроорганізмів — аеробів, мікроаерофілів, факультативних аеробів та облігатних анаеробів.

**Біохімічні властивості** бактерій звичайно викладаються в підручниках дуже докладно, тому студенти можуть тільки уявити вираженість біохімічних властивостей збудника. Більш точні відомості необхідно запам'ятовувати в тих випадках, коли біохімічні властивості важливі для вибору підозрілої колонії або для диференціювання патогенних представників від сапрофітів. Наприклад, необхідно знати основні біохімічні властивості мікроорганізмів кишкової групи. Відповідно, необхідно зупинитися на особливому складі диференційно-діагностичних середовищ, які використовують при виділенні та ідентифікації збудника, звичайно без запам'ятовування кількісних параметрів.



**Біологічні властивості** бактерій — патогенність для людини й тварин, продукція токсинів та інших факторів вірулентності.

Необхідно звернути увагу на токсиноутворення бактерій. Всі патогенні бактерії утворюють ендотоксини, токсигенні бактерії продукують також екзотоксини. Фактори вірулентності й токсини значною мірою визначають патогенез захворювання, тому важливо визначити дію токсину на організм, основну симптоматику, пов'язану з інтоксикацією екзотоксином. Зверніть увагу на патогенність збудника для тварин — лабораторних, диких, домашніх, це важливо для розуміння джерел і резервів інфекції та епідемічного процесу при дослідженні захворювання, особливо-стей профілактики та діагностики.

**Серологічні (антигенні) властивості** збудника мають велике значення для розуміння імунітету та алергії захворювання, яке вивчається, це є важливим при ідентифікації виділеної чистої культури. З особливою увагою необхідно ставитись до вивчення антигенної структури збудника, якщо це лежить в основі практично важливої класифікації (наприклад, для ботулізму, збудники якого розподіляються на 7 сероварів, кожен з яких утворює антигенно відокремлений екзотоксин). Те ж саме стосується й ешерихій, тому що є патогенні серогрупи та серовари кишкової палички. В інших випадках (наприклад, для стафілококів), антигенна структура має менше значення і на ній можна детально не зупинятись.

Необхідно звернути увагу на **фаголізабельні властивості** стафілококів, черевнотифозної палички, холерного вібріона, оскільки це має значення для ідентифікації мікробів і встановлення епідеміологічних зв'язків.

Необхідно зупинитись на **екології й поширенні збудника**. Таку інформацію можна одержати у підручниках у розділі з такою ж назвою, або, частково, в розділі «Резистентність».

### **3. ВИВЧЕННЯ ПИТАНЬ ПАТОГЕНЕЗУ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

---

Найважливіше з навчальних питань кожної теми — патогенез захворювання, спричиненого збудником, що вивчається. Взагалі, патогенез захворювання — це механізм розвитку патологічних процесів при захворюванні. Але є доцільним більш широко

тлумачити патогенез захворювання, включаючи в нього не тільки взаємодію збудника й макроорганізму, а й процеси, які дають можливість збуднику проникнути в організм людини. Таким чином, необхідно розглядати не тільки патогенез захворювання, а й механізм поширення захворювання серед населення, патогенез процесу на популяційному рівні.

Спочатку необхідно визначити ланки епідемічного ланцюга: **джерело й резервуар інфекції, механізми і фактори передачі, сприйнятливий населення** (матеріал загального характеру з цього питання розглянуто в лекції «Вчення про інфекцію»).

Надалі розглянемо власне **патогенез захворювання** — вхідні ворота інфекції, шляхи поширення збудника в організмі, місце кінцевої локалізації, шляхи виділення збудника з організму. Якщо в патогенезі захворювання важливу роль відіграє інтоксикація екзотоксином, зупиняємося на точках зосередження токсину в організмі та основній симптоматиці інтоксикації. Для засвоєння матеріалу необхідно уявити собі, хоча б у загальному вигляді, клінічну картину захворювання, найхарактерніші клінічні прояви, інакше знання носитимуть абстрактний характер і навряд чи рівень засвоєння буде таким, щоб набуті знання можна було використовувати. У патогенезі захворювання необхідно включити імунну перебудову організму — розвиток постінфекційного імунітету (напружений, стійкий, стерильний, короткочасний, слабкий, відсутність імунітету) й інфекційної алергії, якщо вона наявна при цьому захворюванні.

Як приклад, без особливої деталізації, розглянемо патогенез дифтерії, актуальної сьогодні інфекції. Джерело й резервуар інфекції — хвора людина і носій. Основний шлях передачі збудника *Corynebacterium diphtheriae* — повітряно-крапельний. Додатковий шлях — контактано-побутовий, через предмети щоденного вжитку (іграшки, посуд тощо), через третю особу. Вхідні ворота — слизова оболонка зіва, носа, кон'юнктива ока, статеві органи у дівчат, рідко — вухо й рана. На місці укорінення збудника після інкубаційного періоду протягом 5–10 дн розвивається місцевий запальний процес — дифтерійне запалення. Збудник розвивається на місці первинної локалізації, поширюючись у навкружні тканини за рахунок продукування ферментів (гіалуронідази, нейрамінідази, фібринолізину) й спричинюючи запальні зміни і набряк, які можуть призводити до розвитку дифтерійного крупу, ядухи, внаслідок закупорювання шляхів дихання. Дифтерію розглядають як токсико-інфекційне захворювання. Основна

ланка патогенезу дифтерії — інтоксикація дифтерійним екзотоксином, який справляє не тільки місцеву, а й загальну дію на організм, оскільки відбувається його всмоктування в кров. Дифтерійний екзотоксин є гістотоксином, вражає значну кількість тканин організму, але найбільш наочно це проявляється у трьох місцях в організмі: міокард (розвивається токсичний дифтерійний міокардит), мозковий шар надниркових залоз (знижується тиск крові й розвиваються ортостатичні гемодинамічні порушення внаслідок падіння тону судин через зменшене утворення адреналіну), переважно периферична нервова система (виникають паралічі м'якого піднебіння, кінцівок).

