

I. Общая микробиология (1 семестр)

Введение

Микробиология как фундаментальная наука, изучающая закономерности жизнедеятельности микроорганизмов. Значение медицинской микробиологии в практической деятельности врача, ее связь с другими биологическими и медицинскими дисциплинами. Задачи медицинской микробиологии в изучении возбудителей инфекционных заболеваний, патогенеза вызываемых ими болезней, методов их лабораторной диагностики, специфической профилактики и терапии.

История микробиологии Основные этапы развития микробиологии

Зарождение микробиологии. А. Ван Левенгук. Формирование представлений о микробной природе инфекционных заболеваний - Гиппократ, Авиценна, Дж. Фракасторо, Д.С. Самойлович. Пастеровский период в развитии микробиологии. Значение работ Л. Пастера и его школы в развитии микробиологии. Вклад Р. Коха и его школы в развитие общей и медицинской микробиологии. Открытие возбудителей инфекционных заболеваний человека. История развития химиотерапии (П. Эрлих, А. Флеминг, З.Ваксман и др.).

Вирусология как самостоятельная наука. Д. И. Ивановский - основоположник вирусологии. Становление вирусологии как самостоятельной науки. Открытие вирусов, поражающих животных и человека, бактерии (бактериофагов) и вызывающих опухоли у животных (онкогенные вирусы).

Иммунология как самостоятельная наука. Вклад Л. Пастера, И.И. Мечникова, П. Эрлиха, Э. Беринга, Э. Ру и др. в развитие инфекционной иммунологии.

Прогресс медицинской микробиологии, вирусологии, инфекционной иммунологии, вакцинологии и химиотерапии в XX веке и перспективы их развития в XXI веке.

Систематика и номенклатура прокариот

Основные принципы систематики прокариот. Биогенетическая и нумерическая классификации. Определитель прокариот по Берги (Bergey). Таксономические категории: семейство, род, вид, биовар, серовар, фаговар, морфовар. Популяция, штамм, культура, клон. Бинарная номенклатура бактерий.

Морфология и ультраструктура бактерий. Бактерии, их основные морфологические формы, размеры, расположение. Структура бактериальной клетки

Нуклеоид бактерий, функции и методы его выявления. *Цитоплазма*. *Рибосомы*: величина, строение, функции. Цитоплазматические включения, их химическая природа; *зерна волютина*, значение, методы окраски. Строение *цитоплазматической мембраны* и *мезосом*, их роль в жизнедеятельности бактерий. *Клеточная стенка*, ее строение у грамположительных и грамотрицательных бактерий, функции. Протопласты, сферопласты и L-формы бактерий, их свойства. *Капсула*, условия образования, химическая природа, значение, методы выявления. *Жгутики*, типы расположения, ультраструктура, значение, способы выявления. *Ворсинки* (фимбрии, пили), подразделение, строение, значение. *Споры* (эндоспоры), их расположение, строение, причины устойчивости спор к воздействиям внешней среды, условия образования, значение, методы выявления спор.

Морфология и ультраструктура отдельных групп прокариот и микроскопических грибов

Актиномицеты. Таксономическое положение. Особенности морфологии чистой культуры Друза в тканях, структура. Методы изучения в световом микроскопе. Роль в инфекционной патологии человека.

Спирохеты. Таксономическое положение. Биологические свойства. Ультраструктура (цитоплазматический цилиндр, двигательный аппарат, клеточная стенка). Морфологические отличия спирохет рода *Borrelia*,

Treponema, Leptospira. Методы изучения спирохет в живом состоянии. Методы окраски спирохет. Роль спирохет рода *Borrelia*, *Treponema* в инфекционной патологии человека.

Риккетсии. Таксономическое положение. Биологические свойства. Морфологические типы риккетсий. Методы окраски (методы Здродовского, Романовского-Гимзы). Obligатный внутриклеточный паразитизм. Методы культивирования. Роль в инфекционной патологии человека.

