

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки
з курсом мікробіології та вірусології

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

02 вересня 2024 року

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ
«МІКРОБІОЛОГІЯ З ОСНОВАМИ ІМУНОЛОГІЇ»

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Спеціалізація: 226.01 «Фармація»

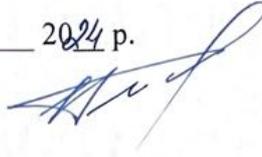
Освітньо-професійна програма: Фармація, промислова фармація

Затверджено:

Засіданням кафедри загальної та клінічної епідеміології та біобезпеки з курсом мікробіології та вірусології
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "26" 08 2024 р.

Завідувач кафедри



Микола ГОЛУБ'ЯТНИКОВ

Розробники:

завідувач кафедри, професор закладу вищої освіти, професор, д.мед.н. Микола ГОЛУБ'ЯТНИКОВ

завучка кафедри, доцентка закладу вищої освіти, доцентка, к.біол.н. Ганна ШЕВЧУК

професор закладу вищої освіти професор, д.мед.н. Олександр ГРУЗЕВСЬКИЙ

доцентка закладу вищої освіти, доцентка, к.мед.н. Ірина КОЛЬЦОВА

доцентка закладу вищої освіти, доцентка, к.мед.н. Маріанна КУРТОВА

старший викладач закладу вищої освіти Євген ТАРАСОВ

ЗМІСТ

Введення в мікробіологію. Морфологія та генетика бактерій.....	4
Фізіологія бактерій. Мікробіологічні основи дезінфекції	17
Основи генної інженерії й медичної біотехнології	24
Хіміотерапевтичні препарати. Антибіотики.....	29
Основи імунології.....	33
Біологія імунної відповіді.....	39
Імунопатологія.....	44
Загальна характеристика вірусів. Особливості вірусних інфекцій й противірусного імунітету	52
Оетровіруси. Онковіруси. Віруси гепатитів	58
Вірусологічні основи специфічної противірусної терапії	77
Вступ до спеціальної мікробіології. Патогенні коки	82
Патогенні клостридії, спірохети, коринебактерії.....	90
Кишкова група бактерій.....	104
Рикетсії, хламідії та мікоплазми	114
Мікробіота лікарської сировини і готових лікарських засобів. Фітопатогенні мікроорганізми	128

ЛЕКЦІЯ «ВВЕДЕННЯ В МІКРОБІОЛОГІЮ. МОРФОЛОГІЯ ТА ГЕНЕТИКА БАКТЕРІЙ»

Актуальність теми: Розуміння фундаментальних основ мікробіології є критично важливим для майбутніх фахівців у галузі фармації та промислової фармації, оскільки мікроорганізми відіграють ключову роль у виробництві лікарських засобів, біологічно активних речовин, вакцин, антибіотиків, ферментів та пробіотиків.

Мікробіологічні процеси лежать в основі біотехнологічних виробництв, контролю якості лікарських форм, забезпечення мікробіологічної чистоти та стерильності фармацевтичної продукції. Знання морфології, фізіології та метаболізму бактерій дозволяє розуміти механізми біосинтезу активних фармацевтичних інгредієнтів, процеси ферментації, а також фактори, що впливають на стабільність і безпечність лікарських засобів.

Особливе значення для фармацевтичної практики мають генетичні механізми мікроорганізмів, зокрема мутації, горизонтальний перенос генів та формування антибіотикорезистентності, що безпосередньо впливає на розробку, виробництво та раціональне застосування антимікробних препаратів. Сучасні досягнення мікробної біотехнології відкривають перспективи створення інноваційних лікарських засобів, біосимілярів та персоналізованих фармакотерапевтичних підходів.

Мета:

Навчальна мета:

- Сформувати у здобувачів вищої освіти базове розуміння будови, фізіології та генетики мікроорганізмів
- Ознайомити з основними етапами розвитку мікробіології як науки
- Пояснити принципи класифікації та систематики мікроорганізмів
- Розкрити основні механізми метаболізму та генетичної мінливості бактерій
- Ознайомити з роллю мікроорганізмів у промисловому виробництві лікарських засобів, контролі якості та біотехнологічних процесах

Виховна мета:

- Сформувати науковий світогляд та аналітичне мислення майбутнього фармацевта
- Виховати відповідальне ставлення до розробки, виробництва та застосування антимікробних препаратів
- Сприяти усвідомленню ролі фармацевта у профілактиці антибіотикорезистентності
- Розвинути інтерес до інноваційних біотехнологій та сучасних фармацевтичних виробництв

Основні поняття (перелік питань):

Медична мікробіологія – розділ мікробіології, що вивчає мікроорганізми-збудники інфекційних захворювань людини, їх біологічні властивості, взаємодію з макроорганізмом та методи діагностики, лікування і профілактики інфекцій.

Морфологія бактерій – форма та структурна організація мікробних клітин (коки, палички, спірохети, вібріони).

Структура бактеріальної клітини – клітинна стінка, цитоплазматична мембрана, нуклеоїд, рибосоми, плазмід, капсула, джгутики, пілі.

Таксономія мікроорганізмів – система класифікації на основі філогенетичних, морфологічних, біохімічних та молекулярно-генетичних характеристик.

Метаболізм бактерій – сукупність анаболічних та катаболічних процесів (аеробне та анаеробне дихання, ферментація).

Генетика бактерій – структура бактеріального геному, плазмиди, механізми передачі генетичного матеріалу (трансформація, трансдукція, кон'югація), мутації.

Генетика вірусів – організація вірусних геномів (ДНК/РНК, одно-/двониткові), механізми реплікації, мутагенез та рекомбінація.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ВСТУП

На кафедрі мікробіології вивчаються три самостійні дисципліни - медична мікробіологія, вірусологія та імунологія

Мікробіологія - наука про мікроорганізми, які інакше називають мікробами. Слово походить від слів *mikros* (грец) - малий, *bios* (лат) - життя, *logos* (лат) - вчення.

Всі мікроорганізми діляться на 4 царства - бактерії, гриби, найпростіші та віруси (табл. 1-4).

Предмет вивчення медичної мікробіології - це патогенні (хвороботворні, здатні викликати захворювання, умовно-патогенні і непатогенні мікроорганізми, які складають нормальну мікрофлору організму.

Медична мікробіологія вивчає біологічні властивості мікроорганізмів, їх систематику, екологію, взаємовідносини з іншими організмами, патогенез захворювань, а також розробляє методи мікробіологічної діагностики, специфічної профілактики, етіотропної терапії, тобто направленої на причину захворювання, мікроорганізм - збудник.

Наступний важливий розділ нашої дисципліни – вірусологія, наука про віруси. Віруси кардинально відрізняються від інших мікроорганізмів п'ятьма основними ознаками: вони не мають клітинної організації, містять лише один тип нуклеїнової кислоти (ДНК або РНК), мають несамостійний обмін речовин, унікальний розрізнений спосіб розмноження, здатні паразитувати на генетичному рівні, вбудовуючи свій геном в геном клітини-хазяїна.

Нарешті, надзвичайно велике значення має для сучасної біології та медицини імунологія - наука про імунітет. Імунітет - спосіб захисту організму від речовин і живих тіл з ознаками генетичної чужорідності, здійснює імунологічний нагляд над генетичною постійністю клітин організму, підтримує генетичний гомеостаз, забезпечує протиінфекційний, протипухлинний захист і визначає диференціювання клітин організму.

ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД РОЗВИТКУ МІКРОБІОЛОГІЇ

В становленні і розвитку медичної мікробіології зазвичай виділяють чотири історичних періоди.

1. Початковий період (друга половина XVIII - середина XIX ст.) коли відбулось відкриття мікроорганізмів і зародилась мікробіологія як наука.

2. Пастеровський період (друга половина XIX ст.), який характеризується становленням і розвитком мікробіології та імунології, як єдиної наукової дисципліни, розвитком медичної мікробіології.

3. Третій період - перша половина XX ст., коли проходив бурний розвиток мікробіології та імунології, їх досягнення використовувались в практиці, відбувалось становлення вірусології.

4. Сучасний період, що характеризується підвищенням значення мікробіології та імунології в науково-технічному прогресі в медицині та біології.

Першовідкривачем мікробів став голандський комерсант Антоній ван Левенгук (1632 - 1723), Левенгук став першовідкривачем сперматозоїдів, червоних кров'яних тілець, капілярів, завдяки сконструйованому ним першого мікроскопа.

Сучасний складний мікроскоп має систему із об'єктива і окуляра й забезпечує збільшення в сотні разів, межа спроможної здатності його є половиною довжини хвилі видимого світла – 0,2 мкм, тобто 200 нанометрів.

Новий етап в розвитку мікробіології пов'язаний з іменем геніального французького вченого Л. Пастера (1822 – 1895). Про основні роботи Л. Пастера можна судити по напису на меморіальній дошці на будинку, де розміщувалась лабораторія Пастера в Вищій нормальній школі в Парижі: Тут була лабораторія Пастера.

1857 р – Бродіння

1860 р. – Самовільне зараження

1865 р. – Хвороби вина та пива

1868 р. – Хвороби шовковичних черв'яків

1881 р. – Зараза і вакцина

1885 р. – Оберігання від сказу

Ідеї Пастера дозволили Джозефу Лістеру в 1867 р. запропонувати антисептичний метод в хірургії, заснований на застосуванні розчину карболової кислоти для знищення мікроорганізмів.

Послідовник Пастера, англійський фізик Джон Тіндаль, повторюючи експерименти Пастера, виявив, що для повної стерилізації достатньо прогрівати при невисокій температурі, але багаторазово, щоб встигали прорости спори бактерій в вегетативні форми, які гинуть при відносно невисокій температурі, в той час, як спори витримували багатогодинне кип'ятіння. Надалі такий метод стерилізації був названий тіндалізацією і широко застосовується зараз.

Пастер зумів геніально запропонувати принцип профілактики інфекційних захворювань шляхом введення атенуйованого (ослабленого) збудника. Вершиною наукового подвигу Пастера заслужено вважається розробка вакцини проти сказу викликаного вірусом, який неможливо було ні побачити в мікроскоп, ні виділити на живильних середовищах.

Роберт Кох (1843 - 1910) - один із основоположників медичної мікробіології. Кох прийняв постулати Генле, які дозволяють визнати мікроорганізм збудником захворювання. Суть тріади «Генле – Коха»:

1) мікроб-збудник, що викликає інфекцію, повинен виявлятися при даному захворюванні і не зустрічатися при інших хворобах і у здорових;

2) збудник повинен бути виділений в чистій культурі;

3) чиста культура мікроба повинна викликати у експериментально заражених тварин захворювання, подібне до захворювання у людини.

Р. Кох відкрив збудника туберкульозу і холери, отримав туберкулін і використав його для діагностики і лікування, відкрив явище нестерильного імунітету і інфекційної алергії, розробив і впровадив метод виділення чистих культур на щільних поживних середовищах, запровадив в мікробіологічній практиці анілінові барвники для фарбування бактерій, вперше застосував імерсійні об'єктиви, вперше використав мікрофотографування. Заслуги Р. Коха перед наукою були відзначені вищим признанням – Нобелівською премією по медицині в 1905 р.

Після основних робіт Пастера і Коха за дуже короткий період в кілька десятиліть були відкриті збудники більшості інфекційних захворювань. Тоді ж були відкриті токсини бактерій, в 1888 році Ру і Йерсен виділили дифтерійний токсин, в 1890 р. Беєринк і С. Кітазато отримали протидифтерійну сироватку, яка врятувала життя багатьом хворим. Цей період називають «золотим віком мікробіології».

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ КЛАСИФІКАЦІЇ МІКРООРГАНІЗМІВ

Предмет вивчення мікробіології, світ мікроорганізмів, настільки різноманітний, що за найголовнішу спільну ознаку 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 та іншими властивостями. За цими ознаками всі відомі мікроскопічні істоти діляться на три царства: еукаріот, прокаріот або царство вірусів.

Характерні особливості зазначених царств життя є такі.

Еукаріоти мають диференційоване ядро з ядерною мембраною, ядерцем та апаратом мітозу, мають, як правило, диплоїдний геном, рибосоми 80 S, розвинуті внутрішні мембранні структури у вигляді ендоплазматичної сітки, мітохондрій, лізосом, та інші характерні ознаки, що їх представлено в таблиці 1. Патогенні еукаріотичні мікроорганізми є серед найпростіших і грибів.

Таблиця 1. ДЕЯКІ ВІДМІННІ ВЛАСТИВОСТІ КЛІТИН ПРОКАРІОТ ТА ЕУКАРІОТ

Ознака	Прокаріотична клітина	Еукаріотична клітина
Середній розмір	1-10 мкм	10-100 мкм
Ядро	Аналог ядра - нуклеоїд	Є ядро
Ядерна мембрана	Відсутня	Є
Хромосома	Однакільцева (може бути декілька)	Декілька
Гістони в хромосомі	Відсутні	Є
Тип ділення	Бінарний	Мітотичний
Апарат Гольджі	Відсутній	Є
Рибосоми	70 S	80 S
Клітинна стінка	Утворена пептидогліканом	Містить хітин або целюлозу
Стерини клітинної стінки	Відсутні	Є
Анаеробне дихання	Можливо	Звичайно відсутнє
Фіксація азоту	Можлива	Неможлива
Фагоцитоз і піноцитоз	Відсутні	Є
Стійкість до γ - опромінення	Висока	Низька
Чутливість до антибіотиків	Пеніциліни, аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди	Полієнові

Прокаріоти – це клітинні організми, у яких немає оформленого ядра, їх ядерний апарат організовано значно простіше, ніж у еукаріот, він є гаплоїдним, може вважатися за

попередника ядра та має назву «нуклеоїд». Прокаріоти позбавлені апарату мітозу, в їх цитоплазмі немає мембранних структур типу мітохондрій, лізосом, ендоплазматичної сіті, але в їхній клітинній стінці є пептидоглікан, відсутній у еукаріот, є рибосоми 70 S. До патогенних прокаріотів належать бактерії.

Систематика описує види організмів, з'ясовує ступінь спорідненості між ними та об'єднує їх в класифікаційні одиниці (таксони). Останнє входить в задачу складової частини систематики — класифікації.

Таксономія - наука про принципи та методи класифікації організмів. Центральне поняття в систематиці та номенклатурі організмів - вид (species).

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, через те в самому виді розрізняють ще й варіанти мікроорганізмів: морфологічні (морфовари), біологічні (біо-вари), біохімічні (хемовари або ферментовари), антигенні (сировари) та інші. Наприклад, варіанти, резистентні до антибіотиків, тепер називають резистенсвари.

Види, споріднені генетично, об'єднуються в **підроди (Subgenus)**, підроди – в **роди (Genus)**, роди – в **триби (Tribus)**, триби – в **родину (Familia)**, родини - в **піврорядки (Subordo)**, піврорядки – в **порядок (Ordo)**. Далі йдуть **підкласи (Subclassis)**, **класи (Classis)**, **тип (Phylum)**, **царства (Regnum)** й **домен (Domain)**.

Відповідно підручника Д.Х. Берджі (Bergey's Manual of Determinative Bacteriology – 9) царство прокаріот поділено на 4 відділи, які відрізняються один від одного за будовою клітинної стінки та відношенням до забарвлення за Грамом:

- I. Gracilicutes (грацилікути, або тонкошкірі) - грамнегативні бактерії;
- II. Firmicutes (фірмікути, або товстошкірі) - головним чином грампозитивні бактерії;
- III. Tenericutes (тенерікути, або ніжношкірі, що не мають клітинної стінки)-мікоплазми;
- IV. Mendosicutes (мендосікути, бактерії, більшість яких хоч і має клітинну стінку, але вона не містить пептидоглікану) - до них належать архебактерії. Патогенні для людини бактерії є в порівняно невеликій кількості груп перших трьох відділів. Нижче наводимо тільки такі групи.

МОРФОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ

До морфологічних властивостей бактерій належать: величина, форма, характер розміщення в препараті, наявність диференційованих структурних елементів - спор, капсул, включень, джгутиків.

Форма бактерій може бути різноманітною. Бактерії за формою поділяються на кулясті, паличкоподібні, спіралеподібні, ниткоподібні та ті, що розгалужуються. Крім форми, важливе значення має характер розміщення клітин у мікроскопічному препараті.

Кулясті (сферичні) бактерії, або коки (грец. kokkos - зерно, кісточка) мають округлу форму. Вони можуть мати правильну сферичну форму, овальну, бобовоподібну (один з країв сплющений або навіть вогнутий, другий – випуклий), ланцетовидну (один з країв округлий, другий — загострений, має вид ланцету або полум'я свічки). Залежно від розміщення клітин після їхнього ділення коки підрозділяються на групи.

Поліморфізм, або плеоморфізм - це різноманітність морфології бактерій. Яскраво виражений поліморфізм притаманний бактеріям, позбавленим клітинної стінки – мікоплазмам і L-формам, а також нокардієподібним і коринебактеріям, у яких в циклі розвитку спостерігається зміна форм кліток: кок- паличка- кок, можуть бути також і форми, які слабо розгалужуються.

УЛЬТРАСТРУКТУРА БАКТЕРІЙ

Морфологічно всі бактерії побудовані за однаковим планом і складаються, як і всі клітинні організми, з ядерного апарату, цитоплазми і оболонки. Крім того, бактерійні клітки можуть мати додатки – джгутики, пілі.

Ядерний апарат бактерій – нуклеоїд, який представлений гігантською молекулою ДНК і має форму замкненого кільця. ДНК знаходиться в супер спіралізованому стані, містить РНК і білок (в основному РНК-полімеразу), 1 – 3 % сухої маси клітини припадає на ДНК. Бактерії можуть також містити в цитоплазмі автономну позахромосомну ДНК у вигляді невеликих колючок - плазмід, які детермінують синтез білків і ферментів, в тому числі і тих, що забезпечують стійкість бактерій до лікарських препаратів.

Цитоплазма бактерій являє собою напіврідку колоїдну масу, що складається на 70 – 80 % з води, мінеральних сполук, РНК, білків, ферментів, продуктів і субстрат обміну речовин. Цитоплазма оточена цитоплазматичною мембраною, в ній знаходяться клітинні органели - нуклеоїд, рибосоми, мезосоми, включення.

Рибосоми у бактерій складаються з двох субодиниць 30 S і 50 S, які перед початком синтезу білка об'єднуються в одну розміром 70 S. Рибосоми бактерій можуть бути мішенню для дії багатьох антибіотиків.

Включення – це морфологічно диференційовані частки, які з'являються у цитоплазмі бактерій у процесі життєдіяльності: гранули волютину, ліпопротеїдні тільця, глікоген, гранульоза, скупчення пігменту, краплини сірки, кальцію гідрокарбонат та ін.

У цитоплазмі деяких бактерій можуть формуватися спори - утворення круглої або овальної форми, які можуть розташовуватися в цитоплазмі або знаходиться у вільному стані після відмирання і лізису вегетативної клітини. Спороутворення властиве деяким мікроорганізмам (бацили і клостридії). Утворюються спори у зовнішньому середовищі при несприятливих для життєдіяльності умовах. Для загибелі спор необхідно автоклавування під тиском 1,5 – 2,0 атмосфери, тобто при температурі 112 – 120 °С, при стерилізації гарячим повітрям спори гинуть при температурі 170 – 180 °С.

Всередині цитоплазми можуть також знаходитися **мезосоми**. Мезосоми являють собою мішкоподібної форми інвагінації цитоплазматичної мембрани, 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, мікрокапсулою або макрокапсулою. Ці структури беруть участь в обміні речовин, через них поступають поживні речовини і виводяться продукти метаболізму, вони виконують утворюючу функцію і захищають клітину від дії шкідливих факторів середовища, зумовлюють поверхневі властивості бактеріальної клітини.