Збудник дифтерії в крові не міститься, спостерігається токсинемія. Збудник виділяється переважно з мокротинням, при розмові, кашлі, чханні.

Оскільки в патогенезі дифтерії перше місце посідає інтоксикація екзотоксином, а анатоксин нейтралізує дію в організмі, для лікування дифтерії застосовують протидифтерійну антитоксичну сироватку, а для профілактики — дифтерійний анатоксин.

#### 4. ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

---

В курсі нашої дисципліни не розглядаються детально питання лікування. Це — завдання клінічних кафедр, але потрібно мати уявлення про більш загальні принципи лікування інфекційних хвороб. Лікування всіх захворювань, у тому числі й інфекційних, може бути трьох видів: симптоматичне, патогенетичне та етіотропне.

**Симптоматичне лікування** ґрунтується на застосуванні лікарських препаратів згідно з симптомами хвороби: від болю — призначати анальгетики, при підвищеній температурі — жарознижувальні тощо. Звичайно, при застосуванні симптоматичного лікування лікар прагне полегшити самопочуття хворого, часто не враховуючи етіологію і механізм розвитку патологічного синдрому. Інакше кажучи, якщо симптоматичне лікування дає ефект, воно стає патогенетичним.

**Патогенетична** терапія спрямована на нормалізацію порушених фізіологічних функцій організму. Це один із важливих способів лікування інфекційних захворювань. Інколи за відсутності

етіотропної терапії правильно проведене патогенетичне лікування є основним, наприклад, при лікуванні більшості вірусних захворювань. Важливу роль відіграє патогенетична терапія і при бактеріальних інфекціях. Наприклад, при холері головна ланка патогенезу — це дегідратація тканин внаслідок дії холерного екзотоксину, холерогену. Тільки правильно проведена регідратаційна терапія забезпечує успіх лікування. При цьому не йдеться про просте введення рідини з питтям або парентерально. На кафедрі інфекційних хвороб студенти детально ознайомляться з цим методом лікування, особливо взявши до уваги, що співробітники кафедри мають досвід у цій роботі, набутий під час останньої пандемії холери.

**Етіотропна терапія** спрямована на причину хвороби, етіологічний фактор збудника і продукти його життєдіяльності й розпаду.

**Специфічна етіотропна терапія** — лікування сироватковими препаратами, імунними сироватками й імуноглобулінами, діючою основою яких є антитіла. Вони специфічно діють на збудника та його токсини. З деякими застереженнями до специфічної етіотропної терапії можна зарахувати вакцинотерапію. Проте при вакцинотерапії хронічних захворювань мікробної етіології лікувальний ефект досягається за рахунок як специфічної стимуляції імунної системи, так і значного неспецифічного стимулювального ефекту. Специфічною етіотропною терапією вважається також фаготерапія, але нині вона застосовується досить рідко.

**Неспецифічна етіотропна терапія** — лікування антимікробними препаратами (антибіотики, сульфаніламід, хімічні препарати). Слід звернути увагу на те, що **лікування антибіотиками не є методом специфічної терапії**, оскільки немає жодного антибіотика, який впливав би тільки на один вид збудника.

При самостійному вивченні окремих тем необхідно звернути увагу на специфічну етіотропну терапію, тому що антибіотикотерапія застосовується майже при всіх бактеріальних інфекціях.

## 5. ПРИНЦИПИ ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ \_\_\_\_\_

Головний напрямок сучасної медицини — профілактичний. Профілактика інфекційних захворювань проводиться шляхом впровадження заходів, спрямованих на розрив **епідемічного лан-**

**цюга:** джерело інфекції — механізм передачі — сприйнятливий населення. Профілактика може бути специфічною і неспецифічною.

**Специфічна профілактика** проводиться при застосуванні специфічних препаратів: вакцин, сироваток, фагів. Велике значення має активна імунізація вакцинами. На останній лекції з курсу імунології зазначалося, що **вакцинопрофілактика** буває **планова і за епідеміологічними показаннями**. Перш за все, слід звернути увагу на знання вакцин, які використовують для планової профілактики. Корисно раз і назавжди вивчити календар планової вакцинації, ухвалений на Україні, це буде корисно не тільки для вивчення нашого предмета, а й надалі.

**Серопрофілактика** в основному застосовується для екстреної профілактики захворювання у осіб, для яких ризик інфікування високий. При вивченні кожної теми необхідно звернути увагу на застосування вакцин і сироваток для профілактики захворювань, тому що це є важливим розділом нашої дисципліни.