Хламидии. Таксономическое положение. Ультраструктура элементарных и ретикулярных телец. Методы изучения. Роль в инфекционной патологии человека.

Микоплазмы. Таксономическое положение. Особенности морфологии (полиморфизм), биологические свойства. Методы изучения (фазово-контрастная микроскопия). Роль в инфекционной патологии человека.

Микроскопические грибы. Морфология. Основные отличия в организации клетки эукариотов и прокариотов. Морфологические особенности плесневых грибов родов *Mucor*, *Penicillium*, *Aspergillus* и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Методы изучения грибов в световом микроскопе. Роль микроскопических грибов в инфекционной патологии человека.

Микроскопическое изучение живых (нативных) и окрашенных микробов

Метод микроскопии с иммерсионной системой, его техника и значение. Метод фазово-контрастной микроскопии, техника и значение. Метод темнопольной микроскопии, отличие «темного» поля от «затемненного». Методика исследования микроорганизмов в живом состоянии.

Основные краски и красящие растворы, применяемые в микробиологии. Простые методы окраски. Сложные методы окраски. Протравы и дифференцирующие вещества. Подразделение сложных методов окраски. Дифференциальные методы окраски по Граму и Цилю-Нильсену, их сущность и значение. Методы Романовского-Гимзы, Бурри-Гинса, Ожешко (Ауески), Нейссера, сущность, применение.

Физиология микроорганизмов. Химический состав. Факторы внешней среды, влияющие на микробные клетки

Химический состав бактериальной клетки. Роль воды, минеральных солей, белков, нуклеиновых кислот, липидов, углеводов в жизнедеятельности бактерий.

Понятие о метаболизме. Подразделение микробов по типу питания в зависимости от источника энергии, углерода и доноров электронов. Способы поступления растворенных питательных веществ в бактериальную клетку. Конструктивный метаболизм. Фазы развития микробной популяции в жидкой питательной среде в стандартных условиях.

Принципы культивирования микроорганизмов. Вещества и условия, необходимые для роста и размножения микробной популяции: оптимальный состав питательных веществ, температурный режим, концентрация водородных ионов (рН), окислительно-восстановительный потенциал, абсолютная стерильность. Факторы роста, их химическая природа.

Культивирование облигатных анаэробов. Способы создания бескислородных условий. Применяемая аппаратура для культивирования облигатных анаэробов.

Особенности культивирования микоплазм и облигатных внутриклеточных паразитов – риккетсий и хламидий.

Питательные среды, их классификация по консистенции, происхождению, целевому назначению. Основные и специальные питательные среды. Среда с повышенной питательной ценностью, элективные, синтетические, применение. Дифференциально-диагностические среды, принцип действия, применение.

Методы выделения чистых культур бактерий, их подразделение на методы, основанные на принципе механического разобщения микроорганизмов в питательной среде и методы, основанные на использовании биологических особенностей микроорганизмов.

Метод выделения чистых культур по Дригальскому, его этапы. Методы выделения чистых культур облигатных анаэробов, этапы.

Ферменты бактерий, их классификация по механизму действия, характеру субстратов и условиям синтеза. Методы дифференциации бактерий по их биохимической активности. Дифференциально-диагностические тест-системы: API-20, Энтеро-тест и др.

Энергетический метаболизм микроорганизмов. Основные типы биологического окисления субстрата. Типы дыхания микробов: аэробное и анаэробное. Получение энергии путем субстратного фосфорилирования. Брожение, его сущность. Типы брожения: спиртовое, молочнокислое, муравьинокислое, маслянокислое, пропионовокислое. Особенности организации дыхательной цепи аэробов, факультативных анаэробов и облигатных анаэробов.

Действие физических и химических факторов внешней среды на микроорганизмы, механизмы их повреждающего действия. Стерилизация и дезинфекция. Основные методы стерилизации и их характеристика, применяемая аппаратура.