Зовні від цитоплазматичної мембрани знаходиться **клітинна стінка** яка забезпечує постійність форми клітини, її поверхневий заряд, анатомічну цілісність, контакт з навколишнім середовищем, захист від несприятливих зовнішніх впливів, здатність до адсорбції вірусів бактерій, участь в реакціях імунітету.

Основним компонентом клітинної стінки бактерій є **пептидоглікан**, який називають ще «**мурейном**» (від лат. mureus стінка). Кістяк пептидоглікану складається з паралельно розміщених молекул глікану (аміносахарів), які складаються із залишків, N-ацетилглюкозаміну і N-ацетилмурамової кислоти, зв'язаних між собою глікозидними зв'язками. Гліканові молекули зв'язані бічними і поперечними пептидними містками, звідси і назва полімеру пептидоглікан. Бічні ланцюжки представлені тетрапептидами, поперечні пентапептидами.

Склад і будова клітинної стінки є однією з найважливіших диференціальних ознак бактерій, їх можна поділити за здатністю забарвлюватися методом Грама на грампозитивні і грамнегативні.

Клітинна стінка грампозитивних бактерій має однорідну структуру. Вона значно товстіше, ніж у грамнегативних бактерій, її товщина 20 – 60 нм. Основну масу стінки складає пептидоглікан, він може бути представлений 5 - 40 шарами, а не 1 - 2, як у грамнегативних бактерій. На відміну від грамнегативних бактерій в складі клітинної стінки грампозитивних містяться тейхоєві кислоти, які є основними поверхневими антигенами багатьох грампозитивних бактерій, вони виступають назовні через пори пептидоглікану.

Клітинна стінка грамнегативних бактерій значно тонша, її товщина становить 14 – 18 нм, як правило, є один (рідко - два) шар пептидоглікану, відсутні тейхоєві кислоти, міститься багато ліпопротеїдів, фосфоліпідів, ліполісахаридів, більше білка.

Подвійний ліпідний шар зовнішньої мембрани складається з ліпиду А, полісахаридів і фосфоліпідів. Полісахаридна частина ліполісахаридів володіє антигенними властивостями і є O-антигеном грамнегативних бактерій. Ліполісахарид більшості бактерій токсичний, він є ендотоксином, отруйність якого визначається ліпідом А зовнішньої мембрани.

При обробці грампозитивних бактерій ферментами, що руйнують пептидоглікан (наприклад – лізоцимом), виникають протопласти, тобто структури, повністю позбавлені клітинної стінки. Незалежно від форми вихідних кліток бактерій протопласти завжди набувають сферичну форму. Сферопластами називають бактерійні клітки, частково позбавлені клітинної стінки. Вони виявляються в старих культурах, а також при дії пеніциліну, що порушує синтез клітинної стінки, обробці лізоцимом грамнегативних бактерій, при якій руйнується тільки пептидоглікановий шар, а зовнішня мембрана зберігається. Сферопласти відрізняються від протопластів тим, що вони можуть розмножуватися, легко повертаються в вихідну бактерійну форму. І протопласти, і сферопласти можуть існувати тільки в ізотонічних і гіпертонічних розчинах, в гіпотонічних розчинах вони легко розриваються. Порушення синтезу клітинної стінки лежить в основі L-трансформації бактерій, яка буде розглянута пізніше.

Зовні клітинної стінки всі бактерії оточені слизовим шаром, який захищає клітки від висихання. Якщо слизовий шар досить товстий, міцний і оформлений, його називають капсулою. Морфологічно капсули розрізняють двох типів мікрокапсули (товщиною менше за 0,2 мкм, що виявляються тільки при електронній мікроскопії у вигляді шара мукополісахаридних фібрил) і макрокапсули (більше за 0,2 мкм товщиною, добре помітні при світлової мікроскопії). Більшість капсул складаються з складних полісахаридів, капсули деяких хвороботворних бактерій (збудника сибірки) складаються з полісахаридів і поліпептидів, що містять переважно L- і D- глутамінової кислоти. Капсула захищає патогенні бактерії від чинників резистентності макроорганізму – фагоцитозу, комплементу тощо. Капсулу відносять до зовнішніх (надоболонкових) структур клітки.

До них відносять також структури, які об'єднуються під загальною назвою пілі. Будова і функції пілей різні, у однієї клітки можуть бути присутніми пілі різної природи.

Мікроросинки або **фімбрії** (латин. *fimbriae* нитка, бахрома, волокно) білкові волоски (числом від 10 до декількох тисяч на одній клітці) утворені білком піліном, основна функція - прикріплення бактерій до субстрату, вони є фактором колонізації. F - пілі (їх ще називають статевими ворсинами, секс-пілями, донорськими ворсинами), існують в невеликій кількості (1 – 2 на клітину), служать для кон'югації – з їхньою допомогою встановлюється контакт між клітиною-донором і клітиною-реципієнтом і відбувається передача ДНК.

Джгутики (війки) є органом руху бактерій. За кількістю і розміщенням джгутиків бактерії розділяють на монотрихи, з одним полярно розміщеним джгутиком, лофотрихи, це пучок джгутиків на одному полюсі, амфітрихи, з одним або пучком джгутиків на обох

полюсах, перитрихи, з великою кількістю (від декількох десятків до 1000 джгутиків), розміщених по всій поверхні клітини.

Джгутики складаються з білка флагеліну, який має антигенну специфічність (H – антиген) і схожий з міозином м'язових клітин. Вони складаються з трьох частин: спіральної нитки, крюка поблизу поверхні клітини і базального тільця. Конструкція джгутика виконує функцію «флагелинового мотора», в якому розміщене в цитоплазматичній мембрані кільце внутрішньої пари діє як привідний диск, а друге кільце цієї пари відіграє роль «підшипника».

Рухливість бактерій має диференціальне значення і досліджується при мікроскопії роздушеної краплі в темному полі зору або за допомогою фазово-контрастної мікроскопії.

Внаслідок того, що товщина джгутиків значно менше роздільної здатності світлового мікроскопа, їх вивчають або при електронній мікроскопії, або за допомогою спеціальних методів забарвлення, що дозволяють збільшити товщину джгутиків (наприклад, срібленням).

Тінкторіальні властивості бактерій (латин. tinctura-фарба) – здібність до забарвлення. Для виявлення бактерій в нативних препаратах використовують мікроскопію в темному полі зору, фазово-контрастну мікроскопію, а також мікроскопію в звичайному світловому мікроскопі з опущеним конденсором. У мікробіології найчастіше застосовують для забарвлення мікроскопічних препаратів анілінові барвники. При простому забарвленні використовують один барвник (візуалізація бактерій), складні методи забарвлення проводяться із застосуванням ряду барвників і інших речовин в декілька етапів (диференціація).

У 1884 р. Х. Грам запропонував метод забарвлення на відношенні до якого засноване розділення переважної більшості бактерій на грацилікутні (грамнегативні) і фірмікутні (грампозитивні). Техніку різних методів забарвлення бактерій здобувачі детально вивчають на практичних заняттях.

ГЕНЕТИКА МІКРООРГАНІЗМІВ

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

ТАБЛИЦЯ 2. КЛАСИФІКАЦІЯ ФОРМ МІНЛИВОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ

Підстава для класифікації	Мінливість
ЗА ХАРАКТЕРОМ ОЗНАК, ЩО ЗМІНЮЮТЬСЯ	Властивостей: <ul style="list-style-type: none"> • Морфологічних; • Тинкторіальних; • Культуральних; • Біохімічних; • Біологічних; • Серологічних; • Фаголізабельних; • Бактеріоциногенних; • Чутливості до лікарських препаратів.
ЗА ДІАПАЗОНОМ МІНЛИВОСТІ	Внутрішньовидова неспадкова; Внутрішньовидова спадкова; Видоутворююча.
ЗА МЕХАНІЗМОМ МІНЛИВОСТІ	Мутаційна: <ul style="list-style-type: none"> • Спонтанні; • Індуковані мутації;

	Адаптивна: <ul style="list-style-type: none"> • Модифікація; • Тривала модифікація; Комбінативна: <ul style="list-style-type: none"> • Трансформація; • Трансфузія; • Лізогенна конверсія; • Кон'югація.
--	--

ТАБЛИЦЯ 3. ВЛАСТИВОСТІ КЛІТИН З S — ТА R-КОЛОНІЙ

S тип	R-тип
Колонії гладенькі, правильні, випуклі	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	Слабко або зовсім не вірулентна стадія
Звичайно виділяється у гострому періоді захворювання	Зв'язаний більшою мірою із хронічними формами захворювання та здоровим носійством
Чутливі до фагу	Менш чутливі до фагу
Фагоцитуються слабо	Легко фагоцитуються

Більшість патогенних бактерій має вірулентність в S-формі а при переході в R-форму їхня вірулентність знижується. Деякі бактерії, навпаки, є вірулентними в R-формі. До них відносяться збудники чуми, туляремії, сибірки, туберкульозу, дифтерії, стрептокок і деякі інші.

Своєрідною формою мінливості є перехід бактерій в L – форму, вони втрачають здатність утворювати клітинну стінку, перетворюються на гігантські кулі, які розшнуровуються на дрібні, авізуальні форми, що фільтруються.. Можлива реверсія L – форм у початковий вид.

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

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

Фенотип — комбінація ознак в конкретних умовах існування. У фенотипі проявляється лише частина ознак, закладених в генотипі, тому потенційні можливості генотипу завжди ширші фенотипічного прояву ознак.

Необхідно відмітити, що **генетика мікроорганізмів — популяційна генетика**. Генетика мікроорганізмів вивчає звичайно не властивості окремих особин, а властивості популяції мікроорганізмів. Це пов'язано не стільки із складністю вивчення властивостей окремих мікроорганізмів, оскільки з тим, що мікробні популяції завжди гетерогенні і містять мікроорганізми, які іноді суттєво відрізняються за рядом ознак. Швидке розмноження мікроорганізмів, гаплоїдність генів, відсутність надійних механізмів стабілізації генетичного

матеріалу ведуть до швидкої мінливості мікробів, тому навіть клонові культури невдовзі стають гетерогенними.

Генетичний код:

1. Триплетний (одну амінокислоту кодують три нуклеотиди).
2. Той, що не перекривається (нуклеотид, що входить до одного триплету, не може брати участь в утворенні наступного триплету).

3. Той, що не має ком (триплетні нічим не розділяються, випадіння одного нуклеотиду робить беззмістовною наступну інформацію, але при випадінні повністю одного триплету зміст інформації може не згубитися, лише в цьому місці буде відсутньою одна амінокислота).

4. Вироджений (одну амінокислоту можуть кодувати кілька різних триплетів, що забезпечує велику стійкість генетичного кода, не всяка зміна триплету змінює зміст інформації).

Перенесення спадкової інформації йде згідно з формулою Ф.Кріка: **ДНК - РНК - білок**.

До цієї формули тепер додано процес зворотньої транскрипції — побудова ДНК-ової копії РНК за допомогою РНК-залежної ДНК-полімерази, відкритої у онкогенних вірусів Г. Темінім у 1970 році.

Плазмід — позахромосомні генетичні елементи, що являють собою невеликі замкнені в кільце нитки ДНК в. Плазмід можуть знаходитися в цитоплазмі в автономному, вільному або можуть бути вбудовані до складу хромосоми, тоді їх називають **епісомами**.

У теперішній час описано декілька десятків плазмід. Ми можемо зупинитися лише на деяких: профагу, F-плазміді, плазміді бактеріоціногенності і R-плазміді.

Профаг може служити моделлю плазмід, тому що він здатний існувати в автономному й інтегрованому стані і не є обов'язковим генетичним елементом бактерій. Із інтегруванням профагу в бактеріальну хромосому і надбанням 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-плазмід, або **статевий фактор** (фактор фертильності, плодовитості), 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 по яких відбувається передача генів під час кон'югативного процесу, аналогічного статевому процесу у бактерій.

Бактеріоціногенні плазмід контролюють синтез антибіотичних речовин бактеріоцинів. **Бактеріоцини** згубно діють на бактерії того ж або близьких видів, які не мають фактору бактеріоціногенності.

R – плазмід, **фактор лікарської стійкості** — визначає стійкість бактерій до одного або ж багатьох лікарських препаратів.

Транспозони являють собою послідовності в декілька тисяч пар нуклеотидів, які несуть генетичну інформацію для транспозиції.

Is – послідовності (англ. insertion — вставка, sequence — послідовність), являють собою фрагменти ДНК довжиною в 100 пар і більше нуклеотидів, що містять інформацію лише для транспозиції, переміщення в різні ділянки ДНК.

Мутаційна мінливість.

Мутації — швидкі, неспрямовані, випадкові зміни властивостей мікроорганізмів, зв'язані зі змінами в генотипі. Їх умовно поділяють на спонтанні й індуковані.

Спонтанні мутації відбуваються з невеликою частотою ($10^{-4} - 10^{10}$). Вони з'являються під впливом різноманітних причин: мутагенного фону випромінювань, помилок в реплікації нуклеїнових кислот, включення в бактеріальну хромосому плазмід, транспозонів, Is — послідовностей та інші.

Індуковані мутації виникають під впливом мутагенних факторів (рентгенівського, гама, ультрафіолетового випромінювання, дії радіоміметиків) з більшою частотою ($10^{-4} - 10^{-2}$).

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

Адаптивна мінливість.

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

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

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

Трансформація — перетворення одного різновиду бактерій в інший у результаті безпосередньої передачі фрагменту ДНК від клітини-донора до клітини-реципієнта.

Трандукція — перенесення спадкових ознак за допомогою бактеріофагу.

Кон'югація — перенесення спадкових ознак з клітини-донора до клітини-реципієнта при їх безпосередньому контакті, схрещуванні.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання на початку: «Бактерії — це найпростіші за будовою клітини, але водночас надзвичайно адаптивні організми. Які особливості морфології та генетичної організації бактерій дозволяють їм швидко пристосовуватися до умов навколишнього середовища?».

Інтерактивне питання: «Чому бактерії, не маючи оформленого ядра, здатні так швидко рости й змінювати свої властивості? Які особливості їх генетичного апарату це забезпечують?».

Питання для роздумів: «У фармацевтичній промисловості бактерії використовують як джерело біологічно активних речовин і як продуценти лікарських субстанцій. Як морфологічні та генетичні особливості бактеріальної клітини впливають на можливість масштабного отримання фармацевтичних продуктів?».

Клінічне питання: «На фармацевтичному підприємстві для виробництва біологічно активної речовини використовується бактеріальний штам-продуцент. Під час контролю якості виявлено, що в частини клітин змінилися морфологічні властивості та знизилась стабільність синтезу цільового продукту».

Питання для самоконтролю до теми:

1. Визначте предмет і основні завдання медичної мікробіології. Яке її значення для професійної діяльності фармацевта?

2. Назвіть основні етапи розвитку мікробіології. Які відкриття Л. Пастера, Р. Коха та І. Мечникова мали вирішальне значення для становлення медичної мікробіології?

3. Охарактеризуйте основні морфологічні форми бактерій (коки, палички, вібріони, спірили, спірохети). Наведіть приклади мікроорганізмів, що мають медичне та фармацевтичне значення.
4. Опишіть загальну будову бактеріальної клітини. Які клітинні структури є обов'язковими, а які — факультативними?
5. Порівняйте будову клітинної стінки грампозитивних і грамнегативних бактерій. Яке значення цих відмінностей для лабораторної діагностики?
6. Що таке капсула бактерій? Яку роль вона відіграє у виживанні мікроорганізмів у зовнішньому середовищі та організмі людини?
7. Охарактеризуйте джгутики та пілі бактерій. Яке їх значення для рухливості, адгезії та колонізації?
8. Опишіть хімічний склад бактеріальної клітини (білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи). Яке біологічне значення цих компонентів?
9. Поясніть поняття анаболізму та катаболізму у бактерій. Яку роль вони відіграють у життєдіяльності клітини?
10. Охарактеризуйте основні типи живлення бактерій (автотрофи, гетеротрофи; аероби, анаероби, факультативні анаероби).
11. Що таке бактеріальні ферменти? Яке їх значення для метаболізму та патогенності мікроорганізмів?
12. Опишіть основні механізми утворення енергії у бактерій: аеробне дихання, анаеробне дихання, бродіння.
13. Охарактеризуйте генетичний апарат бактерій. Що таке нуклеоїд і які його особливості порівняно з ядром еукаріотів?
14. Що таке плазмід? Яку роль вони відіграють у життєдіяльності бактеріальної клітини?
15. Назвіть основні типи мутацій у бактерій. Яке їх значення для мінливості мікроорганізмів?
16. Поясніть механізми горизонтального переносу генетичної інформації у бактерій (трансформація, трансдукція, кон'югація).
17. Яке біологічне значення горизонтального переносу генів для еволюції бактерій?
18. Охарактеризуйте основні принципи сучасної класифікації бактерій.
19. Яке значення має молекулярна таксономія (аналіз 16S рРНК) для ідентифікації бактерій?
20. Яку роль відіграє фармацевт у забезпеченні мікробіологічної безпеки лікарських засобів з урахуванням морфологічних і генетичних властивостей бактерій?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Чопяк В.В. Клінічна імунологія та алергологія: підручник / А.М. Гаврилюк, С.О. Зубченко та ін. – Київ: Медицина, 2024, – 496 с.
4. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
5. Ширококов В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1....Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 74(3): 417-433.

2....Sandle, T. *Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control*. *Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control* (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ. **«ФІЗІОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ. МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ДЕЗІНФЕКЦІЇ»**

Актуальність теми: Фізіологія бактерій є фундаментальною складовою мікробіології та має ключове значення для підготовки фахівців у галузі фармації та промислової фармації. Розуміння закономірностей росту, розмноження, живлення, дихання та метаболізму бактерій необхідне для раціонального використання дезінфекційних засобів, антисептиків, консервантів і стерилізаційних технологій у фармацевтичній практиці.

Мікробіологічні основи дезінфекції тісно пов'язані з фізіологічними особливостями мікроорганізмів, їх чутливістю або стійкістю до фізичних і хімічних факторів навколишнього середовища. Знання механізмів дії дезінфекційних засобів на клітинні структури та метаболічні процеси бактерій є необхідним для забезпечення мікробіологічної безпеки лікарських засобів, виробничих приміщень, обладнання та медичних виробів.

Особливу актуальність тема набуває в умовах зростання мікробної резистентності, формування біоплівки та появи стійких до дезінфектантів штамів мікроорганізмів. Раціональний вибір та правильне застосування дезінфекційних засобів у фармацевтичному виробництві, аптеках і лікувально-профілактичних закладах ґрунтується на глибокому розумінні фізіології бактерій та механізмів їх інактивації.

Мета:

Навчальна мета:

- Сформувати у здобувачів вищої освіти системні знання про фізіологію бактерій;
- Ознайомити з основними процесами життєдіяльності мікроорганізмів: ростом, розмноженням, живленням та диханням;
- Пояснити вплив фізичних і хімічних факторів на життєдіяльність бактерій;
- Розкрити механізми дії дезінфекційних засобів на бактеріальну клітину;
- Ознайомити з принципами вибору та застосування дезінфекційних засобів у фармацевтичній практиці та промисловості;

Виховна мета:

- Сформувати відповідальне ставлення до питань санітарно-епідеміологічної безпеки;
- Виховати професійну культуру дотримання правил асептики та антисептики;
- Сприяти усвідомленню ролі фармацевта у профілактиці внутрішньолікарняних інфекцій;
- Розвинути критичне мислення щодо раціонального використання дезінфекційних і антимікробних засобів.

Основні поняття (перелік питань)

Фізіологія бактерій – розділ мікробіології, що вивчає процеси життєдіяльності мікроорганізмів, включаючи живлення, дихання, ріст, розмноження, обмін речовин та адаптацію до умов середовища.