Специфічна профілактика спрямована на розрив епідемічного ланцюга в останній ланці, вона повинна зробити населення несприйнятливим до відповідного інфекційного захворювання.

**Неспецифічна профілактика** — це комплекс заходів, однаковий для запобігання всім інфекційним захворюванням з однаковим шляхом передачі. Вона спрямована на всі три ланки епідемічного ланцюга.

Дія на першу ланку (**джерело інфекції**) полягає в ранньому виявленні, ізоляції й лікуванні хворих і носіїв. Виявлення хворих — це не тільки діагностика захворювань у пацієнтів, які звернулися по медичну допомогу, а й спрямоване планове обстеження декретованих контингентів на кишкові інфекції, венеричні захворювання, гепатит, СНІД та ін. Ізоляцію виявлених хворих проводять в інфекційних стаціонарах і вдома, в студентських гуртожитках (в ізоляторах) тощо. Ізоляцією можна вважати й роз'єднання — закриття дитячих закладів на карантин, заборона відвідування лікарень, відміна масових заходів на час епідемії (наприклад, грипу) тощо. Докладніше весь комплекс заходів, у тому числі й при особливо небезпечних інфекціях, буде розглянуто на кафедрі епідеміології.

Дія на другу ланку ланцюга (**механізми й фактори передачі**) проводиться по-різному, залежно від шляху передачі інфекції. Для розриву **фекально-орального** шляху передачі інфекції важливо забезпечити санітарний контроль за водопостачанням й

каналізацією населених пунктів, мережі громадського харчування, контролювати дотримання санітарно-гігієнічних норм у торгівлі, виробництві харчових продуктів, провести боротьбу з розповсюдженням мух (своєчасне вивезення сміття, використання закритих контейнерів для збору сміття) та ін. Велике значення має проведення поточної й заключної дезінфекції. Розрив **повітряно-крапельного** шляху передачі можливий за рахунок ізоляції населення, застосування марлевих масок, провітрювання й кварцування повітря приміщень тощо.

**Трансмівний** шлях передачі розривається у разі знищення кровососних комах і обробки місць їхнього розмноження (наприклад, при малярії, як зазначалося в курсі біології), застосуванням засобів, які відлякують комах, сіток на вікнах та ін.

**Контактний** шлях передачі переривається за рахунок дотримання особистої гігієни та санітарії в побуті, застосування презервативів для профілактики передачі венеричних хвороб та ін. Передача інфекції **трансплацентарно** переривається за рахунок контролю вагітних на деякі захворювання (сифіліс, СНІД), які передаються від матері плоду. Це лише деякі способи неспецифічної профілактики, в повному об'ємі цей матеріал вивчатиметься студентами на кафедрі епідеміології.

Третя ланка епідемічного ланцюга — **сприйнятливий населення**. Його захист від інфікування повинен, у першу чергу, полягати в санітарно-освітній роботі. Людям необхідно повідомити про несприятливу епідемічну ситуацію через телебачення, радіо, газети, санітарні бюлетені в поліклініках, листівки, плакати тощо. Інколи проводять екстрену неспецифічну медикаментозну профілактику (антибіотиками, протималярійними препаратами), яка по суті є превентивною терапією певного зараження.

Необхідно розуміти, що жодний із заходів профілактики не забезпечує стопроцентного успіху, тому профілактика має бути комплексною, щоб використовувались усі можливості специфічної і неспецифічної профілактики.

## 6. ДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

---

Мікробіологічна служба в системі практичної охорони здоров'я виконує в основному завдання мікробіологічної діагности-

ки інфекційних хвороб і неінфекційних захворювань мікробної етіології. На практичних заняттях студенти вивчають методи мікробіологічної діагностики конкретних захворювань з урахуванням біологічних властивостей збудника і перебігу хвороб. На лекції буде розглянуто загальні принципи мікробіологічної діагностики та її місце в діагностичній діяльності лікаря.

Діагностика інфекційного захворювання, як і будь-якого іншого, розпочинається з анамнезу. Далі йде об'єктивне обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация), інструментальне (вимірювання температури, ЕКГ, ендоскопічне, рентгенологічне, ультразвукове тощо), клініко-лабораторне (аналізи крові, сечі, калу, біохімічні, цитоскопічні дослідження). Як доповнення до цих методів при визначенні діагнозу інфекційного захворювання необхідно ще врахувати епідемічну обстановку в даний час і в цій місцевості. В районах, ендемічних за певними інфекціями, напрямок діагностичного пошуку буде узгоджуватись з інформацією. Під час епідемії інфекційного захворювання, звичайно, в першу чергу проводитиметься диференціальна діагностика з урахуванням настороженості щодо грипу, черевного тифу, холери. Зрозуміло, що питання про СНІД як можливий діагноз виникло тільки тепер, коли стало відомо про епідемічну ситуацію в світі та в нашій країні.

Взагалі застосування згаданих методів діагностики має приводити до постановки попереднього діагнозу, призначення лікування, згідно з протиепідемічним режимом. Мікробіологічне дослідження на цьому етапі не завжди допомагає діагностиці, оскільки воно потребує багато часу, а експресні методи відіграють лише допоміжну роль. Тому найчастіше лікування розпочинається до визначення точного діагнозу, без використання результатів мікробіологічних досліджень.