Антибиотики

Определение. История открытия антибиотиков, А.Флеминг, З.Ваксман. Классификация антибиотиков по происхождению, спектру и типу антимикробного действия (бактериостатическое и бактерицидное). Представление о молекулярном механизме действия β -лактамных антибиотиков, аминогликозидов, тетрациклинов, левомицетина (хлорамфеникола), макролидов, хинолонов, полиеновых соединений. Генетические и биохимические механизмы лекарственной устойчивости бактерий, типы устойчивости, пути ее преодоления.

Методы определения чувствительности микробов к антибиотикам *in vitro*: метод бумажных дисков (диффузия в агаре), метод серийных разведений и метод *in vivo* (на животных гнотобионтах).

Побочное действие антибиотиков на макроорганизм: токсическое действие, дисбактериоз, аллергическое, иммунодепрессивное действие.

Бактериофаги

История открытия. Природа и свойства фагов. Особенности химического состава. Основные морфологические группы фагов. Анатомическое строение Т-четного фага. Вирулентные фаги, стадии взаимодействия с бактериальной клеткой. Умеренные фаги, особенности их взаимодействия с бактериальной клеткой, профаг, явление лизогении, фаговая конверсия. Метод определения титра фага по Грациа. Практическое применение бактериофагов в диагностике: эпидемиологическое маркирование – определение фаговара. Применение бактериофагов в профилактике и терапии инфекционных заболеваний.

Генетика бактерий

Организация генетического аппарата бактерий. Генотип и фенотип бактерий. Модификации у бактерий. *Бактериальная хромосома*, строение, размеры, функции.

Внехромосомные факторы наследственности. *Плазмиды*, их природа и свойства. Подразделение: конъюгативные и неконъюгативные, совместимые и несовместимые, однокопийные и мультикопийные. Виды плазмид (K, R, Co1, Ent, H1y и др.), их роль в детерминировании патогенных признаков и лекарственной устойчивости бактерий. *Транспозоны. Is-последовательности, умеренные и дефектные фаги*, их природа, функции, значение для бактериальных клеток.

Мутации у бактерий. Характеристика типов мутаций: спонтанные и индуцированные, протяженные и точковые, прямые и обратные, супрессорные мутации. Морфологические, культуральные и биохимические мутанты. Мутагены, их природа, молекулярные механизмы действия. Значение мутаций. Репаративные системы у бактерий, их роль в сохранении стабильности генома.

Генетические рекомбинации у бактерий. Отличие от генетических рекомбинаций у эукариот. Типы генетических рекомбинаций: гомологичная, сайт-специфическая, незаконная.

Трансформация. Сущность. Природа трансформирующего агента. Состояние компетентности реципиентных клеток. Стадии трансформации. Значение трансформации. *Трансдукция.* Сущность. Типы трансдукции: неспецифическая, специфическая, abortивная. Стадии трансдукции. Значение трансдукции. *Конъюгация у бактерий.* Сущность. Донорные и реципиентные клетки, их отличия. Половой фактор F, его свойства. Типы штаммов-доноров: F⁺, Hfr, F', их особенности, результаты скрещивания. Этапы процесса конъюгации. Значение.

Основы генной инженерии. Цели и задачи. Этапы генно-инженерной технологии: принципы получения рекомбинантных ДНК. Рестриктазы, лигазы, полимеразы и их применение, создания векторов (плазмид, ДНК-фагов, вирусов, космид). Введение рекомбинантных ДНК в клетку; экспрессия и секреция. Препараты, получаемые генно-инженерным способом (вакцины, антигены, диагностикумы, гормоны, интерфероны, иммуномодуляторы и др.) их практическое использование.

Перспективы развития биотехнологии и генной инженерии в XXI веке.

Молекулярно-генетические методы исследования. Молекулярная гибридизация (метод молекулярных зондов). Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Сущность. Практическое применение.

Микроэкология тела человека

Микрофлора организма человека. Постоянная и случайная микрофлора. Микробные биоценозы. Микрофлора отдельных экологических ниш: кожи, ротовой полости, зева, дыхательных путей, влагалища, желудочно-кишечного тракта. Микрофлора толстого кишечника как главного резервуара микробной флоры макроорганизма, состав и краткая характеристика.