Живлення бактерій – надходження та засвоєння поживних речовин (джерела вуглецю, азоту, енергії, фактори росту), механізми транспорту речовин через клітинні оболонки.

Дихання бактерій – процеси енергетичного обміну: аеробне дихання, анаеробне дихання, бродіння; роль ферментних систем у синтезі АТФ.

Ріст і розмноження бактерій – бінарний поділ, фази росту бактеріальної популяції (лаг-фаза, лог-фаза, стаціонарна фаза, фаза відмирання), фактори, що впливають на швидкість росту.

Вплив факторів зовнішнього середовища – температура, вологість, рН, осмотичний тиск, ультрафіолетове та іонізуюче випромінювання, хімічні речовини.

Мікробіологічні основи дезінфекції – сукупність заходів, спрямованих на знищення або інактивацію патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів у навколишньому середовищі.

Дезінфекційні засоби – хімічні сполуки різних груп (спирти, феноли, альдегіди, галогеновмісні препарати, поверхнево-активні речовини, окисники), їх механізми дії на бактеріальну клітину.

Стійкість мікроорганізмів до дезінфектантів – природна та набута резистентність бактерій, роль спороутворення та біоплівки.

Асептика і антисептика – система заходів, спрямованих на запобігання мікробному забрудненню та боротьбу з мікроорганізмами у фармацевтичній і медичній практиці.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ФІЗІОЛОГІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ

ФІЗІОЛОГІЯ БАКТЕРІЙ вивчає фізичні, хімічні та біологічні процеси в бактеріальній клітині, а також фізичні, хімічні й біологічні перетворення, викликані бактеріями в навколишньому середовищі.

Життєдіяльність бактерій забезпечують відповідні клітинні структури (цитоплазма, оболонки, апарат ядра, органоїди) і хімічний склад. Бактерії містять воду (75 – 85 % в вегетативних клітинах, 40 – 50 % в спорах) та сухий залишок. Сухий залишок містить мінеральні речовини (2 – 14 %) й органічну частину, яка складається з 50 – 75 % білків, на 10 – 30 % нуклеїнових кислот (ДНК та РНК), 12 – 28 % з вуглеводів, включаючи полісахариди, з 10 – 40 % ліпідів. Бактерії містять основні хімічні елементи — органіки (С, Н, О, Р, S, N) і мікроелементи.

ЖИВЛЕННЯ БАКТЕРІЙ. Находження поживних речовин у бактеріальну клітину відбувається без енергетичних витрат, за рахунок пасивної дифузії (по градієнту концентрації) або полегшеної дифузії (за допомогою ферментоподібних білків — пермеаз).

Необхідна обставина — сприйнятлива форма поживних речовин, у якій вони можуть бути засвоєні мікроорганізмом. Згідно цього ми виділяємо три різних типи живлення мікроорганізмів. **Автотрофи (аутотрофи)** використовують за єдине джерело вуглецю — CO₂, для **гетеротрофів** джерелом вуглецю є різноманітні органічні, вуглецевмісні сполуки. В свою чергу гетеротрофи поділяють на **метатрофи** (які потребують відносно простих органічних сполук й використовують мертвий поживний матеріал, їх називають «сапрофіти») й **паратрофи**, або «паразити» (які потребують складних сполук, які здебільшого знаходяться тільки в живих істотах). Згідно типу живлення всі бактерії поділяють, залежно від вимог до поживних середовищ, на невибагливі (розмножуються на загальних, універсальних, простих поживних середовищах) й вибагливі (потребують особливих поживних середовищ).

ДИХАННЯ БАКТЕРІЙ.

За типом дихання всі мікроорганізми поділяють на 4 групи.

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

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

Виділяють також **капнофіли**, наприклад *Brucella abortus* — збудник бруцельозу великої рогатої худоби та людини, який у перших генераціях виростає лише в присутності високої концентрації CO₂.

Факультативні анаероби, або факультативні аероби, здатні змінювати тип дихання з аеробного на анаеробний, найбільше зустрічаються серед патогенних мікроорганізмів — коки, ентеробактерії, вібріони та багато інших.

Облігатні анаероби отримують енергію при відсутності кисню, за рахунок прискороного, але не повного розщеплення поживних речовин внаслідок субстратного фосфорилування.

Для вирощування суворих анаеробів застосовують три способи культивування: в анаеростаті (спеціальний прилад, з якого можна відкачувати повітря або замінювати його інертним газом), в спеціальному поживному середовищі Кітта-Тароцці (пробірка з глюкозним бульйоном і шматочками печінки, залита зверху вазеліновим маслом), в товщі глюкозного поживного агару (в високих пробірках, трубках Буррі, трубках Віньяль-Вейона), одноразові полімерні пакети або коробки, у яких утворюються потрібні умови відсутності кисню або підвищеного вмісту вуглекислого газу завдяки спеціальним хімічним регенераторам.

КУЛЬТИВУВАННЯ БАКТЕРІЙ

Чиста культура — культура одного виду мікроорганізмів. Культура може бути змішаною, якщо складається з декількох видів мікроорганізмів.

Клон — мікробна популяція, отримана шляхом вегетативного розмноження однієї клітини. По визначенню клонова культура повинна складатись з бактерій, ідентичних за генотипом та 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.

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

1. Відповідне живильне середовище. Вимоги до поживного середовища: вміст необхідних поживних речовин в формі засвоєння, відповідної рН (найчастіше слаболужної, 7,2-7,6), необхідна консистенція (рідкі, густі, напіврідкі середовища), стерильність, якщо можливо — прозорість, зручна розфасовка, економічність. За призначенням поживні середовища класифікують на 5 груп (таблиця 1).

2. Певні умови аерації. В залежності від типу дихання бактерій їм необхідно створити відповідні умови аерації.

3. Певна температура. Потрібні температурні умови створюються в термостатах. Більшість патогенних мікроорганізмів є мезофілами й оптимальна температура для них становить 37 0С (температура тіла людини). Проте є й винятки. Наприклад, для збудників чуми та ієрсиніозу оптимальна температура — 25-28 С.

4. Відсутність шкідливих впливів. Ріст та розмноження бактерій можливий тільки в тому випадку, якщо нема шкідливого впливу на мікроорганізми. Фактори навколишнього середовища можуть згубно впливати на бактерії з такою силою, що бактерії не зможуть не тільки розмножуватись, але й жити.

Таблиця 1. КЛАСИФІКАЦІЯ ПОЖИВНИХ СЕРЕДОВИЩ ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМ

Вид поживного середовища	Призначення поживного середовища	Приклади поживних середовищ
Прості (основні)	Для культивування невибагливих мікроорганізмів	МПБ, 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 накопичення певних мікроорганізмів, в той час як ріст інших пригнічено	Лужна пептонна вода, середовище РУ, Плоскирева Мюллера
Консервуючі	Для збереження життєдіяльності мікроорганізмів під час транспортування в лабораторію	Гліцерінова суміш

РІСТ І РОЗМНОЖЕННЯ БАКТЕРІЙ

Якщо проаналізувати число живих клітин після засіву бактерій на рідке поживне середовище в залежності від часу, то можна побудувати криву росту бактеріальної культури. Розрізняють 8 фаз, та більш наглядно виділяти 5 основних.

I. **Фаза адаптації** або початкова стаціонарна фаза. В цей час не відбувається розмноження бактерій, йде пристосування до поживного середовища, інколи навіть зменшується число живих клітин за рахунок відмирання таких, які пройшли вершину своєї біологічної активності.

II. **Фаза логарифмічного росту**, коли йде експоненціальне збільшення числа живих клітин за рахунок розмноження. Логарифм концентрації живих клітин зростає пропорційно часу.

III. **Фаза стаціонарного максимуму**. В цій фазі зберігається приблизно постійне число живих клітин внаслідок того, що число відмерлих клітин зрівнюється з числом знову утворених. Культура досягає М-концентрації, максимальної концентрації. М-концентрація величина постійна для певного виду бактерій в певних умовах.

IV. **Фаза логарифмічного відмирання**, коли гине маса бактерій, логарифм їх концентрації зменшується пропорційно до часу.

V. **Фаза спокою**. Поступово сповільнюється швидкість відмирання бактерій, окремі клітини зберігають життєдіяльність якийсь час, але потім культура гине повністю. Звичайно, спороутворюючі бактерії можуть переходити в стан спори й невизначено довгий час зберігати життєдіяльність в такому стані.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ДЕЗІНФЕКЦІЇ

АСЕПТИКА (а - заперечення, грецьк. septicos – гнійний) Комплекс заходів, спрямованих на попередження проникнення мікроорганізмів на певний об'єкт: операційне поле, бактеріологічний бокс, окремі виробничі приміщення, стерильний розчин або лікарський препарат. Асептичні умови створюють за допомогою стерилізації, дезінфекції, антисептики.

Історично асептика бере початок із робіт Джозефа Лістера та Ігнаца Земмельвейса, які довели вирішальну роль чистоти рук, інструментів і повітря у профілактиці інфекцій.

Фактори зовнішнього середовища, що впливають на мікроорганізми.

1. Фізичні (температура, тиск, різні види випромінювань, ультразвук).
2. Хімічні (речовини, що діють бактериостатично або бактерицидно).
3. Біологічні (живі організми: різні види мікро- і макроорганізмів).

Дія температури на мікроорганізми.

Температурний діапазон, в якому можуть існувати мікроорганізми, досить широкий від -253°C до 100°C и більше (для спорових форм бактерій).

СТЕРИЛІЗАЦІЯ (від лат. sterilis – безплідний) – повне звільнення об'єкту від живих мікроорганізмів всіх видів і форм розвитку.

Об'єкти стерилізації у фармації. Стерильними повинні бути:

- лікарські препарати для парентерального введення;
- очні лікарські форми,
- форми для опікових ран;
- ..медичні інструменти і предмети догляду за пацієнтами, що використовують для введення в стерильні в нормі тканини;
- живильні середовища і посуд для культивування мікроорганізмів.

Механічні методи стерилізації (фільтрування). Об'єкти стерилізації: розчини термолабільних речовин (білки, сироватки, вітаміни, лікарські препарати (за ДФУ). Діаметр пор фільтру не більше 0,3 мкм.

Фізичні (термічні) методи стерилізації (табл.2):

- Автоклавування (насиченою парою під тиском);
- Текучою парою;
- Тиндалізація;
- Сухим жаром;
- В полум'ї пальника.

Автоклавування є основним методом у фармацевтичній практиці та потребує чіткого дотримання температури, тиску та часу.

Таблиця 2. МЕТОДИ БАГАТОКРАТНОЇ (ДРОБНОЇ) СТЕРИЛІЗАЦІЇ ДЛЯ СПОРОВИХ ФОРМ БАКТЕРІЙ

	Текучою парою	Тиндалізація
Режим	100 °C і нижче 30 хв. 3 рази	при 60-65°C 5 разів при 70-80°C 3 рази по 60 хв
Використовують	автоклав з при відкритою кришкою або апарат Коха.	водяну баню
Об'єкти стерилізації	розчини з вуглеводами, вітаміни, молоко та ін. матеріали, що змінюють властивості при температурі вище 100°C.	речовини, що денатуруються при температурі 100°C (вітаміни, деякі очні краплі та ін).

Променеві.

Ультрафіолетова та радіаційна стерилізація застосовуються для повітря, поверхонь, води та одноразових медичних виробів.

Хімічні.

Газова, плазмова стерилізація та стерилізація розчинами використовуються для термолабільних виробів та сучасного медичного обладнання.

Пастеризація спосіб температурної обробки, при якому інактивується більшість вегетативних форм бактерій, але спори залишаються:

- Низька пастеризація – 60-70°C 20-30 хв;
- Висока пастеризація – 72°C 15-60 сек;
- Миттєва пастеризація – 90°C декілька сек;
- Ультрапастеризація – 150°C 0,75 сек.°

ДЕЗІНФЕКЦІЯ (фр. des . – від, лат. infectio - зараження). Знищення патогенних і умовно – патогенних мікроорганізмів в об'єктах зовнішнього середовища з метою розриву шляхів

передачі збудників від джерела інфекції до сприйнятливих людей. Основна задача дезінфекції – припинення механізму передачі збудника знезараженням різних об'єктів (вода, поверхні, харчові продукти, повітря, предмети).

Для фармацевтів дезінфекція має вирішальне значення у:

- аптечних закладах;
- виробничих приміщеннях;
- лабораторіях контролю якості;
- зонах асептичного виготовлення лікарських форм.

Основні групи дезінфектантів

- галогеновмісні препарати (хлор, йод, бром);
- окисники (пероксид водню, перманганат калію);
- поверхнево-активні речовини;
- гуанідини;
- альдегідвмісні препарати;
- спирти.

Механізм дії дезінфектантів полягає у пошкодженні клітинних мембран, денатурації білків, інактивації ферментів та порушенні метаболізму бактерій.

АНТИСЕПТИКА (грецьк. anti - проти, septicos – гнійний) знищення патогенних або умовно-патогенних мікроорганізмів на шкірі або слизових оболонках макроорганізму. Антисептика – це щадна дезінфекція стосовно людини.

За механізмом дії на мікроорганізми:

- Мембраноатакуючі (порушують проникність клітинної оболонки мікробів)
- Деструктивні (денатурують білок мікробної клітини)
- Антиферментні (блокують важливі ферментативні процеси)
- Окисні
- Антиметаболічні.

Категорії антисептики

- терапевтична;
- профілактична (гігієнічна).

Класифікація антисептиків

За хімічною природою, механізмом дії, спектром антимікробної активності, місцем застосування та кінцевим ефектом (мікробіцидні або мікробостатичні).

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання на початку: «Бактерії здатні виживати в надзвичайно різних умовах — від високих температур до дії агресивних хімічних речовин. Які фізіологічні особливості бактерій забезпечують їх стійкість до факторів зовнішнього середовища і як це враховується під час стерилізації та дезінфекції?»

Інтерактивне питання: «Чому одні бактерії гинуть при звичайній дезінфекції, а інші (наприклад, спорові форми або мікроорганізми у біоплівках) зберігають життєздатність? Які фізіологічні механізми це пояснюють?»

Питання для роздумів: «У фармацевтичному виробництві необхідно забезпечити стерильність лікарських форм без руйнування активної речовини. Як знання фізіології бактерій допомагає обрати оптимальний метод стерилізації?»

Клінічне питання: «У виробничій зоні асептичного виготовлення лікарських форм після

дезінфекції поверхонь зберігається мікробне забруднення. Які фізіологічні особливості бактерій могли сприяти їх виживанню та які заходи доцільно застосувати?».

Питання для самоконтролю до теми:

1. Дайте визначення фізіології бактерій. Яке її значення для фармацевтичної практики?
2. Які фізичні, хімічні та біологічні фактори впливають на життєдіяльність мікроорганізмів?
3. Як температура впливає на вегетативні та спорові форми бактерій?
4. Поясніть поняття «асептика». Яке її значення у фармацевтичному виробництві?
5. Що таке стерилізація? Чим вона принципово відрізняється від дезінфекції?
6. Які об'єкти у фармації підлягають обов'язковій стерилізації?
7. Охарактеризуйте механічні, фізичні та хімічні методи стерилізації.
8. У чому полягає механізм дії автоклавування на бактеріальну клітину?
9. Що таке тиндалізація? У яких випадках її застосовують?
10. Поясніть принцип пастеризації та її обмеження щодо знищення мікроорганізмів.
11. Охарактеризуйте променеві методи стерилізації. Які об'єкти їм піддають?
12. Що таке хімічна стерилізація? Які препарати використовують?
13. Дайте визначення дезінфекції та назвіть її основну мету.
14. Які групи дезінфекційних засобів застосовуються у фармацевтичній практиці?
15. Поясніть механізми дії дезінфектантів на бактеріальну клітину.
16. Чим антисептика відрізняється від дезінфекції?
17. Які фактори впливають на ефективність антисептичних і дезінфекційних засобів?
18. Чому наявність органічних забруднень знижує активність дезінфектантів?
19. Яку роль відіграє фармацевт у забезпеченні асептичних умов і мікробіологічної безпеки?
20. Як знання фізіології бактерій сприяє раціональному вибору методів стерилізації та дезінфекції?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Чопяк В.В. Клінічна імунологія та алергологія: підручник / А.М. Гаврилук, С.О. Зубченко та ін. – Київ: Медицина, 2024, – 496 с.
4. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
5. Ширококов В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

- 1.....Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 74(3): 417-433.
- 2.....Sandle, T. *Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control*. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ. **«ОСНОВИ ГЕННОЇ ІНЖЕНЕРІЇ Й МЕДИЧНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ»**

Актуальність теми: Генна інженерія та медична біотехнологія є одними з найбільш динамічно розвиваних напрямів сучасної біомедицини та фармацевтичної науки. Їх досягнення становлять наукову основу створення інноваційних лікарських засобів, зокрема рекомбінантних білків, вакцин нового покоління, моноклональних антитіл, біосимілярів і засобів персоналізованої терапії.

Для майбутніх фахівців у галузі фармації та промислової фармації розуміння принципів генної інженерії є необхідним для усвідомлення механізмів отримання біологічно активних фармацевтичних інгредієнтів, контролю якості біотехнологічних препаратів та оцінки їх ефективності й безпечності. Медична біотехнологія базується на використанні мікроорганізмів, клітин тварин і людини як біологічних систем-продуцентів, що потребує ґрунтовних знань молекулярної біології та генетики.

Особливої актуальності тема набуває в умовах розвитку генної терапії, клітинних технологій, CRISPR/Cas-систем, а також зростання потреби у високоспецифічних та таргетних лікарських засобах. Фармацевт відіграє ключову роль у впровадженні біотехнологічних продуктів у медичну практику, що зумовлює необхідність глибокого розуміння принципів генної інженерії та біотехнологічного виробництва.

Мета

Навчальна мета:

- Сформувати у здобувачів вищої освіти базові знання з генної інженерії та медичної біотехнології
- Ознайомити з молекулярно-генетичними основами створення рекомбінантних ДНК
- Пояснити принципи отримання рекомбінантних білків і біотехнологічних лікарських засобів
- Розкрити роль мікроорганізмів і клітинних культур у біотехнологічному виробництві
- Ознайомити з основними напрямками застосування генної інженерії в медицині та фармації

Виховна мета:

- Сформувати науковий світогляд і біоетичне мислення майбутнього фармацевта
- Виховати відповідальне ставлення до застосування генетичних технологій у медицині
- Сприяти усвідомленню ролі фармацевта у впровадженні інноваційних лікарських засобів
- Розвинути критичне мислення щодо оцінки переваг і ризиків біотехнологічних та генотерапевтичних підходів

Основні поняття (перелік питань):

Генна інженерія – сукупність методів молекулярної біології та генетики, спрямованих на цілеспрямовану зміну генетичного матеріалу організмів з метою надання їм нових властивостей або отримання біологічно активних продуктів.

Медична біотехнологія – галузь біотехнології, що використовує живі клітини, мікроорганізми та їхні компоненти для створення лікарських засобів, діагностичних і профілактичних продуктів.

Рекомбінантна ДНК – штучно створена молекула ДНК, що містить генетичний матеріал з різних біологічних джерел.

Вектори генної інженерії – молекули ДНК (плазміди, бактеріофаги, вірусні вектори), які використовуються для перенесення генів у клітину-реципієнт.

Клітини-продуценти – прокаріотичні (*Escherichia coli*) та еукаріотичні (дріжджі, клітини ссавців) клітини, що використовуються для синтезу рекомбінантних білків.

Рекомбінантні білки – біологічно активні білки (інсулін, гормон росту, інтерферони, фактори згортання крові), отримані за допомогою методів генної інженерії.

Біосиміляри – біотехнологічні лікарські засоби, подібні за якістю, безпечністю та ефективністю до оригінальних біопрепаратів.

Генна терапія – метод лікування, заснований на введенні генетичного матеріалу в клітини пацієнта з метою корекції спадкових або набутих захворювань.