Хочу підкреслити, що діагноз захворювання ставить не лабораторія, а лікар-клініцист. Я не хочу применшити значення своєї спеціальності, але важливо розуміти, що відповідальність за правильне ведення хворого лежить на лікарях-практиках. І для визначення точного своєчасного діагнозу й призначення адекватної терапії необхідно вміло користуватися результатами мікробіологічних досліджень, знати їх можливості й межі, правильно обирати термін для призначення певного дослідження, вміти збирати досліджуваний матеріал і направляти в мікробіологічну лабораторію.



Потрібно знати і чітко собі уявляти основні принципи мікробіологічної діагностики.

Надалі, при вивченні окремих інфекцій, ці загальні принципи будуть використовуватись для кращого розуміння і засвоєння матеріалу. Особливу увагу слід звертати на основні відмінності діагностики окремого захворювання від класичних схем мікробіологічної діагностики. Такий спосіб вивчення навчального матеріалу є найефективнішим.

Перш за все відмітимо, що **єдиною** основою для встановлення мікробіологічного діагнозу інфекційного захворювання є пряме чи непряме **виявлення в організмі збудника хвороби**. Для більшої наочності наводимо таблицю основних методів мікробіологічної діагностики бактеріологічних інфекцій (табл. 14.1).

Перше виявлення збудника в організмі та його ідентифікація (визначення видової належності) можна проводити з використанням мікроскопічного, бактеріологічного і біологічного методів діагностики. Необхідно розмежувати терміни «**діагностика**» й «**дослідження**». Якщо застосовують термін «мікроскопічна діагностика», то це означає, що мікробіологічний діагноз встановлюється на основі мікроскопічного матеріалу від хворого, в цьому матеріалі виявлено збудника в результаті мікроскопії й проведено його ідентифікацію за морфологічними і тинкторіальними властивостями. Згідно з цим можна оцінити й вірогідність діагнозу. Мікроскопічне ж дослідження може бути не тільки самостійним методом постановки діагнозу, а й етапом інших методів дослідження та діагностики. Наприклад, при бактеріологічному методі діагностики неодноразово проводять мікроскопічне дослідження мазків із досліджуваного матеріалу, колонії, виділеної чистої культури, але основою діагнозу є виділення культури та її ідентифікація за комплексом властивостей. Рівною мірою, серологічне дослідження може бути етапом ідентифікації виділеної чистої культури, але серологічна діагностика — самостійний метод діагностики. Згідно з цим визначаються методи діагностики бактерійних інфекцій.

Мікробіологічна діагностика починається із взяття **досліджуваного матеріалу**. Це можуть бути виділення хворого (кал, сеча, мокротиння, гній, вміст слизових оболонок), біопсійний матеріал (кров, ліквор, шматочки, отримані під час операції або дослідження тканин), автопсійний матеріал, взятий під час розтину трупа. Інколи мікробіологічному дослідженню підлягають об'єкти навколишнього середовища — вода, їжа, ґрунт, повітря, матеріал від тварин. Взятий матеріал супроводжується направ-



Таблиця 14.1. Основні методи мікробіологічної діагностики

<p>МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ ДІАГНОЗ                      ґрунтується на виявленні                      ЗБУДНИКА</p>	
<p>Прямими методами:</p>	
<p>МІКРОСКОПІЧНИМ                      БАКТЕРІОЛОГІЧНИМ                      БІОЛОГІЧНИМ</p>	<p>РАННЯ ДІАГНОСТИКА                      (мікроскопічним —                      ЕКСПРЕСНА)</p>
<p>Методами виявлення специфічних змін в організмі,                      які спричинені збудником</p>	
<p>СЕРОЛОГІЧНИМ                      АЛЕРГІЧНИМ</p>	<p>ПІЗНЯ (інколи)                      РЕТРОСПЕКТИВНА</p>
<p>Методами виявлення                      антигенів збудника або його генів:</p>	
<p>РІФ                      ІФА                      РІА                      РП                      РН                      РЗНГА                      РЗК                      ПЛР (полімеразна                      ланцюгова реакція)                      МГ (молекулярна                      гібридизація)</p>	<p>ЕКСПРЕСНА                      ДІАГНОСТИКА</p>

ленням у лабораторію, забезпечується його правильне транспортування та зберігання.

**Мікроскопічний метод діагностики** — діагностика захворювання шляхом мікроскопічного виявлення та ідентифікації збудника за морфологічними й тинкторіальними властивостями.

Перевага мікроскопічного методу — швидкість, простота, доступність, економічність діагностики. Це метод ранньої діагностики, тобто діагноз можна одержати в перші дні хвороби. Швидкість отримання відповіді (не більше години) робить цей метод методом експресної діагностики.

Але великі переваги методу поєднуються з його значними недоліками. Мікроскопічний метод мало надійний внаслідок низької чутливості й малої точності. Наприклад, щоб виявити паличку туберкульозу в мокротинні, потрібно щоб її вміст сягав 100 000 в 1 мг. Ідентифікація збудника тільки на основі його морфологічних і тинкторіальних властивостей у рідких випадках є достатньою, тому що саме ці властивості, як правило, однакові у патогенних і споріднених з ними непатогенних мікроорганізмів.