Роль нормальной микрофлоры для организма человека: морфокинетическая, детоксикационная, иммуногенная, метаболическая, регуляторная, антиинфекционная. Роль в развитии эндогенных инфекций.

Для педфака: Динамика формирования микрофлоры кишечника у новорожденных детей и детей грудного возраста. Влияние механизма родов (естественные или кесарево сечение), состава микрофлоры родовых путей матери, грудного или искусственного вскармливания на динамику колонизации организма и состав микрофлоры ребенка первого года жизни.

Дисбактериоз. Определение. Факторы, оказывающие влияние на количественный и видовой состав микрофлоры организма человека. Степени дисбактериоза. Методы изучения. Принципы профилактики и лечения дисбактериоза. Биотерапевтические препараты, пробиотики, пребиотики, синбиотики, их характеристика.

Гнотобиология как наука. Определение. Применение гнотобиологических методов в микробиологии для подбора индивидуальных схем антимикробной терапии. Гнотобиологические технологии в клинике.

Учение об инфекции

Определение понятия "инфекция", "инфекционный процесс", "инфекционная болезнь" (взаимодействие «паразит-хозяин»). Условия, необходимые для развития инфекционного процесса. Стадии (фазы) инфекционного процесса (адсорбция и адгезия, колонизация, инвазия, продукция токсических субстанций). Инфекционная болезнь и условия ее возникновения.

Формы взаимодействия микро- и макроорганизмов: мутуализм, комменсализм, паразитизм. Паразитизм: факультативный, облигатный, внеклеточный и внутриклеточный паразитизм. Особенности паразитизма бактерий, хламидий, риккетсий, микоплазм, вирусов и грибов.

Роль микроорганизмов в инфекционном процессе. Патогенность микроорганизмов, определение. Облигатно-патогенные, условно-патогенные, непатогенные микроорганизмы.

Основные факторы патогенности - *факторы адгезии и колонизации, инвазии, антифагоцитарные и токсические продукты. Белковые токсины (экзотоксины), их отличия от эндотоксинов; классификации по степени их связи с микробной клеткой; по строению; по механизму их действия (мембранотоксины, цитотоксины, токсины - функциональные блокаторы, токсины - эксфолиатины); в зависимости от поражаемых мишеней (энтеротоксины, нейротоксины, дермонекротоксины, гемолизины, лейкоцидины, суперантигены); основные свойства и механизмы действия. Эндотоксины бактерий, химический состав и свойства.*

Вирулентность микроорганизмов, определение. Единицы определения вирулентности (Dcl, Dlm, DI₅₀ и др.).

Генетические основы патогенности бактерий. Способы ослабления вирулентности бактерий. Практическое значение получения аттенуированных (ослабленных) штаммов бактерий.

Понятие о патогенезе инфекционных болезней. Формы инфекции. Источники инфекции. Понятие об антропонозных, зоонозных и сапронозных инфекциях. Входные ворота инфекций. Механизмы передачи инфекции: воздушно-капельный и воздушно-пылевой, контактно-бытовой, половой, фекально-оральный, трансмиссивный, ятрогенный. Пути распространения микробов в организме (местная, очаговая, генерализованная, антигенемия, бактериемия, вирусемия, токсемия, септицемия, септикопиемия).

Динамика развития инфекционной болезни, периоды (инкубационный, продромальный, разгар, реконвалесценция).

Формы инфекции: экзогенная и эндогенная; моноинфекция и смешанная (микст-инфекция); острая и хроническая, персистирующая, медленная инфекции; типичная и атипичная; манифестная и бессимптомная; рецидив, реинфекция, суперинфекция, вторичная инфекция; микробоносительство.

Врожденный иммунитет. (Неспецифическая резистентность макроорганизма)

Защитные функции кожи, слизистых оболочек, лимфатических узлов. Барьерная функция, рН среды, бактерицидность секретов.