CRISPR/Cas-системи – сучасна технологія точного редагування геному, що відкриває нові можливості для лікування генетичних та онкологічних захворювань.

Біоетичні та регуляторні аспекти – сукупність етичних норм і законодавчих вимог, що регламентують застосування генних і біотехнологічних методів у медицині та фармації.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ОСНОВИ БІОТЕХНОЛОГІЇ І ГЕННОЇ ІНЖЕНЕРІЇ

Генна інженерія — це розділ молекулярної біології та біотехнології, що вивчає методи цілеспрямованої зміни генетичного матеріалу шляхом виділення, модифікації, клонування та перенесення генів між організмами. Основною метою генної інженерії є надання клітинам або організмам нових спадкових властивостей або корекція наявних з практичним використанням у медицині, фармації та наукових дослідженнях.

Теоретичною основою генної інженерії є знання про структуру та функції ДНК, універсальність генетичного коду, механізми реплікації, транскрипції й трансляції, а також регуляцію експресії генів у прокаріотичних та еукаріотичних клітинах.

Для утворення генно-інженерних бактерій необхідно виконати наступні основні кроки:

1. ДНК, що містить індивідуальний ген, який використовується для трансплантації, повинна бути виділена з організму донора, або, в деяких випадках, може бути синтезована з нуклеотидів в лабораторних умовах.

2. Повинна бути виділена плазмідна ДНК (екстрахромосомна циклічна ДНК), що служить вектором для переносу індивідуального гену.

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

4. «Липкі» кінці уламку донорської ДНК сполучаються з липкими кінцями плазмідної ДНК, формуючи таким чином модифіковану 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 або мають ген або здатні виробляти продукт трансплантованого гену.

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

CRISPR/Cas-системи як сучасний інструмент генної інженерії

CRISPR/Cas-системи є інноваційною технологією редагування геному, що походить із природних механізмів захисту бактерій від вірусів. Назва CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) означає кластеризовані регулярно розташовані короткі паліндромні повтори, а білки Cas (CRISPR-associated proteins) виконують функцію молекулярних «ножиць», здатних розрізати ДНК у строго визначеному місці.

Принцип дії CRISPR/Cas-систем ґрунтується на використанні направляючої РНК, яка забезпечує високу специфічність зв'язування з цільовою ділянкою ДНК. Після розрізання

генетичного матеріалу активуються клітинні механізми репарації, що дозволяє видаляти, вставляти або замінювати окремі фрагменти ДНК.

CRISPR/Cas-технології широко застосовуються в фундаментальних наукових дослідженнях, фармацевтичній розробці, створенні модельних клітинних ліній, а також у розробці підходів до генної терапії. Їхніми основними перевагами є висока точність, відносна простота застосування та можливість багатоцільового редагування геному.

Водночас використання CRISPR/Cas-систем пов'язане з низкою етичних і біобезпекових питань, особливо у контексті редагування геному людини. Тому впровадження цих технологій у медичну практику потребує суворого регулювання та контролю.

Для майбутніх фармацевтів знання принципів дії CRISPR/Cas-систем є важливими для розуміння сучасних підходів до створення таргетних лікарських засобів, розвитку персоналізованої медицини та оцінки потенційних ризиків і переваг інноваційних біотехнологій.

МЕДИЧНА БІОТЕХНОЛОГІЯ: ПОНЯТТЯ ТА НАПРЯМИ

Медична біотехнологія — це галузь біотехнології, що використовує клітини, біологічні системи та методи генної інженерії для створення лікарських засобів, вакцин, діагностичних тестів і терапевтичних технологій.

Основними напрямками медичної біотехнології є:

- отримання **рекомбінантних білкових препаратів**;
- виробництво **вакцин нового покоління**;
- створення **моноклональних антитіл**;
- розвиток **генної та клітинної терапії**;
- біотехнологічні методи діагностики.

Біотехнологічні лікарські засоби

Завдяки генно-інженерним технологіям отримано низку життєво важливих лікарських препаратів. Класичним прикладом є рекомбінантний людський інсулін, який повністю замінив тваринні аналоги та значно знизив ризик алергічних реакцій. Також до біотехнологічних препаратів належать гормон росту, еритропоетин, інтерферони, фактори згортання крові, ферментні препарати.

Особливе місце займають моноклональні антитіла, які широко застосовуються в онкології, ревматології та імунології завдяки високій специфічності дії.

Моноклональні антитіла — це високо специфічні імуноглобуліни, отримані методами генної інженерії та клітинної біотехнології, які розпізнають один визначений антиген або епітоп. Їх створення ґрунтується на принципі клональності імунної відповіді та можливості отримання ідентичних антитіл з однієї клітинної лінії.

Класичним методом одержання моноклональних антитіл є гібридомна технологія, що передбачає злиття В-лімфоцитів, які продукують антитіла, з пухлинними клітинами (міеломами). У сучасній медичній біотехнології також широко застосовуються рекомбінантні технології, які дозволяють створювати химерні, гуманізовані та повністю людські моноклональні антитіла, що значно знижує імуногенність препаратів.

Моноклональні антитіла застосовуються як таргетні лікарські засоби, оскільки здатні вибірково впливати на молекулярні мішені — рецептори клітин, фактори росту, цитокіни або поверхневі антигени. Основними механізмами їх дії є блокування рецепторів, нейтралізація біологічно активних молекул, індукція апоптозу клітин-мішеней та активація імунних механізмів.

Генна та клітинна терапія

Генна терапія — це метод лікування, що ґрунтується на введенні в клітини пацієнта функціонально повноцінних генів з метою компенсації або корекції генетичних дефектів. Вона

розглядається як перспективний підхід до лікування спадкових захворювань, деяких форм раку та вірусних інфекцій.

Клітинна терапія передбачає використання стовбурових або диференційованих клітин для відновлення пошкоджених тканин і органів. Ці напрями активно розвиваються та мають значний потенціал у майбутній медицині.

Значення генної інженерії та біотехнології для фармації

Фармацевт відіграє ключову роль у впровадженні біотехнологічних продуктів у медичну практику, беручи участь у процесах розробки, виробництва, контролю якості, зберігання та раціонального застосування біологічних лікарських засобів. Це зумовлює необхідність глибокого розуміння принципів генної інженерії, механізмів дії рекомбінантних препаратів, особливостей біотехнологічного виробництва та вимог біобезпеки.

Розвиток персоналізованої медицини та таргетної терапії вимагає від майбутніх фармацевтів знань щодо молекулярних мішеней, регуляції експресії генів і сучасних методів біомедичних досліджень.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання на початку: «Сучасна медицина дедалі частіше використовує лікарські засоби біологічного походження — рекомбінантні білки, вакцини, моноклональні антитіла. Чому традиційні методи хімічного синтезу не завжди є ефективними для створення таких препаратів і яку роль у цьому відіграє генна інженерія?».

Інтерактивне питання: «Чому рекомбінантний інсулін, отриманий за допомогою генної інженерії, є безпечнішим і ефективнішим за інсулін тваринного походження? Які біотехнологічні принципи це забезпечують?».

Питання для роздумів: «CRISPR/Cas-системи дозволяють здійснювати точкове редагування геному. Які потенційні переваги й ризики застосування цих технологій у медицині та фармації?».

Клінічне питання: «У практиці лікарні застосовується моноклональне антитіло як таргетний препарат для лікування онкологічного захворювання. Які особливості його механізму дії, зберігання та контролю якості повинен враховувати фармацевт?».

Питання для самоконтролю до теми

1. Дайте визначення генної інженерії та медичної біотехнології. Яке їх значення для фармації?
2. Які молекулярно-біологічні процеси лежать в основі генно-інженерних технологій?
3. Назвіть основні етапи створення рекомбінантної ДНК.
4. Які ферменти використовують у генної інженерії та яку функцію вони виконують?
5. Що таке вектори? Які типи векторів застосовуються у біотехнології?
6. Поясніть принцип полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та її практичне значення.
7. Дайте визначення медичної біотехнології та охарактеризуйте її основні напрями.
8. Які лікарські засоби належать до біотехнологічних препаратів? Наведіть приклади.
9. У чому полягають переваги рекомбінантних білкових препаратів над традиційними?
10. Що таке генна терапія? Які захворювання можуть бути об'єктами її застосування?
11. Поясніть принцип дії CRISPR/Cas-систем.
12. Які переваги CRISPR/Cas-технологій порівняно з класичними методами генної інженерії?
13. Які етичні та біобезпеківі аспекти пов'язані з редагуванням геному людини?

14. Дайте визначення моноклональних антитіл. Які методи їх отримання існують?
15. Чим відрізняються химерні, гуманізовані та повністю людські моноклональні антитіла?
16. Охарактеризуйте механізми дії моноклональних антитіл як таргетних препаратів.
17. У яких галузях медицини найчастіше застосовуються моноклональні антитіла?
18. Які вимоги до зберігання та транспортування біотехнологічних лікарських засобів?
19. Яку роль відіграє фармацевт у забезпеченні якості й безпеки біологічних препаратів?
20. Чому знання основ генної інженерії є необхідними для професійної діяльності сучасного фармацевта?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Чопяк В.В. Клінічна імунологія та алергологія: підручник / А.М. Гаврилюк, С.О. Зубченко та ін. – Київ: Медицина, 2024, – 496 с.
4. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
5. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

- 1....Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2010, 74(3): 417-433.
- 2....Sandle, T. *Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control*. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ. «ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ. АНТИБІОТИКИ»

Актуальність теми: Хіміотерапевтичні препарати та антибіотики є однією з ключових груп лікарських засобів у сучасній клінічній медицині та фармацевтичній практиці. Вони широко застосовуються для лікування інфекційних захворювань бактеріальної, грибкової та паразитарної етіології, а також для профілактики інфекційних ускладнень у хірургії, трансплантології та онкології.

Раціональне застосування антимікробних засобів неможливе без глибокого розуміння механізмів їх дії, спектра антимікробної активності, фармакокінетики, побічних ефектів і взаємодій з іншими лікарськими засобами. Особливої актуальності тема набуває в умовах глобального зростання антибіотикорезистентності, появи мультирезистентних штамів мікроорганізмів та зниження ефективності традиційних антибактеріальних препаратів.

Для майбутніх фармацевтів знання принципів дії хіміотерапевтичних препаратів та антибіотиків є необхідними для забезпечення раціональної фармакотерапії, фармацевтичної опіки пацієнтів, профілактики нераціонального застосування антибіотиків і розвитку резистентності. Важливою є роль фармацевта у просвітницькій діяльності щодо правильного використання антибіотиків і дотримання принципів антимікробної політики.

Мета

Навчальна мета:

- Сформувати у здобувачів вищої освіти системні знання про хіміотерапевтичні препарати та антибіотики
- Ознайомити з основними групами антибактеріальних засобів і механізмами їх дії
- Пояснити принципи вибору антибіотиків залежно від збудника та клінічної ситуації
- Розкрити механізми формування антибіотикорезистентності з принципами раціональної антибіотикотерапії та фармацевтичної опіки.

Виховна мета:

- Сформувати відповідальне ставлення до застосування антимікробних препаратів;
- Виховати розуміння ролі фармацевта у профілактиці антибіотикорезистентності;
- Сприяти розвитку клінічного мислення та доказового підходу до фармакотерапії;
- Розвинути навички етичного та професійного консультування пацієнтів щодо прийому антибіотиків.

Основні поняття (перелік питань)

Хіміотерапевтичні препарати – лікарські засоби синтетичного або напівсинтетичного походження, що вибірково пригнічують життєдіяльність збудників інфекцій або пухлинних клітин.

Антибіотики – природні або напівсинтетичні речовини мікробного походження, що вибірково пригнічують ріст або спричиняють загибель бактерій.

Механізми дії антибіотиків – пригнічення синтезу клітинної стінки, білка, нуклеїнових кислот, порушення функцій цитоплазматичної мембрани, антиметаболітна дія.

Спектр антимікробної активності – коло мікроорганізмів, чутливих до певного препарату (вузький і широкий спектр дії).

Бактерицидна та бактеріостатична дія – здатність препарату вбивати бактерії або пригнічувати їх ріст.

Антибіотикорезистентність – природна або набута стійкість мікроорганізмів до дії антибіотиків (ферментативна інактивація, зміна мішені, ефлюксні насоси, біоплівки).

Раціональна антибіотикотерапія – застосування антибіотиків з урахуванням збудника, чутливості, дози, тривалості лікування та профілю безпеки.

Антибіотик-stewardship – комплекс заходів щодо контролю та оптимізації застосування антимікробних засобів.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ПОНЯТТЯ ПРО ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА АНТИБІОТИКИ

Хіміотерапевтичні препарати – це група лікарських засобів, які вибірково діють на мікроорганізми або клітини-мішені, пригнічуючи їх ріст або спричиняючи загибель, при цьому мінімально ушкоджуючи клітини організму людини. До цієї групи належать антибактеріальні, противірусні, протигрибкові та протипаразитарні засоби.

Антибіотики є підгрупою хіміотерапевтичних препаратів природного, напівсинтетичного або синтетичного походження, які вибірково пригнічують життєдіяльність бактерій. Перший антибіотик — пеніцилін — був відкритий Олександр Флемінг, що започаткувало еру сучасної антибіотикотерапії та докорінно змінило підходи до лікування інфекційних захворювань. Подальший розвиток фармацевтичної хімії дозволив створити велику кількість напівсинтетичних і синтетичних антибактеріальних препаратів з покращеними властивостями.

До основних груп антибіотиків належать β -лактами, аміноглікозиди, макроліди, тетрацикліни, фторхінолони, глікопептиди, лінкозаміди, рифаміцини та інші. Кожна група має специфічний механізм дії, спектр антимікробної активності, фармакокінетичні особливості (всмоктування, розподіл, біодоступність, проникнення у тканини) та профіль безпеки. Для фармацевта важливо розуміти відмінності між бактерицидними (знищують бактерії) та бактериостатичними (пригнічують ріст) препаратами, а також вплив концентрації препарату і тривалості курсу на ефективність лікування.

МЕХАНІЗМИ ДІЇ АНТИБІОТИКІВ

Антибіотики реалізують антимікробну дію шляхом впливу на життєво важливі структури та процеси в бактеріальній клітині:

- **Інгібування синтезу клітинної стінки** (β -лактами, глікопептиди) — призводить до лізису бактерій, особливо в період активного поділу.
- **Пригнічення синтезу білка на рибосомах** (аміноглікозиди, макроліди, тетрацикліни) — порушує синтез ферментів і структурних білків.
- **Порушення синтезу ДНК і РНК** (фторхінолони, рифампіцин) — блокує реплікацію і транскрипцію генетичного матеріалу бактерій.
- **Ушкодження цитоплазматичної мембрани** (поліміксини) — змінює проникність мембрани та призводить до загибелі клітини.
- **Блокада метаболічних шляхів** (сульфаніламід, триметоприм) — пригнічує синтез фолієвої кислоти, необхідної для росту бактерій.

Вибірковість дії антибіотиків зумовлена відмінностями між клітинами мікроорганізмів і клітинами людини (наявність клітинної стінки у бактерій, відмінна структура рибосом, особливості метаболізму). Фармацевт повинен враховувати, що деякі антибіотики мають вузький спектр дії, а інші — широкий, що безпосередньо впливає на ризик дисбіозу та формування резистентності.

ПРИНЦИПИ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Раціональна антибіотикотерапія ґрунтується на принципах доказової медицини та індивідуального підходу до пацієнта. Вона передбачає:

- ідентифікацію збудника та визначення його чутливості до антибіотиків;

- урахування локалізації інфекційного процесу та здатності препарату проникати у відповідні тканини;
- аналіз фармакокінетики та фармакодинаміки (час- або концентраційозалежний ефект);
- врахування віку, маси тіла, функції печінки і нирок, супутньої патології;
- оцінку ризику побічних ефектів, алергічних реакцій та лікарських взаємодій;
- вибір оптимальної дози, тривалості курсу та лікарської форми.

Фармацевт відіграє ключову роль у забезпеченні правильного застосування антибіотиків: пояснює пацієнтам режим прийому, необхідність завершення повного курсу терапії, застерігає від самовільної відміни препарату при покращенні стану та попереджає про можливі побічні реакції.

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЯК ГЛОБАЛЬНА ПРОБЛЕМА

Антибіотикорезистентність формується внаслідок мутацій та горизонтального переносу генів між бактеріями (плазмід, транспозони). Нераціональне застосування антибіотиків, самолікування, неправильні дози та передчасне припинення курсу сприяють відбору резистентних штамів, зокрема метицилін-резистентних штамів *Staphylococcus aureus*.

Подолання проблеми антибіотикорезистентності потребує комплексного підходу: впровадження програм антимікробного контролю (antibiotic stewardship), обмеження безрецептурного відпуску антибіотиків, моніторингу резистентності, розробки нових антимікробних препаратів і альтернативних підходів (бактеріофаги, антимікробні пептиди).

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТА У ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ

Фармацевт є важливою ланкою між лікарем і пацієнтом. Він здійснює фармацевтичну опіку, контролює коректність призначень, інформує пацієнтів щодо правил прийому антибіотиків, взаємодії з їжею та іншими лікарськими засобами, умов зберігання препаратів.

Окремим напрямом діяльності є просвітницька робота щодо небезпеки самолікування антибіотиками, використання «залишків» препаратів з попередніх курсів лікування та передачі антибіотиків іншим особам. Фармацевт також бере участь у профілактиці побічних ефектів (наприклад, рекомендації щодо пробіотиків за показаннями, контролю симптомів алергії) та сприяє формуванню відповідального ставлення населення до антимікробної терапії.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції

Питання для обговорення під час лекції

Проблемне питання на початку: «Чому, незважаючи на наявність великої кількості антибіотиків, інфекційні захворювання залишаються серйозною загрозою для системи охорони здоров'я?»

Інтерактивне питання: «Чим небезпечне передчасне припинення курсу антибіотикотерапії для пацієнта та суспільства?»

Питання для роздумів: «Які наслідки для медицини може мати масове та безконтрольне використання антибіотиків?»

Клінічне питання: «Пацієнт самостійно припинив прийом антибіотика після зникнення симптомів інфекції. Які ризики цього рішення та яку консультацію повинен надати фармацевт?»

Питання для самоконтролю до теми

1. Дайте визначення хіміотерапевтичних препаратів і антибіотиків.
2. Які основні групи антибіотиків ви знаєте?
3. Поясніть механізми дії антибіотиків на бактеріальну клітину.
4. Чим відрізняється бактерицидна дія від бактеріостатичної?

5. Що таке спектр антимікробної активності?
6. Які чинники впливають на вибір антибіотика?
7. Охарактеризуйте механізми формування антибіотикорезистентності.
8. Яку роль відіграє біоплівкоутворення у зниженні ефективності антибіотиків?
9. Поясніть принципи раціональної антибіотикотерапії.
10. Які побічні ефекти можуть виникати при застосуванні антибіотиків?
11. Що таке антибіотик-stewardship і чому він важливий?
12. Яку роль відіграє фармацевт у профілактиці антибіотикорезистентності?
13. Чому самолікування антибіотиками є небезпечним?
14. Які вимоги до зберігання антибіотиків?
15. Як антибіотики можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами?
16. Які принципи консультування пацієнтів щодо прийому антибіотиків?
17. У яких випадках доцільно застосовувати комбіновану антибіотикотерапію?
18. Які сучасні напрями розробки нових антимікробних препаратів?
19. Які наслідки має глобальне поширення резистентних штамів бактерій?
20. Чому майбутній фармацевт повинен досконало володіти знаннями з антибіотикотерапії?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Чопяк В.В. Клінічна імунологія та алергологія: підручник / А.М. Гаврилюк, С.О. Зубченко та ін. – Київ: Медицина, 2024, – 496 с.
4. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
5. Ширококов В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ. «ОСНОВИ ІМУНОЛОГІЇ»

Актуальність теми: Імунологія є фундаментальною наукою, що вивчає механізми захисту організму від інфекційних агентів, чужорідних речовин і трансформованих клітин. Для майбутніх фармацевтів розуміння принципів функціонування імунної системи має ключове значення у контексті створення, виробництва, контролю якості та раціонального застосування імунобіологічних препаратів: вакцин, сироваток, імуноглобулінів, імуномодуляторів і біотехнологічних лікарських засобів.