Мікроскопічний метод діагностики, як правило, є лише орієнтовним. Основним він вважається при деяких протозойних інфекціях (малярія, амебіаз та ін.), важливим — при гострій формі гонореї.

Враховуючи переваги мікроскопічного методу, намагаються підвищити його чутливість за рахунок концентрації мікроорганізмів у досліджуваному матеріалі (центрифугування, флотація, використання попереднього короткочасного вирощування мікроорганізмів у живильних середовищах тощо), застосування люмінесцентної мікроскопії (об'єкти, які світяться, на темному фоні помітніші, ніж при звичайному забарвленні). Точність діагностики підвищують за рахунок комбінування мікроскопії з серологічними реакціями для виявлення та ідентифікації мікроорганізмів за їхньою антигенною структурою — застосування реакції імуофлюоресценції.

**Бактеріологічний метод діагностики** — це діагностика захворювання шляхом виділення та ідентифікації збудника в чистій культурі. Цей метод є основним у мікробіологічній діагностиці. Він дає можливість встановити ранній діагноз, чутливий, точний. Завдяки тому, що виділяється чиста культура збудника, метод дає можливість керувати ходом лікування: після виділення збудника і визначення його чутливості до антимікробних засобів коригувати призначення та обирати оптимальну комбінацію лікарських препаратів, використовувати чисту культуру збудника для виготовлення автовакцини при лікуванні хронічних процесів. Завдяки високій чутливості методу результати бактеріологічного дослідження є основою для розв'язання питань реабілітації хворого: тільки після негативних результатів посіву калу хворого на черевний тиф можна виписати із стаціонару, вирішується питання про дозвіл стати до роботи особам, які працюють на харчових підприємствах.

При вивченні загальної мікробіології студенти знайомляться із загальними схемами виділення чистих культур мікроорганізмів

та їхньою ідентифікацією за комплексом властивостей. При розгляді питань спеціальної медичної мікробіології необхідно пам'ятати ці схеми, але розуміти, що в знайомому вам вигляді вони практично не застосовуються. Щодо діагностики конкретного захворювання ці схеми змінюються, й такі зміни необхідно взяти до уваги, найпростіше запам'ятовувати, спираючись на особливості захворювання і властивості збудника. Наприклад, майже ніколи не робиться посів досліджуваного матеріалу на м'ясопептонний агар. Для цього використовують диференціально-діагностичні, елективні або спеціальні середовища, інколи матеріал засівають на збагачені рідкі середовища. Вибір підозрілої колонії рідко ґрунтується тільки на морфології, мікроскопічному складі колоній, часто доводиться враховувати характер росту на диференціально-діагностичних середовищах, ставити реакцію аглютинації з матеріалом із колонії та ін. Такі особливості застосування бактеріологічного методу діагностики будуть для студентів розпізнавальними ознаками, що сприяють кращому засвоєнню матеріалу не тільки щодо методів діагностики, але й біологічних властивостей збудника і характеристики захворювання.

**Біологічний метод діагностики (біопроба)** — діагностика захворювання шляхом виявлення збудника або його токсину при введенні досліджуваного матеріалу лабораторним тваринам з наступною діагностикою інфекції, що розвивається, біологічної нейтралізації для ідентифікації виду й серовару збудника та його токсину.

Цей метод діагностики нині застосовують рідко. Він має певні обмеження, пов'язані з тим, що далеко не всі збудники хвороб людини патогенні для тварин, а визначення в організмі людини бактеріальних токсинів таким методом обмежується необхідністю високого вмісту токсину. Як правило, біопробу використовують при діагностиці чуми, туляремії, ботулізму, вона є методом, який доповнює пряме виявлення збудника в організмі людини.

Використання бактеріологічного методу діагностики дозволяє отримати результат, як правило, протягом 2–3, інколи 4–6 діб, залежно від швидкості росту бактерій, обраної схеми виділення культури й складності методів ідентифікації. Біологічний метод діагностики дає, як правило, результат протягом однієї доби або пізніше. Мікроскопічний метод — метод експресної діагностики.

Названі методи, засновані на прямому визначенні наявності

збудника в організмі, забезпечують **ранню діагностику** інфекційного захворювання в перші дні хвороби. Необхідною умовою для ефективності цих методів є наявність збудника в досліджуваному матеріалі. Якщо збудник, навіть перебуваючи в організмі, не потрапляє у взятий для дослідження матеріал від хворого, діагностика вказаними методами неможлива. Крім того, аж ніяк не завжди патогенний мікроб, наявний в організмі хворого, є збудником захворювання, що діагностується. Людина може бути здоровим мікробоносієм одного збудника, а захворювання у неї спричинене іншим збудником. Особливо складно вирішується питання про визначення виявленого в організмі мікроорганізму у випадках захворювань, спричинених умовно-патогенними і тими, що вважаються непатогенними, мікроорганізмами. Це буде обговорюватися при розгляді питань клінічної мікробіології. Зазначимо, що одним із доказів етіологічної ролі мікроорганізму є характер відповідної реакції імунної системи організму на антигени цього мікробу.

В комплексній діагностиці інфекційних захворювань важливу роль відіграють методи непрямого визначення наявності збудника в організмі, що ґрунтуються на виявленні специфічних змін в організмі, спричинених збудником. Це — серологічна й алергічна діагностика.