Гуморальные факторы врожденного иммунитета: лизоцим, система комплемента, b-лизины, лейкины, нормальные антитела, противовирусные ингибиторы. Механизмы их защитного действия.

Система комплемента. Классический и альтернативный пути активации комплемента. Биологическая функция комплемента.

Интерфероны, их классификация, биологические свойства. Индукторы интерферонов. Механизм образования и противовирусное действие интерферонов. Принципы получения и практическое применение интерферонов.

Клеточные факторы врожденного иммунитета: фагоцитирующие клетки, нормальные (естественные) киллеры, нормальная микрофлора организма.

Фагоцитоз. Роль И.И.Мечникова в развитии учения о фагоцитозе. Виды и свойства фагоцитирующих клеток (нейтрофилы и макрофаги), их особенности. Стадии фагоцитарного процесса, их характеристика. Фагоцитарный показатель (фагоцитарный индекс) и фагоцитарное число. Факторы, стимулирующие и угнетающие фагоцитоз. Завершенный и незавершенный фагоцитоз. Значение фагоцитоза в защите организма от микробов.

Естественные киллеры и их роль в защите организма.

Инфекционный иммунитет

Определение понятия «иммунитет». Классификация различных форм иммунитета по происхождению (врожденный и приобретенный, активный и пассивный, естественный и искусственный), формам и проявлению: антибактериальный, антитоксический, антивирусный, стерильный и нестерильный, гуморальный и клеточный, местный и общий.

Иммунная система организма. Центральные органы иммунной системы: костный мозг, вилочковая железа. Периферические органы иммунной системы: селезенка, лимфатические узлы, фолликулы.

Основные клетки иммунной системы. Т-лимфоциты, субпопуляции Т-клеток (Т-хелперы, Т-эффекторы), продукты и функции. В-лимфоциты, субпопуляция В-клеток, продукты и функции В-лимфоцитов. Нулевые клетки, К-клетки и нормальные (естественные) киллеры, функции.

Взаимодействие (кооперация) между Т-, В-, А-клетками в процессе иммунного ответа. Принципы и механизмы управления иммунокомпетентными клетками. Распознавания антигена и индукция иммунного ответа. Роль иммуноцитоккинов.

Антигены. Определение. Понятие об антигенности, иммуногенности, специфичности. Антигенные детерминанты, их строение. Классификация антигенов. Полноценные антигены, гаптены, синтетические антигены, их свойства. Иммунохимическая специфичность антигенов, ее проявление: видовая, групповая, типовая, органная, гетероспецифичность.

Антигены бактериальной клетки: О-, Vi-, К-, Н- антигены, их локализация и химический состав. Протективные антигены. Антигенные свойства токсинов, анатоксинов, бактериальных адгезинов. Антигены вирусов. Антигенная мимикрия.

Антитела. Определение. Основные классы иммуноглобулинов, их структурные и функциональные особенности. Строение молекул иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA. Строение активного центра и валентность антител. Механизм взаимодействия антигена с антителом. Авидность и аффинность антител. Аутоантитела.

Защитная роль антител различных классов в формировании антибактериального и антитоксического иммунитета. Роль секреторных IgA в создании местного иммунитета. Кинетика синтеза антител различных

классов при первичном и вторичном иммунном ответах. Иммунологическая память, ее клеточные основы и роль в защите организма от инфекции. Использование феномена иммунологической памяти в диагностике и профилактике инфекционных болезней.

Аллергические реакции. Типы аллергических реакций (анафилактический, цитотоксический, иммунокомплексный, клеточный). Механизм развития. Проявление гуморальных аллергических реакций (типы 1-Ш): анафилактический шок, сывороточная болезнь и др. Диагностические тесты для выявления аллергии гуморального типа. Десенсибилизация.

Клеточная аллергическая реакция (IV тип) – гиперчувствительность замедленного типа. Инфекционная аллергия. Механизм развития. Кожно-аллергические пробы, их диагностическое значение.