Сучасна фармація тісно пов'язана з розвитком вакцинології, імунотерапії, застосуванням моноклональних антитіл та імуноонкологічних препаратів. Пандемії, зростання поширеності імунозалежних захворювань, алергічних реакцій та аутоімунної патології актуалізують потребу у фахівцях, які розуміють базові механізми імунної відповіді та принципи імунопрофілактики.

Для фармацевта важливо орієнтуватися в механізмах дії вакцин і імунобіологічних препаратів, умовах їх зберігання (холодовий ланцюг), можливих побічних реакціях і протипоказаннях. Знання основ імунології є необхідними для фармацевтичної опіки, консультування пацієнтів та участі в програмах імунопрофілактики.

Мета

Навчальна мета:

- Сформувати у здобувачів вищої освіти базові знання з імунології
- Ознайомити з будовою та функціями імунної системи людини
- Пояснити механізми вродженого та набутого імунітету
- Розкрити принципи імунопрофілактики та імунотерапії
- Ознайомити з основами серологічної діагностики інфекційних захворювань.

Виховна мета:

- Сформувати науковий світогляд і відповідальне ставлення до вакцинації;
- Виховати професійну культуру фармацевта у сфері імунобіологічних препаратів;
- Сприяти усвідомленню ролі фармацевта у профілактиці інфекційних захворювань;
- Розвинути критичне мислення щодо оцінки ефективності та безпеки імунобіологічних засобів.

Основні поняття (перелік питань)

Імунітет – здатність організму розпізнавати та елімінувати чужорідні агенти (антигени).

Вроджений імунітет – неспецифічні механізми захисту (фагоцитоз, комплемент, бар'єрні функції).

Адаптивний імунітет – специфічний імунітет, опосередкований Т- та В-лімфоцитами, з формуванням імунологічної пам'яті

Антиген – речовина, здатна специфічно взаємодіяти з антитілами або Т-клітинними рецепторами та індукувати імунну відповідь

Антигени мікроорганізмів – структурні компоненти бактерій (ліполісахариди, пептидоглікан, капсульні полісахариди, білки, джгутики) та вірусів (капсидні та оболонкові білки)

Антитіла (імуноглобуліни) – глікопротеїни, що продукуються В-лімфоцитами (плазматичними клітинами) і специфічно зв'язуються з антигенами

Структура антитіл – два важких та два легких ланцюги, з'єднані дисульфідними зв'язками, що утворюють Y-подібну структуру з Fab-фрагментами (антигензв'язувальні) та Fc-

фрагментом (ефекторний)

Класи імуноглобулінів:

IgM – перші антитіла первинної імунної відповіді, пентамерна структура

IgG – основний клас антитіл вторинної відповіді, проникають через плаценту

IgA – секреторний імуноглобулін слизових оболонок (включаючи порожнину рота), димерна форма

IgE – медіатор алергічних реакцій та протипаразитарного імунітету

IgD – рецептор на поверхні В-лімфоцитів

Первинна і вторинна імунна відповідь – характеризуються різною швидкістю, інтенсивністю та класами антитіл

Антигенпрезентуючі клітини (АПК) – дендритні клітини, макрофаги, В-лімфоцити, що презентують антигенні пептиди у комплексі з МНС

Т-хелпери (CD4+) – регулюють імунну відповідь через секрецію цитокінів (Th1, Th2, Th17 субпопуляції)

Цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8+) – знищують інфіковані вірусами або пухлинні клітини

Взаємодія клітин імунної системи – кооперація між АПК, Т-хелперами та В-лімфоцитами для ефективної гуморальної відповіді; активація макрофагів Т-хелперами для клітинного імунітету

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ІМУННА СИСТЕМА ОРГАНІЗМУ

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

Імунна система - система лімфоїдно-макрофагальних клітин, вона складається з системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ), Т- та В-систем лімфоїдної тканини. **Особливості імунної системи:**

1. Постійна **рециркуляція** клітин з центральних в периферійні органи, потім - в тканини та знову повернення в лімфообіг та кровообіг.

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

ВИДИ ІМУНІТЕТУ

ІМУНІТЕТ			
Видовий		Набутий	
Природний		Штучний	
активний	пасивний	активний	пасивний

Розрізняють такі форми прояву імунітету: **антибактеріальний, антитоксичний, противірусний, протипаразитарний, протипухлинний, трансплантаційний.**

Протиінфекційний імунітет в принципі може бути **стерильним та нестерильним (інфекційним).**

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

Фагоцитоз - поглинання та перетравлення часток спеціалізованими клітинами-фагоцитами. Процес фагоцитозу включає декілька стадій:

1. Хемотаксис
2. Адгезія
3. Ендоцитоз

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

I. I. Мечников виділив дві форми фагоцитів – **макрофаги та мікрофаги.**

До мікрофагів відносять нейтрофільні гранулоцити. Виділяють рухомі макрофаги (моноцити, полібласти, гістіоцити) та нерухомі (купферовські клітини печінки, клітини ендотелію капілярів, клітини строми селезінки та лімфовузлів, альвеолярні макрофаги та ін.).

До клітинних факторів необхідно віднести також шкіру та слизові, 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 треба віднести нульові лімфоцити-кілери.

Специфічні клітинні захисні фактори - сенсibiliзовані антигенреактивні Т-лімфоцити.

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

Комплемент - складний комплекс білків плазми (близько 20), який має протимікробну та цитоцидну дію. Для нього є характерним те, що цей комплекс звичайно знаходиться у неактивному стані та не чинить будь-якої помітної дії. Відомі два шляхи активації комплементу - класичний та альтернативний. **Класичний шлях активації комплементу** здійснюється комплексом антиген-антитіло. У даному випадку необхідна обов'язкова дія антитіл, які відносяться до імуноглобулінів класів G та M. **Альтернативний шлях активації комплементу** відбувається без участі антитіл, полісахариди багатьох бактерій.

У рідинах організму циркулюють й інші активні компоненти, такі як **лізоцим, Х-та В-лізини, туберкулостатичний фактор, інтерферони, білки гострої фази**

Специфічні фактори гуморального захисту - **антитіла.**

Таблиця 2. НЕСПЕЦИФІЧНІ ФАКТОРИ ЗАХИСТУ ТА ІМУННА РЕАКТИВНІСТЬ

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

Антиген — речовина або істота з ознаками генетичної чужорідності, здатна спричиняти в організмі імунологічні реакції (синтез АТ, розвиток ГНТ і ГУТ, імунологічної пам'яті, імунологічної толерантності, ідіотип — антиідіотипних взаємодій).

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

Умови антигенності.

Чужорідність.

Достатня молекулярна маса.

Антигенність

Імуногенність

Специфічність

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

В бактеріальній клітині виділяють **соматичні** О-антигени, **джгутикові** Н-антигени, оболонкові або **капсульні** К-антигени.

Протективні антигени — це антигени, спроможні викликати в організмі утворення ефективного протиінфекційного імунітету

АНТИГЕНИ ЛЮДИНИ- Розрізняють три основних групи антигенів тваринних тканин: видові антигени, антигени еритроцитів та антигени ядерних клітин.

Антитіло — білок-імуноглобулін, який виробляється в організмі у відповідь на антиген і здатний специфічно взаємодіяти з відповідним антигеном.

Молекула будь-якого імуноглобуліну структурно організована за одним планом. Молекула імуноглобуліну складається з двох типів ланцюгів — важких, Н (англ. heavy) та легких, L (англ. light). Ланцюги зв'язані дисульфідними містками. Активний центр антитіла, який реагує з антигеном, називається «**паратопом**». Паратоп утворений варіабельними ділянками легких та важких ланцюгів.

При розщепленні протеолітичними ферментами з молекули імуноглобуліну утворюються два, або три фрагменти. У разі дії пепсину — Fc – и (Fab)₂ – фрагменти, папаїну – Fc – и 2 Fab –фрагменти.

IgG — основний клас імуноглобулінів. Структура IgG відповідає вищезазначеній. У сироватці міститься до 80% антитіл класу IgG. єдиний клас антитіл, який проходить через плаценту та утворює натуральний пасивний імунітет.

IgM — макроглобуліни, їх вміст у сироватці крові складає 5 — 10 % усіх антитіл, вони — пентамери. IgM раніше усіх з'являються в філогенезі та при імунній відповіді на антиген.

IgA — секреторні антитіла. Їх може бути до 10 % у сироватці, але основна маса їх знаходиться на слизових оболонках, зберігають активність на слизових дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, передаються дитині з молоком матері.

IgE — реактини, шкірно-сенсibiliзуючі антитіла, відіграють роль у алергічних реакціях. Містять цитофільний компонент для зв'язку з опасистими (англ. mast cell, тучними) клітинами, базофілами, клітинами шкіри.

IgD — мало вивчені. Можливо, беруть участь в аутоалергічних процесах.

Значення імунології для фармацевтичної практики

Фармацевт бере участь у зберіганні та відпуску вакцин з дотриманням «холодового ланцюга», консультуванні пацієнтів щодо вакцинації, можливих побічних реакцій і взаємодій. Знання імунології необхідні для розуміння механізмів дії імунобіологічних препаратів, участі у фармаконагляді та просвітницькій роботі.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції

Питання для обговорення під час лекції

Проблемне питання на початку: «Чому вакцинація є одним з найефективніших методів профілактики інфекційних захворювань, але водночас викликає суспільні дискусії?»

Інтерактивне питання: «У чому полягає різниця між активним і пасивним імунітетом з точки зору тривалості захисту?»

Питання для роздумів: «Які ризики та переваги має широке застосування імунотерапії в сучасній медицині?»

Клінічне питання: «Пацієнт звернувся до аптеки з питанням щодо зберігання вакцини вдома перед введенням. Які рекомендації повинен надати фармацевт?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Дайте визначення імунітету та імунології.
2. Які основні функції імунної системи?
3. Назвіть центральні та периферичні органи імунної системи.
4. Порівняйте вроджений і набутий імунітет.
5. Що таке антиген і антитіло?
6. Які класи імуноглобулінів ви знаєте та які їх функції?
7. У чому полягає різниця між гуморальним і клітинним імунітетом?
8. Що таке імунологічна пам'ять і яке її значення?
9. Які типи вакцин застосовуються у практиці?
10. Чим відрізняється активна імунізація від пасивної?
11. Які можливі побічні реакції після вакцинації?
12. Що таке імунодефіцитні стани?
13. Які механізми лежать в основі автоімунних захворювань?
14. Що таке алергічні реакції та які їх типи?
15. Яке значення має комплемент у вродженому імунітеті?
16. Які сучасні напрями імунотерапії ви знаєте?
17. Яку роль відіграють моноклональні антитіла в медицині?
18. Які вимоги до зберігання імунобіологічних препаратів?
19. Яку роль відіграє фармацевт у програмах імунопрофілактики?
20. Чому знання основ імунології є необхідними для професійної діяльності фармацевта?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Чопяк В.В. Клінічна імунологія та алергологія: підручник / А.М. Гаврилюк, С.О. Зубченко та ін. – Київ: Медицина, 2024, – 496 с.
4. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
5. Ширококов В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ. «БІОЛОГІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ»

Актуальність теми: Біологія імунної відповіді вивчає динамічні молекулярні та клітинні механізми реалізації імунного захисту у відповідь на інфекційні агенти, вакцинальні антигени та інші імуногенні стимули. Для фармацевта глибоке розуміння етапів формування імунної відповіді є необхідним для прогнозування ефективності вакцинації, оцінки дії імуномодуючих та імуносупресивних препаратів, а також для контролю біотехнологічних імунобіологічних лікарських засобів.

Сучасна фармакотерапія активно використовує препарати, що впливають на регуляцію імунної відповіді: імуностимулятори, імуносупресанти, цитокінні препарати, моноклональні антитіла. Водночас порушення регуляції імунної відповіді лежить в основі хронічних запальних захворювань, імунопатології, поствакцинальних реакцій та ускладнень імунотерапії.

Розуміння біології імунної відповіді дозволяє фармацевту брати участь у фармаконагляді за імунобіологічними препаратами, оцінювати ризики гіперчутливості, імуних побічних реакцій та інтерпретувати результати серологічного й імунологічного моніторингу.

Мета

Навчальна мета:

- Сформувати у здобувачів системне уявлення про етапи формування імунної відповіді
- Пояснити молекулярні механізми активації лімфоцитів і клональної експансії
- Розкрити роль цитокінів і коstimуляторних сигналів у регуляції імунної відповіді
- Ознайомити з механізмами імунологічної толерантності та імунорегуляції
- Пояснити біологічні основи формування імунної пам'яті після інфекцій і вакцинації.

Виховна мета:

- Сформувати відповідальне ставлення до застосування імуномодуючих препаратів;
- Виховати клінічне мислення щодо інтерпретації імуних реакцій;
- Сприяти усвідомленню ролі фармацевта у фармаконагляді за імунотерапією;
- Розвинути критичне мислення щодо оцінки ефективності вакцин та імунотерапевтичних стратегій.

Основні поняття (перелік питань)

Імунна відповідь – каскад клітинних і молекулярних реакцій, що виникають у відповідь на антиген та спрямовані на його елімінацію.

Стадії імунної відповіді – індукційна, ефекторна та регуляторна фази.

Клональна селекція та експансія – вибір і проліферація антиген-специфічних клонів Т- і В-лімфоцитів.

Костимуляція – додаткові сигнали активації лімфоцитів (CD28–B7, CD40–CD40L).

Цитокіни – сигнальні молекули міжклітинної комунікації (інтерлейкіни, інтерферони, фактор некрозу пухлин).

Поляризація Т-хелперної відповіді – диференціація Th1, Th2, Th17, Treg-залежно від цитокінового мікрооточення.

Афінне дозрівання антитіл – підвищення спорідненості антитіл до антигену в гермінативних центрах.

Класове перемикання імуноглобулінів – перехід синтезу антитіл з IgM на IgG, IgA або IgE.

Імунологічна толерантність – відсутність імунної відповіді на власні антигени або нешкідливі антигени.

Регуляторні механізми імунітету – Treg-клітини, інгібіторні рецептори, протизапальні цитокіни.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ІНІЦІАЦІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Імунна відповідь починається з первинного розпізнавання чужорідних структур (антигенів) клітинами вродженого імунітету – макрофагами, дендритними клітинами, нейтрофілами. Вони експресують рецептори розпізнавання патернів (PRR), які зв'язують консервативні молекулярні мотиви патогенів (PAMP). Після фагоцитозу та процесингу антигену професійні антигенпрезентуючі клітини мігрують у лімфатичні вузли, де відбувається презентація пептидних фрагментів антигену на молекулах головного комплексу гістосумісності (MHC) наївним Т-лімфоцитам.

Активація Т-клітин потребує **двох сигналів**:

- специфічного – через взаємодію TCR з комплексом антиген–MHC;
- костимуляторного – через взаємодію CD28 на Т-лімфоциті з B7-молекулами на антигенпрезентуючій клітині.

За відсутності другого сигналу формується стан функціональної анергії або імунологічної толерантності. Це має принципове значення для підтримання імунного гомеостазу та профілактики аутоімунних реакцій. Для фармацевтів важливо розуміти, що саме на цьому етапі діють деякі імуномодуючі препарати, які впливають на активацію або гальмування Т-клітинної відповіді.

КЛОНАЛЬНА ЕКСПАНСІЯ ТА ДИФЕРЕНЦІАЦІЯ

Після повноцінної активації відбувається клональна експансія – проліферація антиген-специфічних Т- та В-лімфоцитів. Кожен клон несе рецептор, комплементарний до певного антигену, що забезпечує високу специфічність імунної відповіді.

Т-лімфоцити диференціюються в ефекторні клітини (цитотоксичні Т-лімфоцити, Т-хелпери різних субпопуляцій) і клітини пам'яті. В-лімфоцити у гермінативних центрах лімфатичних вузлів та селезінки проходять процеси:

- **класового перемикання імуноглобулінів** (з IgM на IgG, IgA або IgE),
- **афінного дозрівання антитіл** (підвищення спорідненості антитіл до антигену).

Ці механізми забезпечують не лише кількісне, а й якісне посилення гуморальної відповіді. Для фармацевтичної практики це має значення при оцінці ефективності вакцинації та при застосуванні імунобіологічних препаратів (вакцин, імуноглобулінів, моноклональних антитіл).

ЦИТОКІНОВА РЕГУЛЯЦІЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Цитокіни – це низькомолекулярні сигнальні білки, які координують взаємодію клітин імунної системи, визначаючи напрям, інтенсивність і тривалість імунної відповіді. Вони діють у паракринному та аутокринному режимах і формують складні регуляторні мережі.

Поляризація Т-хелперної відповіді (Th1, Th2, Th17, Treg) визначає тип імунної реактивності:

- **Th1-відповідь** – переважно протимікробна (внутрішньоклітинні патогени),
- **Th2-відповідь** – протипаразитарна та алергічна,
- **Th17-відповідь** – участь у захисті слизових оболонок і хронічному запаленні,
- **Treg** – імуnoreгуляторна, обмежує надмірну імунну активацію.

Дисбаланс цитокинової мережі лежить в основі хронічних запальних процесів, автоімунних та алергічних захворювань. У фармакотерапії це враховується при застосуванні біологічних препаратів – інгібіторів окремих цитокінів або їх рецепторів (наприклад, анти-TNF-терапія).

ЕФЕКТОРНІ МЕХАНІЗМИ ЕЛІМІНАЦІЇ АНТИГЕНУ

Ефекторна фаза імунної відповіді спрямована на знешкодження та видалення антигену з організму. Вона включає:

- **клітинні механізми** – цитотоксичну дію Т-лімфоцитів щодо інфікованих або трансформованих клітин;
- **гуморальні механізми** – нейтралізацію антигенів антитілами, опсонізацію та активацію комплементу;
- **фагоцитоз** – поглинання і знищення мікроорганізмів макрофагами та нейтрофілами;
- **систему комплементу**, яка підсилює запалення та сприяє лізису клітин.

Кооперація між клітинними та гуморальними механізмами забезпечує ефективну елімінацію збудника і локалізацію інфекційного процесу. Розуміння цих процесів є важливим для фармацевтів при оцінці дії імуномодуляторів та імунобіологічних препаратів.

ФОРМУВАННЯ ІМУНОЛОГІЧНОЇ ПАМ'ЯТІ

Після завершення гострої фази імунної відповіді більшість ефекторних клітин гине шляхом апоптозу, але частина переходить у стан довгоживучих клітин пам'яті. Вони забезпечують remembering-антигену та швидку, інтенсивнішу вторинну відповідь при повторному контакті з тим самим патогеном.

Цей механізм лежить в основі принципу вакцинації та ревакцинації, а також визначає тривалість постінфекційного імунітету. Для фармацевтів важливо розуміти відмінності між активною і пасивною імунізацією, типами вакцин (живі, інактивовані, субодиничні, рекомбінантні) та факторами, що впливають на формування тривалого імунного захисту.

РЕГУЛЯЦІЯ ТА ЗАВЕРШЕННЯ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ

Після елімінації антигену імунна відповідь повинна бути своєчасно пригнічена, щоб запобігти ушкодженню власних тканин. У цьому процесі ключову роль відіграють регуляторні Т-клітини, інгібіторні рецептори та протизапальні цитокіни.