**Серологічний метод діагностики** — діагностика захворювання шляхом виявлення в сироватці хворого антитіл до збудника.

Серологічна діагностика — це самостійний метод діагностики, тоді як серологічне дослідження використовують для серологічної ідентифікації виділеної чистої культури та експресивної ідентифікації мікроорганізму в навколишньому середовищі і в організмі. Серологічний діагноз складається із взяття крові, отримання з неї сироватки і визначення в ній титрів антитіл до антигенів можливого збудника за допомогою відомих антигенів — діагностикумів.

Критерії серологічного діагнозу:

1. Виявлення антитіл до збудника в **діагностичному титрі**.

2. Виявлення **діагностичного приросту** титру антитіл.

3. Виявлення антитіл до збудника, які належать до **класу IgM**.

Нагадаємо, що **діагностичний титр** — це титр антитіл до мікроорганізму, який зустрічається лише у хворих.

Серологічна діагностика дозволяє встановити мікробіологічний діагноз інфекційного захворювання без безпосереднього виявлення збудника, коли це складно або неможливо зробити в умовах лабораторного забезпечення, економічно не вигідно або

на пізніх етапах захворювання, коли збудник в організмі хворого наявний у малій кількості, знаходиться в прихованому стані, не виділяється з організму. Крім того, серологічна діагностика може використовуватись для ретроспективної діагностики, коли діагноз ставиться після перенесеного захворювання і звільнення організму від збудника.

**Алергічний метод діагностики** — діагностика хвороби шляхом виявлення інфекційної алергії до збудника. Цей метод полягає в проведенні внутрішніх шкірних проб або пробіркових реакцій для виявлення стану сенсibiliзації до антигенів збудника за допомогою діагностичних мікробних алергенів.

Алергічна діагностика найчастіше відіграє лише роль додаткового методу, тому що не є достатньо специфічною. Найбільше значення має алергічна діагностика при масовому обстеженні населення (реакція Манту при туберкульозі, проба Бюрне при бруцельозі, проба з токсоплазміном при токсоплазмозі). Крім того, алергодіагностика важлива при інфекційно-алергічних захворюваннях, спричинених умовно-патогенною мікрофлорою, коли вирішується питання про призначення гіпосенсибілізуючої імунотерапії.

При вивченні спеціальної мікробіології необхідно звертати увагу на імунну відповідь організму, щоб зрозуміти можливість застосування серологічного та алергічного методів діагностики й правильно оцінити результати їх використання.

**Експрес-діагностика** — діагностика захворювання за короткий час, протягом перших годин після взяття досліджуваного матеріалу.

Для експресної діагностики застосовують мікроскопічний метод діагностики і серологічні методи індикації мікробних антигенів в організмі. Серед серологічних методів найчастіше використовують реакцію імунофлюоресценції, реакцію преципітації, РЗНГА. Серологічні реакції широко використовуються сьогодні також для експрес-діагностики інфекційних захворювань шляхом виявлення в організмі антигенів збудника. Найчастіше при бактеріальних інфекціях застосовують РІФ та РП. Імуноферментний та радіоімунний аналіз, РЗНГА та РЗК при бактеріальних інфекціях поки що використовують рідше, ніж при вірусних.

Необхідно підкреслити, що жоден із методів мікробіологічної діагностики не дає стопроцентного результату. Успіх діагностики залежить від комплексного дослідження із застосуванням якомога більшої кількості методів і способів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

---

1. *Авакян А. А., Быковский А. Ф.* Атлас анатомии и онтогенеза вирусов человека и животных. — М.: Медицина, 1970. — 272 с.
2. *Адо А. Д.* Общая аллергология. — М.: Медицина, 1978. — 464 с.
3. *Антитела: Методы.* — Кн. 1: Пер. с англ. / Под ред. Д. Кэтти. — М.: Мир, 1991. — 288 с.
4. *Вершигора А. Е.* Общая иммунология. — К.: Вища шк., 1990. — 736 с.
5. *Микробиология / А. А. Воробьев, А. С. Быков, Е. П. Пашков, А. М. Рыбакова.* — М.: Медицина, 1998. — 336 с.
6. *До історії розвитку мікробіології в Україні / Під ред. В. П. Широбокова.* — К.: Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. — 200 с.
7. *Иммунология / Под ред. У. Пола: Пер. с англ.* — В 2-х т. — Т. 2. — М.: Мир, 1988. — 389 с.
8. *Иммунология инфекционного процесса: Рук-во для врачей / Под ред. В. И. Покровского, С. П. Гордиенко, В. И. Литвинова.* — М.: Медицина, 1994. — 308 с.
9. *Коротяев А. И., Бабичев С. А.* Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник. — СПб.: Спец. литература, 1998. — 592 с.
10. *Котлинский С. А., Симбирцев А. С., Воробьев А. А.* Эндогенные иммуномодуляторы. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 256 с.
11. *Кохан І.* Імунологія: Підручник. — К.: Торонто: Кобза, 1994. — 442 с.
12. *Кресюн В. И., Бажора Ю. И., Рыбалова С. С.* Клинические аспекты иммунофармакологии. — Одесса, 1993. — 208 с.
13. *Медицинская микробиология / Под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева.* — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 1200 с.
14. *Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Под ред. Л. Б. Борисова, А. М. Смирнова.* — М.: Медицина, 1994. — 528 с.
15. *Месрбяну Л., Пэунеску Э.* Физиология бактерий. — Бухарест: Меридиане, 1963. — 808 с.