Прикладная инфекционная иммунология

Общая характеристика реакций «антиген-антитело» (серологических реакций): специфичность, чувствительность, двухфазность, обратимость, оптимальные соотношения ингредиентов, качественный и количественный характер. Механизмы реакций. Практическое использование: идентификация антигена, диагностическое выявление антител.

Реакция агглютинации. Ингредиенты, механизм, методы постановки (на стекле и развернутая). Понятие о титре реакции. О- и Н-агглютинация. Практическое применение.

Групповая агглютинация. Метод адсорбции агглютининов по Каstellани, практическое применение.

Реакция непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА). Ее сущность, ингредиенты. Понятие о титре. Практическое применение.

Реакции, основанные на феномене агглютинации: Реакция нейтрализации антител (РНАТ), обратная непрямая гемагглютинация (РОНГА), реакция торможения гемагглютинации (РТГА), латекс-агглютинация, коагглютинация. Сущность. Применяемые реактивы, практическое применение.

Реакция преципитации. Ингредиенты, механизм, методы постановки: кольцепреципитация, реакция флоккуляции, преципитация в геле (метод двойной диффузии по Оухтерлони, иммуноэлектрофорез). Практическое применение.

Сходство и различия между реакциями агглютинации и преципитации.

Реакции иммунного лизиса (бактериолиз, гемолиз). Ингредиенты, механизм, методы постановки, практическое применение.

Реакция связывания комплемента (РСК). Системы, участвующие в реакции, ингредиенты каждой системы. Механизм реакции. Методика постановки: подготовительная работа по титрованию комплемента и др. ингредиентов реакции; постановка основного опыта. Понятие о титре. Практическое применение.

Реакция нейтрализации токсина антитоксином. Ингредиенты, механизм. Методы постановки (реакция флоккуляции, реакция нейтрализации в геле, РНАТ, РОНГА, реакция нейтрализации *in vivo*). Их целевое назначение.

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ). Ингредиенты, механизм прямой и непрямой РИФ. Значение для экспресс-диагностики инфекционных заболеваний.

Иммуноферментный анализ (ИФА). Ингредиенты, механизм ИФА: прямой, непрямой, конкурентный. Методы постановки. Значение для ускоренной диагностики инфекционных заболеваний.

Иммуноблотинг. Сущность. Практическое применение.

Диагностические биопрепараты для постановки серологических реакций. Диагностические сыворотки: агглютинирующие [неадсорбированные (видовые) и адсорбированные], преципитирующие, гемолитические, антитоксические, противовирусные, люминисцирующие, конъюгаты и др. Принципы получения, применение.

Моноклональные антитела (МКА). Гибридомы и их использование для получения МКА. Отличие моноклональных антител от адсорбированных диагностических сывороток. Применение.

Диагностикумы: микробные, эритроцитарные, латекс-диагностикумы. Состав, принципы получения. Применение.

Аллергены. Состав. Практическое применение для выявления инфекционной аллергии.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний

Вакцины. Разработка Л.Пастером метода получения живых вакцин. Характеристика современных вакцинных препаратов. Основные требования, предъявляемые к вакцинам. Живые вакцины: основные методы получения аттенуированных штаммов, характеристика живых вакцин. Инактивированные корпускулярные (цельноклеточные, цельновирионные) вакцины, принципы получения, характеристика. Субклеточные (субвирионные), молекулярные, рекомбинантные, синтетические вакцины, характеристика, принципы получения. Анатоксины, принципы получения. Комбинированные и ассоциированные вакцины. Адъюванты, их применение. Лечебные вакцины, аутовакцины, вакциноterapia Перспективы развития вакцинологии.

Лечебно-профилактические сыворотки и иммуноглобулины. Характеристика антитоксических, антивирусных и антибактериальных иммунных сывороток и иммуноглобулинов. Гомологичные и гетерологичные сыворотки и иммуноглобулины. Принципы получения, очистки, титрования, контроля сывороток и иммуноглобулинов. Сущность их защитного действия.

Осложнения, возникающие после введения вакцин, иммунных сывороток и иммуноглобулинов, способы их предупреждения.