Порушення механізмів регуляції може призводити до імунопатологічних станів: автоімунних захворювань, алергічних реакцій, хронічного запалення. Сучасна фармакотерапія активно використовує препарати, що впливають на контрольні точки імунітету (checkpoint-інгібітори), які застосовують в онкології для посилення протипухлинної імунної відповіді (наприклад, терапія, що модулює сигнальні шляхи PD-1/PD-L1 або CTLA-4).

Для фармацевтів важливим є розуміння не лише механізмів дії таких препаратів, а й можливих імунних побічних ефектів, необхідності фармаконагляду та інформування пацієнтів про ризики імунних ускладнень.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції

Питання для обговорення під час лекції

Проблемне питання на початку: «Чому імунна відповідь може бути як захисною, так і ушкоджувальною для організму?»

Інтерактивне питання: «Чим пояснюється вища ефективність вторинної імунної відповіді після вакцинації?»

Питання для роздумів: «Які ризики може нести фармакологічне посилення імунної відповіді?»

Клінічне питання: «Пацієнт отримує імуносупресивну терапію. Які особливості імунної відповіді та вакцинації слід враховувати фармацевту при консультуванні?»

Питання для самоконтролю до теми

1. Дайте визначення імунної відповіді.
2. Які основні стадії формування імунної відповіді?
3. Що таке клональна селекція та експансія?
4. Яке значення мають костимуляторні сигнали для активації лімфоцитів?
5. Яку роль відіграють цитокіни в регуляції імунної відповіді?
6. Поясніть механізми класового перемикання імуноглобулінів.
7. Що таке афінне дозрівання антитіл і яке його біологічне значення?
8. Які фактори визначають поляризацію Т-хелперної відповіді?
9. Охарактеризуйте ефекторну фазу імунної відповіді.
10. Як формується імунологічна пам'ять?
11. Які механізми забезпечують завершення імунної відповіді?
12. Що таке імунологічна толерантність і як вона формується?
13. Яку роль відіграють регуляторні Т-клітини?
14. Як порушення регуляції імунної відповіді призводять до імунопатології?
15. Які фармакологічні підходи використовують для модуляції імунної відповіді?
16. Чим відрізняється первинна та вторинна імунна відповідь за швидкістю та ефективністю?
17. Як біологія імунної відповіді пов'язана з ефективністю вакцинації?
18. Які особливості імунної відповіді у пацієнтів з імунодефіцитами?
19. Які наслідки може мати надмірна імунна активація?
20. Чому фармацевту важливо розуміти біологію імунної відповіді у професійній діяльності?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Чопяк В.В. Клінічна імунологія та алергологія: підручник / А.М. Гаврилюк, С.О. Зубченко та ін. – Київ: Медицина, 2024, – 496 с.
4. Ширококов В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
5. Ширококов В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ «ІМУНОПАТОЛОГІЯ»

Актуальність теми: Зростання поширеності імунопатологічних станів (алергічних реакцій, автоімунних захворювань, первинних і вторинних імунодефіцитів) та активне впровадження імунотерапії (моноклональні антитіла, імуноглобуліни, інтерферони, імуномодулятори) зумовлюють необхідність глибокого розуміння механізмів імунної відповіді майбутніми фармацевтами. Фахівець з фармації відіграє важливу роль у фармаконагляді, оцінці безпеки та ефективності імунобіологічних лікарських засобів, а також у консультуванні пацієнтів щодо можливих побічних реакцій і взаємодій.

Водночас імунопрофілактика залишається одним із найефективніших напрямів профілактики інфекційних захворювань. Знання принципів вакцинації, умов зберігання і транспортування вакцин («холодового ланцюга») та особливостей їх застосування є необхідними для забезпечення якості фармацевтичної опіки та участі фармацевта в програмах імунопрофілактики населення.

Мета:

Навчальна мета:

- Сформувати розуміння принципів імунопрофілактики та типів вакцин
- Ознайомити з методами активної та пасивної імунізації
- Вивчити основні підходи до імунотерапії інфекційних та онкологічних захворювань
- Пояснити механізми розвитку імунопатологічних станів
- Навчити розпізнавати типи реакцій гіперчутливості
- Ознайомити з основними автоімунними захворюваннями та імунодефіцитами

Виховна мета:

- Виховати відповідальне ставлення до вакцинації як медичного працівника
- Сформувати вміння розпізнавати та надавати допомогу при алергічних реакціях
- Розвинути клінічне мислення для роботи з імунокомпрометованими пацієнтами

Основні поняття (перелік питань):

Імунопрофілактика – попередження інфекційних захворювань шляхом створення штучного імунітету за допомогою вакцинації

Вакцини – препарати, що містять антигени мікроорганізмів для індукції специфічного імунітету

Живі атензовані вакцини – ослаблені штами мікроорганізмів

Інактивовані вакцини – вбиті патогени

Субодиничні вакцини – очищені антигени

Рекомбінантні вакцини – отримані методами генної інженерії

мРНК вакцини – платформа наступного покоління, що забезпечує швидку розробку та потужну імунну відповідь

ДНК вакцини – плазміди, що експресують антигени в клітинах господаря

Ад'юванти – речовини, що посилюють імуногенність вакцин (AS01, CpG 1018, алюмінієві сполуки)

Імунотерапія – лікування захворювань шляхом модуляції імунної системи

Серотерапія – введення готових антитіл (антитоксичні, антибактеріальні сироватки)

Імуномодулятори – препарати, що посилюють або пригнічують імунну відповідь

Моноклональні антитіла – специфічні антитіла для лікування інфекцій, пухлин, автоімунних захворювань

Онколітична віротерапія – використання вірусів для селективного знищення пухлинних клітин

Фаготерапія – застосування бактеріофагів для лікування бактеріальних інфекцій, особливо антибіотикорезистентних

Імунопатологія – патологічні стани, пов'язані з порушенням імунної системи

Реакції гіперчутливості (за класифікацією Джелла і Кумбса):

Тип I (негайного типу, анафілактична) – IgE-опосередкована (алергії, анафілаксія)

Тип II (цитотоксична) – антитіла до клітинних антигенів з активацією комплекменту або АДКЦ

Тип III (імунокомплексна) – утворення та відкладення імунних комплексів у тканинах

Тип IV (сповільненого типу, клітинно-опосередкована) – T-лімфоцит-залежна

Автоімунні захворювання – порушення імунної толерантності з розвитком відповіді проти власних антигенів (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, цукровий діабет I типу)

Імунодефіцити – первинні (вроджені генетичні дефекти) та вторинні (набуті, включаючи ВІЛ-інфекцію)

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ІМУНОПРОФІЛАКТИКА

Вакцина — антигенний препарат із мікроорганізмів для створення штучного активного імунітету (табл.1).

ТАБЛИЦЯ 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	З застосуванням засобів посилення імуногенності та протективної активності

Традиційні вакцини — це в першу чергу **живі вакцини**, які містять в собі штами збудників з ослабленою вірулентністю.

Атенуація, ослаблення вірулентності, базується на емпірично встановленому пастерівському принципі культивування мікроорганізмів в несприятливих умовах.

Живі вакцини мають певні переваги: вони створюють, як правило, напружений та стійкий імунітет, схожий з постінфекційним, а недоліками живих вакцин є загроза розвитку тяжких інфекційних ускладнень у людей з вадами імунної системи — імунодефіцитів.

Убиті (інактивовані) вакцини готують із максимально імуногенних мікроорганізмів шляхом інактивації температурою, формаліном, фенолом, спиртом, ультрафіолетовим промінням в умовах, які виключають денатурацію антигенів.

Вакцини 2-го покоління — **хімічні вакцини**, це очищені вакцини від неактивних баластних речовин і вакцинні препарати тільки з високоімуногенних компонентів мікроорганізмів.

Анатоксин — знешкоджений формаліном екзотоксин, який втратив свої отруйні, але зберіг антигенні властивості, тобто можливість викликати утворення антитіл — анитоксинів.

Отримують анатоксини (синонім — **токсоїди**) із екзотоксину шляхом обробки 0,4 % розчином формаліну при +40 °С протягом чотирьох тижнів (спрощена схема, щоб запам'ятати — правило «четвірки»).

Для підвищення імуногенності хімічних вакцин їх адсорбують на гідроксиді алюмінію та інших сполуках, що переводить розчинні антигени у зв'язані на хімічній основі, створюється депо в організмі з повільною резорбцією антигенів і підсиленням імунної відповіді. Речовини, що підвищують імуногенні препарати, 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. Найбільш широко застосовують асоційовану вакцину АКДП — адсорбовану кашлюково-дифтерійно-правцеву вакцину. Вона містить в собі вбиту кашлюкову вакцину, дифтерійний та правцевий анатоксини.

Рекомбінантні вакцини

Метод заснований 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 гену (антигену). Таким чином, внаслідок культивування клітин можна отримати велику кількість необхідних антигенів.

Синтетичні вакцини. Другий підхід до створення нових вакцин засновано на пептидному синтезі. В результаті дослідження послідовності ДНК, матричної РНК або безпосередньо первинної структури білка може бути визначена повна структура антигену. Не завжди необхідно знати повну амінокислотну послідовність, тому, що суттєві епітопи антигену можуть бути визначені імунологічними методами, але як тільки ці епітопи ідентифіковані, використовують пептидний синтез для опрацювання цих антигенних детермінант.

Антиідіотипічні вакцини. Ідіотипічна детермінанта імуноглобуліну — та частина варібельної ділянки, яка містить антиген-зв'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. Чи є це основою для того, щоб вважати, що антиідіотипічний імуноглобулін може виконувати функцію епітопу як вакцини?

Антиідіотипічні вакцини повинні бути найбільш корисними, коли первісний антиген важко виділити, містить токсичні компоненти або може реверсувати з атенуйованого стану до вихідного (початкового) вірулентного виду.

Вакцини застосовуються в основному для профілактики інфекційних захворювань — вакцинопрофілактики. Виділяють **планову вакцинопрофілактику** — обов'язкову вакцинацію дитячого населення, незалежно від епідемічної ситуації.

Вакцинація **за епідеміологічними показаннями** проводиться в районах, ендемічних за відповідними інфекціями (наприклад, кліщовий енцефаліт), а також для попередження поширення масових епідемій (грипозна, холерна вакцини).

Вакциноterapia — лікування захворювань за допомогою вакцин. Звичайно вакциноterapia застосовується при хронічних захворюваннях, які мають в'ялий перебіг, з метою стимулювання імунної системи організму — при гонореї, дизентерії, бруцельозі, стафілококових інфекціях та інших.

Лікувальні вакцини готуються у виробничих умовах, спеціально для цих цілей. Звичайно це інактивовані вакцини. Тільки один анатоксин застосовується для вакциноterapiї — стафілококовий. Різновид лікувальної вакцини — **аутовакцина**, яка готується індивідуально із мікроорганізму, виділеного від пацієнта, і застосовується тільки для нього. Аутовакцина часто буває значно ефективнішою ніж вакцини із виробничих штамів.

Сироваткові препарати — це імунні сироватки та імуноглобуліни, які отримали з них.

Імунні сироватки — 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. **Імуноглобуліни** — гамаглобулінова фракція сироваток, очищена від білків, які не мають антитільної активності.

Усі сироваткові препарати можуть бути **гомологічними** (з крові людини) та **гетерологічними** (з крові тварин). Гомологічні сироватки та імуноглобуліни мають меншу сенсibiliзуючу дію та довше зберігаються в організмі після введення — до місяця.

Серотерапія. Сироваткові препарати створюють штучний пасивний імунітет, що використовується для лікування та профілактики ряду захворювань. **Лікувальне** застосування мають **гетерологічні сироватки**: протидифтерійна, протиправцева, протиботулінічна, протигангренозна, протизміїна, **гомологічна** протистафілококова плазма і деякі інші. **Імуноглобуліни** застосовують переважно гомологічні — протистафілококовий, протигрипозний, антирабійний та інші.

Серопротілактика — попередження захворювань шляхом утворення штучного пасивного імунітету.

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, і 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**.

Моноклональні антитіла продукуються ізольованим клоном генетично ідентичних клітин, які походять з єдиної стимульованої антитіло-створюючої клітини. Вони можуть бути отримані у великій кількості, використовуючи спеціальні клітини, які мають назву **гібридоми**.

АЛЕРГІЯ. АЛЕРГЕН.

Алергія - підвищена чутливість організму до повторного контакту з антигеном. **Алерген** – антиген, що викликає розвиток підвищеної чутливості і дає алергічні реакції при контакті з сенсibiliзованим організмом, тобто, який має підвищену чутливість. Алергені властивості - здатність антигену викликати і виявляти стан гіперчутливості.

Існує розподіл алергічних реакцій на реакції гіперчутливості негайного типу (ГНТ) і реакції сповільненого типу (ГСТ). Такий поділ базувався на часі настання алергічних реакцій після контакту антигена-алергену з сенсibiliзованим організмом (табл. 2).

Алергія негайного типу проявляється через 15 - 30 хвилин, а алергія сповільненого типу через 24 - 48 - 72 години після контакту з алергеном.

ТАБЛИЦЯ 2. КЛАСИФІКАЦІЯ АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ЗА COOMBS I GELL

Тип р-ції	Найменування типу реакції	Основні механізми імунopatологічних реакцій	Приклади клінічних проявів
I	Анафілактичний	Реакція антигену з цитотропними IgE-антитілами, фіксованими на тучних клітинах і базофілах, з вивільненням медіаторів типу гістаміну і пошкодженням тканин організму	Атопічна бронхіальна астма, інші атопічні хвороби, анафілактичний шок
II	Цитотоксичний	Взаємодія IgG - антитіл з антигенами, фіксованими на клітинних мембранах, цитоліз в результаті активації комплементу комплексом антиген-антитіло	Лікарська алергія, аутоімунні хвороби, гемотрансфузійні ускладнення
III	Імуно-комплексний	Циркуючі комплекси преципітуючих антитіл з надлишком антигену осідають на стінках дрібних судин, пошкоджуючи ендотелій внаслідок активації комплементу і лейкоцитів	Сироваткова хвороба, колагенози ускладнення інфекційних хвороб
IV	Клітинний (Реакції сповільненого типу)	Реакція антигену з рецепторами сенсibiliзованих Т-лімфоцитів, виділення лімфокінів, розвиток гіперергічного запалення за участю цитотоксичних реакцій макрофагів	Інфекційна алергія, контактна алергія, транс-плантаційний імунітет, імунітет до пухлин

Реакції I типу називаються анафілактичними і атопічними. Як правило, вони викликаються парентеральним введенням чужорідних сироваток, антибіотиків або інших лікарських засобів (анафілактичні), або контактом з екзогенними алергенами - пилом рослин, компонентами домашнього пилу (зокрема - екскрементами будинкового кліща *Dermatophagoides pteronyssinus*) та ін.

Анафілаксія (грец. Ана - навпаки, phylaxis - захист) - підвищена чутливість організму до повторного парентерального контакту з антигеном. Анафілаксія є формою зміненої реактивності, станом підвищеної чутливості організму викликане повторним введенням чужорідних білків (сироватки, антибіотики та ін.).

Анафілактичний шок у людей характеризується низкою симптомів: задишка, (частий пульс, падіння артеріального тиску, зниження температури тіла, судоми, спазм бронхів, набряки, болі в суглобах, висип на тілі та ін. В незначних випадках шок закінчується смертю.

Реакція II типу (цитотоксична) - гемотрансфузійний шок, гемолітичні лейкопенії і тромбоцитопенії, лікарська алергія.

Реакції II типу (цитотоксичні і цитолітичні) обумовлені взаємодією фіксованих на мембранах клітин антигенів з циркулюючими антитілами. Внаслідок активації комплементу відбувається пошкодження і лізис клітин.

Реакції II типу не піддаються ефективної терапії антигістамінами препаратами, певний ефект дають інгібітори протеаз (контрикал, гордокс та ін.).

Реакції III типу – імунокомплексні, розвиваються в результаті пошкодження тканин комплексом антиген-антитіло. Циркуючі антитіла утворюють з антигенами комплекси, які

разом з активованим комплементом осідають на стінках дрібних судин, пошкоджуючи ендотелій, що призводить до розвитку тромбозів і порушення кровообігу.

Реакції IV типу (гіперчутливість сповільненого типу - ГСТ).

Інфекційна алергія. Контактна алергія. Трансплантаційний та протипухлинний імунітет.

Реакції ГСТ здійснюються в результаті взаємодії алергену з рецепторами сенсibiliзованих до нього Т-лімфоцитів – ефektorів ГСТ. Виділяються медіатори, що викликають бласттрансформацію лімфоцитів, які залучають і активують макрофаги, проліферацію клітин з розвитком гиперергічного запалення. Цей тип реакції, по суті, є проявом клітинного імунітету, так як антитіла не беруть участі в ГСТ.

Алергічна діагностика - діагностика захворювання шляхом виявлення інфекційної алергії до збудника. Найбільше значення цей метод діагностики має при туберкульозі (реакція Манту), бруцельозі, токсоплазмозі та ін.

Для алергодіагностики використовують діагностичні алергени - туберкулін, бруцеллін, токсоплазмін, стафілококовий, стрептококовий алергени і ін. Зазвичай бактеріальні алергени - це термостабільні бактеріопротеїни. Алергодіагностика при інфекційних захворюваннях може проводитися внутрішньошкірним тестуванням.

Діагностика алергічних захворювань ґрунтується, головним чином, на виявленні специфічної сенсibiliзації людини до певного алергену. З цією метою застосовують два основні методи - шкірне тестування і серологічну діагностику.

Для шкірного тестування застосовують діагностичні алергени, які готуються на виробництвах. Випускається кілька десятків видів діагностичних алергенів. Серед них є алергени неінфекційні (з вовни тварин, пір'я птахів, пилку рослин, домашнього пилу та ін.) і інфекційні - з бактерій (в основному-непатогенних і умовно-патогенних - стафілокока, стрептокока, кишкової палички та ін.) та грибів (пеніцилл, стрептоміцетів, аспергілл і ін.). Більш надійно і нешкідливо проводити визначення в сироватці хворого антитіл класу IgE, специфічних по відношенню до передбачуваного алергену. Для цього використовують імуноферментний аналіз. В даний час випускаються відповідні тест-набори для ІФА, що дозволяють одночасно визначати сенсibiliзацію до багатьох алергенів, але ці набори коштують дорого, а їх використання вимагає застосування дорогої апаратури для ІФА.

Ще більш трудомістким і складним методом є використання клітинних тестів виявлення алергії - реакції бласттрансформації, реакції пригнічення міграції, реакції імунолейколіза. Ці методи застосовуються в певних випадках при комплексному обстеженні хворих.

Для лікування і профілактики хворих на алергію важливе значення мають такі заходи: виявлення алергенів і припинення контакту з ними (харчові продукти, лікарські препарати, побутові, виробничі та ін. алергени); іноді доцільно змінена місця проживання хворого. Досить гарні результати дає застосування гормональних препаратів (АКТГ і ін.), Що пригнічують процес антитілоутворення.

З метою зниження чутливості організму і зменшення сприйнятливості до алергену хворим проводять десенсибілізацію тим алергеном, до якого є підвищена чутливість. При захворюваннях, що супроводжуються виробленням клітинами великої кількості гістаміна і інших речовин, призначають протигістамінні препарати: димедрол, піпольфен, супрастин, тавегіл і ін. Ці лікарські засоби, не завжди запобігають розвитку серйозних алергічного стану), іноді викликаючи їх наростання через порушення захисних бар'єрів. Більш докладно питання лікування алергічних захворювань будуть вивчатися на клінічних кафедрах.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекцій: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання на початку: «Вакцинація проти гепатиту В є обов'язковою для

медичного персоналу, проте у 5–10 % людей відбувається недостатня вироблення антитіл (так звані «невідповідачі»). Як розуміння механізмів імунної відповіді та ролі адювантів у посиленні цієї відповіді допомагає розробити стратегії для підвищення ефективності вакцинації у цих осіб?»