16. *Общая микробиология* / Под ред. А. Е. Вершигоры. — К.: Вища шк., 1988. — 343 с.
17. *Пальцев М. А., Иванов А. А. Межклеточные взаимодействия.* — М.: Медицина, 1995. — 264 с.
18. *Петров Р. В. Иммунология.* — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
19. *Плейфэр Дж. Наглядная иммунология: Пер. с англ.* — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 96 с.
20. *Прикладная иммунология* / Под ред. А. А. Сохина и Е. Ф. Чернушенко. — К.: Здоров'я, 1984. — 320 с.
21. *П'яткин К. Д., Кривошеїн Ю. С. Мікробіологія.* — К.: Вища шк., 1992. — 432 с.
22. *Пяткин К. Д., Кривошеин Ю. С. Микробиология.* — К.: Вища шк., 1981. — 512 с.
23. *Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ.* — М.: Мир, 1991. — 328 с.
24. *Ситник І. О., Климнюк С. І., Творко М. С. Мікробіологія, вірусологія, імунологія: Підручник.* — Тернопіль: Укрмедкнига, 1998. — 392 с.
25. *Тимаков В. Д., Левашев В. С., Борисов Л. Б. Микробиология.* — М.: Медицина, 1983. — 312 с.
26. *Уилсон Д. Тело и антитело: Пер. с англ.* — М.: Мир, 1974. — 312 с.
27. *Шлегель Г. Общая микробиология: Пер. с нем.* — М.: Мир, 1987. — 567 с.
28. *Ananthanarayan R., Jayaram Paniker C. K. Textbook of Microbiology. Fifth Edition.* — Orient Longman, 1997. — 612 p.
29. *Medical Microbiology* / Edited by D. Greenwood, R. C. B. Slack, J. F. Peutherer. — ELBS with Churchill Livingstone, 1995. — 827 p.
30. *Medical Microbiology* / P. R. Murray, K. S. Rosenthal, G. S. Kobayashi, M. A. Pfaller. — Mosby, 1997. — 720 p.
31. *Pelczar M., Chan E. C. S., Krieg N. R. Microbiology. Concepts and applications.* — McGRAW-HILL, INC., 1993. — 896 p.
32. *Mechanisms of microbial disease* / Edited by Schaechter M., Medoff G., Schlessinger D. — Williams & Wilkins, 1993. — 860 p.
33. *Topley & Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity, 8-th edition, 1990* / Vol. 1. General Bacteriology and Immunity. — 468 p. — Vol. 4. Virology. — 719 p.

# ЗМІСТ

---

<b>ПЕРЕДМОВА</b> .....	7
<i>Лекція I. ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ МІКРОБІОЛОГІЇ, ВІРУСОЛОГІЇ ТА ІМУНОЛОГІЇ. ІСТОРИЧНИЙ НАРИС РОЗВИТКУ МІКРОБІОЛОГІЇ</i> .....	8
Вступ .....	8
Історичний огляд розвитку медичної мікробіології .....	12
Розвиток мікробіології, вірусології та імунології в Україні....	21
<i>Лекція II. ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ. МОРФОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ</i> .....	33
Основні принципи класифікації мікроорганізмів .....	33
Морфологія бактерій .....	39
Ультраструктура бактерій .....	41
Тинкторіальні властивості бактерій .....	58
<i>Лекція III. ФІЗІОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ</i> .....	62
Поняття про фізіологію мікроорганізмів .....	62
Живлення бактерій .....	63
Дихання бактерій .....	64
Ферменти бактерій .....	67
Культивування бактерій .....	68
Ріст і розмноження бактерій .....	71
Культуральні властивості бактерій .....	74
Продукти життєдіяльності бактерій .....	75
Роль мікроорганізмів у кругообігу речовин у природі .....	76
Некультивовані форми бактерій .....	78
<i>Лекція IV. ГЕНЕТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ</i> .....	79
Розвиток вчення про генетику мікроорганізмів .....	79
Класифікація форм мінливості мікроорганізмів .....	80
Основні поняття генетики мікроорганізмів .....	83
Організація генетичного матеріалу бактерій .....	87
Мутаційна й адаптивна форми мінливості мікроорганізмів .....	89
Комбінативна форма мінливості .....	92
Практичне значення генетики мікроорганізмів і гена інженерія в медичній мікробіології .....	93



<i>Лекція V. УЧЕННЯ ПРО ІНФЕКЦІЮ</i> .....	96
Визначення предмету вчення про інфекцію .....	97
Поняття про збудник інфекційного захворювання .....	100
Патогенність, вірулентність .....	101
Фактори вірулентності .....	102
Динаміка інфекційного процесу .....	106
Форми інфекції. Їхня характеристика .....	107
Еволюція мікробного паразитизму. Походження патогенних мікроорганізмів .....	112
 <i>Лекція VI. ВИДИ ТА ФОРМИ ІМУНІТЕТУ. ІМУННА СИСТЕМА ОРГАНІЗМУ. ФАКТОРИ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ ТА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ</i> ....	114
Визначення основних понять імунології .....	115
Історичний нарис розвитку імунології .....	117
Імунна система організму .....	119
Види імунітету .....	121
Поняття про клітинні, гуморальні та функціональні механізми захисту як єдину систему несприйнятливості .....	123
Неспецифічні фактори захисту та імунна реактивність .....	129
 <i>Лекція VII. АНТИГЕНИ. АНТИТІЛА</i> .....	133
Антигени. Гаптени .....	133
Умови антигенності .....	134
Властивості антигенів .....	135
Антигени мікробних клітин .....	137
Антигени тваринних тканин .....	138
Структура антитіл. Класи імуноглобулінів .....	139
Природні антитіла .....	143
 <i>Лекція VIII. БІОЛОГІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ</i> .....	145
Феноменологія імунної відповіді .....	145
Регуляція імунної відповіді .....	149
Ідіотип-антиідіотипові взаємодії .....	150
Клітинні основи імунної відповіді .....	152
Клітинний імунітет .....	159
Цитокіни .....	161
Субпопуляції Т- і В-клітин .....	167
Натуральні кілери .....	170
 <i>Лекція IX. ТЕОРІЇ ІМУНОГЕНЕЗУ. РЕАКЦІЇ «АНТИГЕН – АНТИТІЛО»</i> .....	172
Варіанти клітинних взаємодій в імуногенезі .....	172
Перші теорії імуногенезу .....	173
Інструктивні і селективні теорії .....	173

Клонально-селекційна теорія Бернета .....	174
Теорія П. Ф. Здродовського .....	176
Взаємодія імунної, ендокринної та нервової систем .....	176
Загальна характеристика реакцій антиген – антитіло .....	178
Серологічні реакції .....	179
Застосування серологічних реакцій у діагностиці .....	191
<b>Лекція X. АЛЕРГІЯ .....</b>	<b>194</b>
Загальна характеристика алергії та її значення в патології людини .....	194
Визначення понять. Короткий історичний нарис про алергію .....	195
Класифікація алергічних реакцій за Кумбсом і Джелом .....	196
Класифікація алергічних реакцій негайного й уповільненого типів .....	196
Характеристика алергічних реакцій I–III типів .....	199
Алергічні реакції IV типу .....	207
Інфекційна алергія .....	209
Роль алергії в імунитеті .....	210
<b>Лекція XI. ІМУНОТЕРАПІЯ ТА ІМУНОПРОФІЛАКТИКА .....</b>	<b>211</b>
Задачі прикладної імунології .....	211
Вакцини .....	212
Нові підходи до створення вакцин .....	215
Вакцинопрофілактика і вакциноterapia .....	219
Сироваткові препарати .....	221
Серотерапія та серопротекція .....	222
Діагностичні імунопрепарати .....	222
Моноклональні антитіла .....	224
<b>Лекція XII. ПРЕДМЕТ І ЗАВДАННЯ МЕДИЧНОЇ ВІРУСОЛОГІЇ.     ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСІВ.....</b>	<b>227</b>
Вступ .....	227
Історичний нарис розвитку вірусології .....	228
Склад і ультраструктура вірусів .....	229
Репродукція вірусів .....	236
Кардинальні особливості вірусів .....	243
Принципи культивування вірусів .....	244
Принципи класифікації вірусів .....	245
Природа і походження вірусів .....	247
<b>Лекція XIII. ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЙ ТА ІМУНІТЕТУ     ПРИ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ .....</b>	<b>250</b>
Інфекційні властивості вірусів .....	250
Особливості вірусних інфекцій .....	251
Повільні вірусні інфекції .....	256

Імунітет при вірусних інфекціях .....	259
Імунопрофілактика вірусних захворювань .....	267
Хіміопрофілактика та хіміотерапія вірусних захворювань ..	269
<i>Лекція XIV. ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ, ВІРУСОЛОГІЯ ТА ІМУНОЛОГІЯ ЯК ОСНОВА ДЛЯ ВИВЧЕННЯ СПЕЦІАЛЬНОЇ МЕДИЧНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ .....</i>	<i>274</i>
Вступ до спеціальної медичної мікробіології .....	274
Принципи самостійного вивчення спеціальної медичної мікробіології .....	276
Вивчення питань патогенезу інфекційних захворювань .....	279
Принципи терапії інфекційних захворювань .....	281
Принципи профілактики інфекційних захворювань .....	282
Діагностика інфекційних захворювань .....	284
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ .....</b>	<b>292</b>

# ***Бібліотека студента-медика***

Провідний редактор серії  
***В. М. Попов***

Художнє оформлення серії  
***О. А. Шамиуріна***

Навчальне видання

**П. З. Протченко**

## **ЗАГАЛЬНА МІКРОБІОЛОГІЯ, ВІРУСОЛОГІЯ ТА ІМУНОЛОГІЯ**

Навчальний посібник

Провідний редактор ***В. М. Попов***  
Редактор ***Т. М. Ананьєва***  
Художній редактор ***О. А. Шамиуріна***  
Технічний редактор ***А. А. Шипіцин***  
Коректор ***О. М. Фащевська***

Підп. до друку 28.01.2002. Формат 60x84/16.  
Папір офсетний. Гарн. Таймс. Друк різнографічний. Ум. друк. арк. 17,67.  
Обл.-вид. арк. 22,0. Тираж 1000. Зам. 325.

Одеський державний медичний університет.  
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.