Інтерактивне питання: «Пацієнт зі скаргами на свербіж, набрякання та болючість у ротовій порожнині після встановлення металевого зубного протеза. Обстеження виявило алергічну реакцію на нікель у протезі. Як розуміння механізмів гіперчутливості II та IV типів допомагає стоматологу діагностувати алергію та обрати безпечні матеріали для пацієнта?»

Етичне питання: «мРНК-вакцини (наприклад, Pfizer, Moderna проти COVID-19) є революційним досягненням медицини, але вони потребують складного ланцюга постачання та контролю температури. Як лікарі повинні розуміти принципи роботи мРНК-вакцин та основні відмінності від традиційних вакцин, щоб адекватно інформувати пацієнтів про безпеку, ефективність та можливі побічні ефекти?»

Клінічне питання: «Глобальна вакцинація дітей проти ВПЛ розпочалась порівняно недавно (останні 15–20 років). На основі даних первинних дослідників можна вже прогнозувати, що через кілька десятиліть буде суттєво знижена частота раків шийки матки, ануса та ротоглотки. Які показники довгострокової ефективності вакцинації слід постійно моніторити для перевірки цих прогнозів?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Визначте поняття «імунопрофілактика». Які види імунопрофілактики існують?
2. Що таке активна імунізація? Які типи вакцин використовують для активної імунізації?
3. Охарактеризуйте живі атенуйовані та інактивовані (вбиті) вакцини: переваги, недоліки, приклади.
4. Що таке анатоксини? Проти яких захворювань їх застосовують?
5. Охарактеризуйте субдиничні та рекомбінантні вакцини. Наведіть приклади.
6. Що таке мРНК-вакцини? Який механізм їхньої дії? Наведіть приклади.
7. Що таке пасивна імунізація? Коли її застосовують?
8. Які препарати використовують для пасивної імунізації (імунні сироватки, імуноглобуліни, моноклональні антитіла)?
9. Визначте поняття «імунотерапія». Які види імунотерапії існують?
10. Що таке імуномодулятори? Наведіть приклади імуностимуляторів та імуносупресорів.
11. Охарактеризуйте сучасні підходи до імунотерапії раку (інгібітори контрольних точок, CAR-T клітини, онколітичні віруси).
12. Визначте поняття «імунопатологія». Які групи імунопатологічних станів ви знаєте?
13. Охарактеризуйте гіперчутливість I типу (анафілактична, IgE-опосередкована): механізм, приклади (анафілактичний шок, кропив'янка, атопічний дерматит, бронхіальна астма).
14. Охарактеризуйте гіперчутливість II типу (цитотоксична): механізм, приклади (гемолітична анемія, пемфігус).
15. Охарактеризуйте гіперчутливість III типу (імунокомплексна): механізм, приклади (сироваткова хвороба, гломерулонефрит).
16. Охарактеризуйте гіперчутливість IV типу (сповільнена, клітинно-опосередкована): механізм, приклади (контактний дерматит, туберкулінова проба).
17. Що таке автоімунні захворювання? Які механізми порушення толерантності?
18. Що таке імунодефіцити? Класифікація: первинні та вторинні.
19. Охарактеризуйте первинні імунодефіцити: дефекти В-клітин, Т-клітин, комбіновані,

фагоцитів, комплементу.

20. Охарактеризуйте вторинні імунодефіцити: ВІЛ/СНІД, медикаментозні, при онкологічних захворюваннях.

Список джерел до теми:

Основні:

1. Абул К. Аббас. Основи імунології: функції та розлади імунної системи: 6-е видання / Ендрю Г. Ліхтман, Шив Піллай. – Київ: Медицина, 2020, – 328 с.

2. Чернишова Л.І. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навчально-методичний посібник / Ф.І. Лапій, А.П. Волоха та ін. — 3-є видання.. – Київ: Медицина, 2022, – 336 с.

3. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.

Додаткові:

1. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M. Vaccines. Elsevier, 2018, 7th ed.: 1-1690.

2. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature, 2020, 586(7830): 516-527.

ЛЕКЦІЯ

«ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСІВ. ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ Й ПРОТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ»

Актуальність теми: Вірусні інфекції залишаються однією з провідних причин інфекційної захворюваності та смертності у світі. Для майбутніх фармацевтів особливо важливим є розуміння біологічних особливостей вірусів, механізмів розвитку вірусних інфекцій і принципів формування противірусного імунітету, оскільки саме фармацевт бере участь у забезпеченні доступу населення до вакцин, противірусних препаратів, інтерферонів та імуномодуляторів, а також здійснює фармацевтичну опіку пацієнтів. Знання особливостей персистентних і латентних вірусних інфекцій, механізмів імунної відповіді та імунного ухилення вірусів є необхідними для раціонального застосування противірусних засобів, оцінки ефективності вакцинації та профілактики ускладнень вірусних захворювань.

Мета:

Навчальна мета:

- Ознайомити здобувачів з морфологією вірусів, видами капсидної симетрії (спіральна, ікосаедральна, складна), будовою віріона (нуклеїнова кислота, капсид, суперкапсид), роллю компонентів у формуванні вірусної частки та її функціональності.
- Сформувати у здобувачів уявлення про біологічну природу вірусів та їх місце серед інших мікроорганізмів;
- Ознайомити з особливостями вірусних інфекцій (гострі, хронічні, латентні, персистентні);
- Пояснити механізми формування вродженого та адаптивного противірусного імунітету;
- Розкрити принципи противірусної терапії та імунопрофілактики;
- Сформувати уявлення про механізми імунного ухилення вірусів.

Виховна мета:

- Сформувати відповідальне ставлення до профілактики вірусних інфекцій і вакцинації;
- Розвинути професійне мислення щодо раціонального застосування противірусних препаратів;
- Підкреслити роль фармацевта у фармаконагляді та консультуванні пацієнтів щодо противірусної терапії.

Основні поняття (перелік питань):

Віруси – облигатні внутрішньоклітинні інфекційні агенти, що містять або ДНК, або РНК геном, оточений білковою оболонкою (капсидом)

Віріон – повна інфекційна вірусна частинка поза клітиною

Морфологія вірусів:

Капсид – білкова оболонка, що захищає геном, утворена з капсомерів (протомерів)

Симетрія капсиду: **спіральна** – протомери та нуклеїнова кислота утворюють спіральну структуру (віруси грипу, кору), **ікосаедральна** – 20-гранна симетрична структура (аденовіруси, поліовірус), **складна** – комбінація структур (віруси віспи)

Суперкапсид (оболонка) – ліпідна мембрана, що оточує капсид, походить з клітинної мембрани, містить вірусні глікопротеїни (віруси грипу, герпесу, ВІЛ)

Нуклеокапсид – комплекс геному з нуклеопротеїнами

Структура вірусного геному:

ДНК-віруси: одно- або дwonиткові, лінійні або кільцеві (аденовіруси,

герпесвіруси, паповавіруси, парвовіруси)

РНК-віруси: одно- або двониткові, сегментовані або несегментовані (ортоміксовіруси, реовіруси, пікорнавіруси)

Вірусна інфекція – процес взаємодії вірусу з макроорганізмом

Форми вірусних інфекцій: гостра, хронічна, латентна, персистентна, трансформуюча

Вроджений протівірусний імунітет – інтерферони, НК-клітини, фагоцитоз, комплемент

Адаптивний протівірусний імунітет – Т-цитотоксичні лімфоцити, антитіла

Імунна пам'ять при вірусних інфекціях

Імунне ухилення вірусів – антигенна мінливість, інгібування інтерферонової відповіді, латентність

Протівірусні препарати – етіотропні засоби, інтерферони, індуктори інтерферону

Вакцини – основний метод специфічної профілактики вірусних інфекцій

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСІВ

Термін «вірус» застосовується для позначення будь-якої стадії розвитку вірусу, а для позначення вірусної частинки використовують термін «**віріон**».

За **хімічним складом** віруси схожі на інші мікроорганізми, вони мають нуклеїнові кислоти, білки, деякі - також ліпіди і вуглеводи.

Віруси містять тільки один тип нуклеїнової кислоти – або ДНК, або РНК. Відповідно виділяють ДНК-геномні і РНК-геномні віруси. Звичайно у складі віріона є лише одна молекула нуклеїнової кислоти, нерідко замкнута в кільце. Вірусні нуклеїнові кислоти мало чим відрізняються від нуклеїнових кислот еукаріотів, вони складаються з тих же нуклеотидів і мають таку ж структуру. Віруси можуть містити не тільки дволанцюгову, але і одноланцюгову ДНК. Деякі РНК-ові віруси можуть містити дволанцюгову РНК, хоча більшість містять одноланцюгову РНК. Слід зазначити, що віруси можуть містити плюс-нитку РНК, здатну виконувати функцію матричної РНК, але можуть містити і мінус-РНК. Така РНК може виконувати свою генетичну функцію тільки після синтезу в клітці комплементарної плюс-нитки. Ще одна особливість нуклеїнових кислот вірусів - у деяких вірусів нуклеїнова кислота володіє інфекційністю. Це означає, що якщо її виділити з вірусу, наприклад - вірусу поліомієліту, РНК без домішки білка і ввести її в клітину, то буде розвиватися вірусна інфекція з утворенням нових вірусних часток.

Білки містяться у складі вірусів в кількості 50-90 %, вони володіють антигенними властивостями. Білки входять до складу оболонкових структур віріону. Крім того, є внутрішні білки, пов'язані з нуклеїновою кислотою. Деякі вірусні білки є ферментами. Але це не ферменти, які забезпечують обмін речовин вірусів. Вірусні ферменти беруть участь в проникненні вірусу в клітину, виході вірусу з клітини, деякі з них необхідні для реплікації вірусних нуклеїнових кислот.

Ліпідів може бути від 0 до 50 %, вуглеводів – 0 – 22 %. Ліпіди і вуглеводи входять до складу оболонки складних вірусів і не є вірусоспецифічними. Вони запозичені вірусом у клітини і є тому клітинними.

Ультраструктура вірусів – ця будова віріонів. Розміри віріонів різні і вимірюються в нанометрах. 1 нм складає тисячну частку мікрметра. Найдрібніші типові віруси (вірус поліомієліту) мають в діаметрі близько 20 нм, найкрупніші (вірус натуральної віспи) – 200–250 нм. Середні віруси маю розміри 60 – 120 нм. Дрібні віруси можна побачити тільки в електронному мікроскопі, крупні знаходяться на межі роздільної здатності світлового мікроскопа і видні в темному полі зору або при спеціальному забарвленні, яке збільшує розмір часток. Окремі вірусні частки, помітні в світловий мікроскоп, звичайно називаються

елементарними тельцями Пашена-Морозова. Е.Ріллі виявив вірус натуральної віспи при спеціальному забарвленні, а Морозов запропонував метод сріблення, дозволяючий побачити в світловому мікроскопі навіть віруси середніх розмірів.

Форма віріонів може бути різною – сферичною, кубічною, паличкоподібною, сперматозоїдоподібною.

Кожний віріон складається з нуклеїнової кислоти, обов'язково пов'язаною з первинною білковою оболонкою – капсидом, який складається з білкових капсомерів. В результаті утворюється нуклеокапсид. Прості віруси складаються тільки з нуклеокапсиду (віруси поліомієліту, вірус мозаїчної хвороби тютюну). Складні віруси мають ще додаткову оболонку – суперкапсид, містить крім білків також і ліпіди і вуглеводи.

Об'єднання структурних елементів у віріоні може бути різним. Виділяють три типи симетрії вірусів – спіральний, кубічний і змішаний. Кажучи про симетрію підкреслюється симетричність вірусних часток відносно осі.

При **спіральному типі симетрії** окремі капсомери, помітні в електронному мікроскопі, укладаються по ходу спіралі нуклеїнової кислоти так, що нитка проходить між двома капсомерами, охоплюючи її з усіх боків. В результаті утворюється паличкоподібна структура, як наприклад у вірусу тютюнової мозаїки, що має форму палички. Але не обов'язково віруси із спіральним типом симетрії повинні бути паличкоподібними. Наприклад, вірус грипу хоча й має спіральний тип симетрії, але його нуклеокапсид згортається певним чином і одягається суперкапсидом. В результаті віріони грипу мають звичайно сферичну форму.

При **кубічному типі** симетрії нуклеїнова кислота згортається певним чином в центрі віріону, а капсомери покривають нуклеїнову кислоту зовні, утворюючи об'ємну геометричну фігуру. Частіше всього утворюється фігура ікосаедра, многогранника з певним співвідношенням числа вершин і граней. Таку форму мають, наприклад, віруси поліомієліту. В профіль віріон має форму шестикутника. Більш складної форми аеновірус, також кубічного типу симетрії. З вершин многогранника відходять довгі нитки, фібри, закінчуються потовщенням.

При змішаному типі симетрії, наприклад – у бактеріофагів, головка з кубічним типом симетрії має форму ікосаедра, а відросток містить спіральну закручений скоротливий чохол.

Деякі віруси мають більш складну будову. Наприклад, вірус натуральної віспи містить значних розмірів нуклеокапсид із спіральним типом симетрії, а суперкапсид організований складно, в ньому виявляється система трубчастих структур.

Таким чином, віруси організовані достатньо складно. Але ми повинні відзначити, що віруси не мають клітинної організації. Віруси – неклітинні істоти, і це є однією з їхніх кардинальних відмінностей від інших організмів.

ОСОБЛИВОСТІ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Вірусна інфекція є багатоступеневим процесом, який включає проникнення вірусу в організм, первинну реплікацію, поширення, імунну відповідь та елімінацію або персистенцію вірусу. Розрізняють такі клініко-біологічні форми вірусних інфекцій:

- **Гостра інфекція** – швидка реплікація вірусу та елімінація з організму;
- **Хронічна інфекція** – тривале збереження вірусу з постійною реплікацією;
- **Латентна інфекція** – вірус зберігається в клітинах без продукції віріонів з періодичною реактивацією;
- **Персистентна інфекція** – повільна тривала реплікація без швидкого лізису клітин;
- **Трансформуюча інфекція** – вірусна інтеграція з можливою онкотрансформацією клітин.

ВРОДЖЕНИЙ ПРОТИВІРУСНИЙ ІМУНІТЕТ

Першу лінію захисту від вірусів становлять механізми вродженого імунітету. Важливу роль відіграють:

- інтерферони I типу (IFN- α , IFN- β), що пригнічують реплікацію вірусів;
- НК-клітини, які знищують інфіковані клітини;
- фагоцити та система комплементу;
- розпізнавання вірусних нуклеїнових кислот за допомогою рецепторів вродженого імунітету (TLR, RIG-I-подібні рецептори).

АДАПТИВНИЙ ПРОТИВІРУСНИЙ ІМУНІТЕТ

Адаптивна імунна відповідь забезпечує специфічне розпізнавання вірусних антигенів:

- **T-цитотоксичні лімфоцити (CD8⁺)** знищують інфіковані клітини;
- **Антитіла** нейтралізують віріони, блокують прикріплення до клітин та активують комплемент;
- формується **імунологічна пам'ять**, що лежить в основі ефективності вакцинації.

МЕХАНІЗМИ ІМУННОГО УХИЛЕННЯ ВІРУСІВ

Віруси еволюційно виробили стратегії уникнення імунної відповіді:

- антигенна мінливість;
- блокування інтерферонових шляхів;
- інгібування презентації антигенів через МНС;
- латентність і персистенція;
- інфікування клітин імунної системи.

ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ТА ІМУНОПРОФІЛАКТИКА

Противірусні препарати спрямовані на різні етапи реплікації вірусів: прикріплення, проникнення, синтез нуклеїнових кислот, збірку віріонів. Імунобіологічні засоби (інтерферони, моноклональні антитіла) застосовують для підсилення імунної відповіді. Найефективнішим методом профілактики вірусних інфекцій залишається вакцинація, яка забезпечує формування імунологічної пам'яті та популяційного імунітету.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання: «Віруси не можуть розмножуватися поза клітиною-господарем, оскільки їм не вистачає власних систем енергетичного обміну, синтезу білків та нуклеїнових кислот. Як ця облігатна залежність від клітини впливає на розробку противірусних препаратів та чому деякі мішені вірусної реплікації більш приховані для селективної інгібіції, ніж інші?»

Клінічне питання: «Пацієнт з рецидивуючим герпетичним стоматитом отримує періодично ацикловір, проте інтервали між рецидивами поступово скорочуються, що свідчить про розвиток резистентності. Як розуміння механізмів латентної інфекції (інтеграція вірусного геному в нервові клітини) та факторів реактивації (стрес, травма, імуносупресія, менструальний цикл) допомагає розробити довгострокову стратегію профілактики та контролю над захворюванням?»

Питання для роздумів: «Персистентні вірусні інфекції часто асоціюються з хронічним запаленням та розвитком пухлин (наприклад, ВГВ та гепатоцелюлярна карцинома, ПВЛ та раки шийки матки). Як розуміння механізмів персистенції та хронічної запальної відповіді відкриває нові можливості для розробки ефективних методів лікування та профілактики вірус-асоційованих раків?»

Епідеміологічне питання: «Масова вакцинація є ключовим інструментом контролю

вірусних інфекцій та формування колективного імунітету. Як біологічні особливості вірусів (антигенна мінливість, здатність до імунного ухилення, латентність і персистенція) впливають на ефективність вакцинації та необхідність ревакцинації, а також на швидкість оновлення вакцинних штамів у періоди епідемій і пандемій?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Охарактеризуйте будову віріона та основних компонентів (нуклеїнова кислота, капсид, суперкапсид).
2. Охарактеризуйте типи симетрії вірусних капсидів: спіральна, ікосаедральна, складна.
3. Назвіть основні морфологічні типи вірусів та приклади у кожній групі.
4. Охарактеризуйте матрикс вірусів та його роль у збиранні та вивільненні вірусних частинок.
5. Які основні етапи репродуктивного циклу вірусу в клітині-хазяїні?
6. У чому полягають відмінності між гострими, латентними, хронічними та повільними вірусними інфекціями?
7. Які механізми персистенції вірусів в організмі людини?
8. Як віруси ухиляються від противірусного імунного захисту (антигенна мінливість, інгібування інтерферонів тощо)?
9. Яка роль інтерферонів у природному противірусному захисті організму?
10. Які механізми дії основних груп противірусних препаратів?
11. Чим відрізняється противірусна хіміотерапія від імунотерапії вірусних інфекцій?
12. Які фактори обумовлюють розвиток противірусної резистентності?
13. Які принципи лабораторної діагностики вірусних інфекцій (ПЛР, серологічні методи, культивування вірусів)?
14. Які біологічні особливості вірусів ускладнюють створення універсальних вакцин?
15. Чому для деяких вірусних інфекцій потрібна регулярна ревакцинація?
16. Як особливості будови вірусів впливають на вибір антисептиків і дезінфектантів у медичній та фармацевтичній практиці?
17. Які відмінності між противірусним і антибактеріальним лікуванням з точки зору мішеней дії?
18. Які ризики неправильного застосування противірусних препаратів у популяції?
19. Яку роль відіграє фармацевт у консультуванні пацієнтів щодо противірусної терапії та вакцинації?
20. Чому знання біології вірусів є критично важливим для контролю епідемій і пандемій?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
4. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ **«РЕТРОВІРУСИ. ОНКОВІРУСИ. ВІРУСИ ГЕПАТИТІВ»**

Актуальність теми: Ретровіруси (передусім ВІЛ), онкогенні віруси та віруси гепатитів є глобальною проблемою охорони здоров'я і мають значні наслідки для фармацевтичної практики. Для фармацевта ці інфекції важливі з точки зору фармацевтичної опіки пацієнтів, участі у відпуску та контролі застосування противірусних препаратів, антиретровірусної терапії, імунобіологічних засобів, а також забезпечення дотримання вимог фармаконагляду.

Пацієнти з ВІЛ-інфекцією та хронічними вірусними гепатитами потребують тривалої комбінованої терапії, що супроводжується ризиком побічних реакцій, лікарських взаємодій і формування резистентності збудників до противірусних препаратів. Фармацевт відіграє ключову роль у консультуванні щодо прихильності до лікування, правил прийому препаратів, профілактики побічних ефектів і взаємодій з іншими лікарськими засобами.

Онкогенні віруси, зокрема вірус папіломи людини, асоційовані з розвитком злоякісних новоутворень, що зумовлює зростання ролі фармацевта у забезпеченні доступу до вакцин, участі в програмах імунопрофілактики та інформуванні населення про профілактику вірус-асоційованих онкологічних захворювань. Знання принципів постконтактної профілактики та сучасних підходів до противірусної терапії є важливими для безпеки медичного персоналу і якісної фармацевтичної допомоги пацієнтам.

Мета:

Навчальна мета:

- Ознайомити здобувачів з будовою та реплікацією ретровірусів, механізмами зворотної транскрипції, інтеграції вірусного геному в геном господаря, формуванням латентної та персистентної інфекції, особливостями генетичної мінливості.
- Пояснити механізми вірус-індукованого онкогенезу (трансформація, інтеграція геному, вірусні онкобілки, інактивація пухлинних супресорів), роль різних онкогенних вірусів (ВПЛ, ГВЛ-4, ВГВ, ГВЛ-8, HTLV-1) у розвитку пухлин, включаючи орофарингеальні раки.
- Розкрити характеристики вірусів гепатитів (А, В, С, D, E), їхніх типів геному, шляхів передачі, механізмів патогенезу, розвитку хронічних форм, ускладнень (цироз, гепатоцелюлярна карцинома), тестів для діагностики.
- Сформувані знання про патогенез ВІЛ-інфекції, клінічні стадії перебігу, принципи антиретровірусної терапії, основні групи препаратів, їх побічні реакції, лікарські взаємодії та значення прихильності до лікування з позицій фармацевтичної опіки.

Виховна мета:

- Сформувані відповідальне ставлення до профілактики професійного інфікування ВІЛ та вірусами гепатитів, дотримання стандартів інфекційного контролю та принципів постконтактної профілактики в аптечних і медичних закладах.
- Розвинути емпатію, толерантність і неупереджене ставлення до пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та хронічними вірусними гепатитами, усвідомлення ролі фармацевта у підтримці прихильності до лікування та зменшенні стигматизації.

Основні поняття (перелік питань):

Ретровіруси – РНК-віруси, що реплікуються через ДНК-проміжник завдяки зворотній транскриптазі (ревертазі)

Структура геному: два ідентичних ланцюги +ssRNA, гени gag (структурні білки), pol (зворотна транскриптаза, інтеграза, протеаза), env (оболонкові глікопротеїни), регуляторні гени

Цикл реплікації: прикріплення та злиття з клітинною мембраною, зворотна транскрипція РНК в ДНК (за участю зворотної транскриптази та тРНК-праймера), інтеграція провірусної ДНК у геном клітини-господаря (за участю інтегрази), транскрипція провірусу клітинною РНК-полімеразою II, трансляція вірусних білків, складання та брунькування через плазматичну мембрану, дозрівання (протеолітичне розщеплення білків вірусною протеазою)

Інтеграція провірусу – напіввправномірна, переважно в транскрипційно активні, CpG-багаті регіони геному

Диверсифікація: висока частота помилок зворотної транскриптази, рекомбінація між двома геномними РНК, що призводить до високої мінливості

Онковіруси – віруси, що індують пухлини

ДНК-онковіруси: папіломавіруси (ПВЛ), віруси Епштейна-Барр (ГВЛ-4), гепатиту В (ВГВ), герпесвірус саркоми Капоші (ГВЛ-8)

РНК-онковіруси: HTLV-1 (Т-клітинний лейкоз/лімфома)

Механізми онкогенезу: інактивація білків-супресорів пухлин (p53, Rb), експресія онкобілків, інсерційний мутагенез, хронічне запалення

Віруси гепатитів:

Гепатит А (ВГА) – пікорнавірус, +ssRNA, фекально-оральний шлях, гостра інфекція

Гепатит В (ВГВ) – гепаднавірус, частково двониткова ДНК, зворотна транскриптаза, парентеральний шлях, хронізація, цироз, гепатоцелюлярна карцинома

Гепатит С (ВГС) – флававірус, +ssRNA, парентеральний шлях, висока хронізація

Гепатит D (ВГД) – дефектний РНК-вірус, потребує HBV як помічник

Гепатит E (ВГЕ) – калицивірус, +ssRNA, фекально-оральний шлях

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ):

Типи: ВІЛ-1 (пандемічний) та ВІЛ-2 (переважно в Західній Африці)

Структура: два +ssRNA геноми, капсид, матриксні білки, суперкапсид з глікопротеїнами gp120/gp41

Генетична організація: gag, pol, env, регуляторні гени (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu/vpx)

Тропізм: CD4+ Т-лімфоцити (основна мішень), макрофаги, дендритні клітини; корецептори CCR5 (М-тропні штами) та CXCR4 (Т-тропні штами)

Патогенез: прогресивне зниження кількості CD4+ Т-клітин, порушення клітинного імунітету, розвиток опортуністичних інфекцій та пухлин (СНІД)

Діагностика: ІФА (виявлення антитіл), вестерн-блот (підтвердження), ПЛР (визначення вірусного навантаження)

Особливості: висока мутабельність (висока помилковість зворотної транскриптази), рекомбінація між геномами, формування квазівидів, антигенна варіабельність (перешкода для вакцинації)

HTLV-1 – ретровірус, що викликає Т-клітинний лейкоз/лімфому дорослих, тропічний спастичний парапарез

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Ретровіруси. Т-лімфотропні віруси людини (HTLV). Вони були виділені в 1980 з культур клітин від дорослих хворих шкірною Т-клітинною лімфомаю (грибковий мікоз) і лейкоемією (синдром Сезара) в США. Подібні віруси були виділені від хворих Т-клітинною лейкоемією в Японії і Карібському басейні. HTLV 1-го типу є у всьому світі, але поширеність захворювань обмежена ендемічними областями. Крім Т-клітинної лейкоемії, HTLV-I також пов'язаний з тропічним спастичним парапарезом, демієлінізуючою хворобою. Вірус в основному інфікує T4 (CD4) клітини. На інфікованих Т-клітинах виявляється велика кількість рецепторів до ІЛ-2. Близько родинний HTLV-II також пов'язаний з Т-клітинними злоякісними

новоутвореннями. Відомо, що HTLV-інфекція передається при переливанні крові і іншими способами введення лейкоцитів.

ВІРУС ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ (ВІЛ)

Віруси імунодефіциту людини 1-го і 2-го типу (HIV-1, HIV-2) належать до родини Retroviridae, роду Lentivirinae. Ретровіруси - оболонкові, сферичні віруси, які виходять брунькуванням через клітинну мембрану господаря. Вони мають від 90 до 120 нм в діаметрі. Геном полягає з двох ідентичних лінійних одноланцюгових позитивних молекул РНК. Нуклеокапсид (р24) ВІЛ має конічну форму (конусоподібну) і складається з вірусної РНК, асоційованої з білками нуклеокапсиду (р7 та р6), які захищають генетичний матеріал від руйнування. В оболонці присутні рецептори, які складаються з двох частин: зовнішнього глікопротеїну gp120 і трансмембранного gp41, вони є основними поверхневими компонентами вірусу, які зв'язуються з CD4 рецепторами на сприйнятливих клітинах – Т-лімфоцитах хелперах і макрофагах. Для повноцінного проникнення вірусу в клітини потрібні також корецептори на означених клітинах-мішенях – CXCR4 та CCR5. Між нуклеокапсидом і оболонкою присутній матриксний шар – р17. Характерна особливість ретровірусів - присутність у віріоні незвичайного ферменту - РНК залежної ДНК полімерази або **зворотної транскриптази**. На відміну від класичної транскрипції генетичної інформації від ДНК на РНК, фермент зворотна транскриптаза готує ДНК-копію РНК-геному ретровірусу - спочатку РНК-ДНК гібрид, а потім його дволанцюгову ДНК-форму. Дволанцюгова ДНК-форма ретровірусного геному, звана провірусом, інтегрується в ДНК інфікованої клітини-господаря за допомогою ще одного ферменту - інтегрази. Провірус залишається інтегрованим в ДНК клітини-господаря до кінця життя клітини і відтворюється разом з клітинним геномом при розмноженні клітини.

Геномна структура. Геном складається з трьох структурних генів, необхідних для вірусної реплікації - gag, pol, і env. Ген **gag** кодує білки нуклеокапсиду (білок попередник р55, який шляхом протеолізу поділяється на р15, р18 і р24), вони є **групоспецифічними антигенами**, ген **pol** кодує РНК-залежну ДНК-полімеразу, інтегразу і вірусну протеазу (білки р31, р51 і р66), ген **env** кодує глікопротеїни оболонки (gp120 та gp41). З обох кінців є довгий кінцевий повтор (LTR), що безпосередньо зв'язується з ДНК клітини-господаря. LTR-ділянки забезпечують контроль регуляторних генів вірусу (табл.1).

ТАБЛИЦЯ 1. ПРОДУКТИ ГЕНІВ ВІЛ-1 ТА ЇХ ФУНКЦІЇ

Ген	Білок	Функція
<i>Структурні гени, присутні у всіх ретровірусів</i>		
gag	p24 (CA)	Білок капсиду
	p7 (NC)	Білок нуклеокапсиду, покриває вірусну РНК
	p17 (MA)	Матриксний білок, підтримує структуру віріону
pol	p66/51 (RT, зворотня транскриптаза)	Забезпечує синтез провірусної дДНК на матриці вірусної РНК
	p14 (PR, протеаза)	Розщеплює попередник р55 (продукт gag) у віріоні
	p31 (IN, інтеграза)	Забезпечує інтеграцію провірусної ДНК в геном клітини
env	gp120 (SU, поверхневий)	Забезпечує прикріплення вірусу до рецепторів та ко-рецепторів клітини
	gp41 (TM, трансмембранний)	Забезпечує злиття суперкапсиду вірусу з мембраною клітини
<i>Регуляторні гени ВІЛ, що необхідні для реплікації</i>		

tat	Tat	Трансактиватор транскрипції (transactivator of transcription), рекрутує клітинні фактори транскрипції до промотора ВІЛ; порушує імунний нагляд; індукує апоптоз
rev	Rev	Регулятор експресії вірусних білків (regulator of expression of viral proteins), експортує несплайсовані мРНК з ядра
<i>Регуляторні гени ВІЛ, що не беруть участі у реплікації (додаткові)</i>		
nef	Nef	Негативний фактор (negative factor), зменшує експресію CD4 та МНС I на Т-клітинах, порушує внутрішньоклітинні сигнальні шляхи для попередження апоптозу
vif	Vif	Фактор інфекційності вірусу (viral infectivity factor), індукує руйнування клітинного антивірусного білка APOBEC3G
vpr	Vpr	Вірусний білок R (viral protein R), частина преінтеграційного комплексу, блокує поділ клітини
vpu	Vpu	Унікальний (тільки в ВІЛ-1) вірусний білок (viral protein unique), руйнує CD4, стимулює виділення вірусу з клітини

Антигенні варіанти і різноманітність ВІЛ.

ВІЛ – високо мінливий вірус. У нього виявляються як часті антигенні зміни, також і зміни інших властивостей, таких як нуклеотидні послідовності, клітинний тропізм, особливості зростання і цитопатології. Відмінності спостерігаються не лише між ізолятами з різних регіонів або різних осіб, але і між повторними ізолятами від однієї і тієї ж людини і навіть між ізолятами з різних місць однієї людини в один і той же час. Ця велика варіабельність ВІЛ, як вважають, є слідством помилок, властивих природі зворотної транскрипції. Антигенні варіації найбільш часто наголошуються відносно білків оболонки, але виявляються рідше відносно інших антигенів.

На підставі антигенних відмінностей виділено два типи ВІЛ. Спочатку виділений ВІЛ і родинні штами, поширені у всьому світі, належать ВІЛ типу 1. Штами ВІЛ, спочатку ізольовані в Західній Африці в 1985 р., які дуже слабо або взагалі не реагують з імунною сироваткою супроти ВІЛ-1, були названі ВІЛ типу 2. Антигени оболонки двох типів різні, хоча їхні основні поліпептиди виявляють деяку перехресну реактивність. ВІЛ-2 має генетичну ідентичність з ВІЛ-1 лише на 40 відсотків. Він більш близько родинний вірусу імунодефіциту мавп, ніж ВІЛ-1. Він, як вважають, набагато менш вірулентний, ніж ВІЛ-1, в більшій мірі зустрічається в Західній Африці, хоча є повідомлення про виділення його з інших областей, включаючи західну і південну Індію.

ВІЛ-1 штами класифікувалися в принаймні дев'ять підтипів, заснованих на секвенуванні їх *gag* і *env* генів. Ці підтипи позначені як буквами від А до І.

Резистентність. ВІЛ термолабільний, інактивується за 10 хв при 50°C і за секунди при 100°C. При кімнатній температурі (20-25°C), у висохлій крові можуть зберігатися до семи днів, стійкий при ліофілізації. В ліофілізованих продуктах крові вірус може бути інактивованим прогріванням при 68°C протягом 72 годин і в рідкій плазмі – при 60°C протягом 10 годин. ВІЛ інактивується протягом 10 хвилин обробкою 50 % етиловим спиртом, 35 % ізопропіловим спиртом, 0,5 % лізолом, 0,5 % параформальдегідом, 0,3 % перекисом водню або 10 % побутовими вибілюючими речовинами (наприклад – хлорним вапном). Він також інактивується при крайніх значеннях рН (1,0 і 13,0).

Патогенез.

Рецептор для вірусу – антиген CD4, і тому вірус може інфікувати будь-яку клітку, несучу на поверхні антиген CD4. Це – перш за все Т4 (хелпер/індуктор) лімфоцит. Деякі інші імунні клітини також володіють CD4 антигеном на поверхні і також сприйнятливі до інфекції. Таким чином, сприйнятливо приблизно 5 - 10 відсотків В лімфоцитів і 10 -20 відсотків моноцитів і макрофагів, включаючи спеціалізовані макрофаги типу альвеолярних макрофагів в легенях і

клітини Лангерганса шкіри, клітини мікроглії в центральній нервовій системі. Фолікулярні дендритні клітини мигдалин можуть інфікуватися ВІЛ без участі CD4.

Специфічне прикріплення вірусу до CD4 здійснюється глікопротеїдом оболонки gp 120. Проте, для інфекції істотно злиття. Це забезпечується трансмембранним gp 41.

Найпоширеніший шлях передачі у світі: статевий (75 %) (вагінальний, 60 % > анальний, 15 %) > від батьків до дитини (10 %) > ін'єкційне вживання наркотиків (10%) > переливання крові (5 %) > укол голкою (0,1 %). До ключових груп щодо інфікування ВІЛ відносять групи людей, які через особливості їх поведінки та поведінки їхнього оточення мають підвищений ризик інфікування ВІЛ незалежно від епідеміологічного контексту, що впливає на динаміку поширення ВІЛ;

Ключові групи щодо інфікування ВІЛ:

- статеві партнери та партнерки людей, які живуть з ВІЛ;
- люди, які вживають наркотики ін'єкційно;
- чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками;
- люди, які надають сексуальні послуги;
- статеві партнери та партнерки людей, які вживають наркотики ін'єкційно;
- люди, які перебувають в установах виконання покарань і слідчих ізоляторах, а також звільнені з них;
- трансгендерні люди.

Інфекція передається, коли вірус поступає в кров або тканини людини і входить в контакт з відповідною кліткою – господарем, переважно Т4 лімфоцитом. Інфекція, ймовірно, більш часто розвивається після введення клітини, інфікованих ВІЛ (при переливанні крові або статевому контакті), ніж вільного від клітини вірусу (як при введенні продуктів крові).

Дволанцюгова ДНК – транскрипт вірусною ДНК інтегрується в геном інфікованої клітини, викликаючи латентну інфекцію. Час від часу індукується літична інфекція з виходом вірусного потомства, які інфікують інші клітини. Тривалий і змінний інкубаційний період при ВІЛ інфекції пов'язаний з латентністю. Від інфікованої людини ВІЛ може бути виділений з крові, лімфоцитів, звільненою від клітини плазми, сперми, цервікального секрету, слини, сліз, сечі і грудного молока.

Самий ранній патогенетичний механізм при ВІЛ інфекції – пошкодження Т4 лімфоцитів. Т4 клітини зменшуються в кількості і співвідношення Т4: Т8 (хелпери: супресори) змінюється. Вірусна інфекція може пригнічувати функцію інфікованих клітин без структурних пошкоджень. Інфіковані Т4 клітини не виділяють нормальної кількості інтерлейкіну-2, гама-інтерферону і інших лімфокінів. Це приводить до інгібування як гуморальної, так і клітинної імунної відповіді.

Важлива особливість ВІЛ інфекції – поліклональна активація В лімфоцитів, приводить до гіпергаммаглобулінемії. Збільшується вміст імуноглобулінів всіх класів, але особливо підвищується рівень IgG і IgA. У немовлят і дітей підвищується рівень IgM).

Функція моноцитів-макрофагів також порушується, очевидно, через нестачу секреції Т4 лімфоцитами чинників активації. В результаті хемотаксис, презентація антигену і внутрішньоклітинний кілінг моноцитами/макрофагами знижується. Вражається також активність НК клітини і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Це робить хворого сприйнятливим до опортуністичних інфекцій і злоскісних новоутворень.

ВІЛ-інфекція поділяється на три основні стадії (табл. 2): гостра інфекція, безсимптомна інфекція (або клінічна латентність) та СНІД (синдром набутого імунодефіциту).

Гостра інфекція характеризується важкими симптомами, схожими на грип, на додаток до втрати ваги, лімфаденопатії та висипу. Симптоми тривають 2-4 тижні.

Безсимптомна фаза ВІЛ-інфекції характеризується повільною реплікацією вірусу і поступовим виснаженням пулу CD4 Т-клітин.

Клінічне прогресування хвороби можна передбачити за вірусним навантаженням і кількістю CD4 Т-клітин в організмі інфікованої людини. Неінфікована людина зазвичай має від 500 до 1500 CD4 Т-клітин/мкл крові. Ймовірність зараження опортуністичною інфекцією зростає, коли кількість CD4 Т-клітин падає нижче 500 клітин/мкл, а СНІД діагностується, коли рівень CD4 Т-клітин падає нижче 200 клітин/мкл. Окрім опортуністичних інфекцій, у ЛЖВ спостерігається підвищений рівень захворюваності на рак та ВІЛ-асоційовані захворювання нирок і неврологічні захворювання.

Застосування ВААРТ (високоактивна антиретровірусна терапія) призвело до значного зниження темпів прогресування ВІЛ-інфекції та різкого збільшення тривалості життя ЛЖВ (люди, які живуть з ВІЛ).

Діагноз гострої ВІЛ-інфекції вимагає високого рівня клінічної підозри і повинен розглядатися у пацієнтів, які мають стійкі ознаки та симптоми, включаючи нечітко виражену лихоманку та/або асептичний менінгіт. Ранню ВІЛ -інфекцію також слід розглядати у пацієнтів, які нещодавно мали контакт з джерелом підвищеного ризику, або у тих, хто нещодавно переніс інфекцію, що передається статевим шляхом (зокрема, сифіліс), незалежно від наявності симптомів або ознак.

ТАБЛИЦЯ 2. КЛІНІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ СТАДІЙ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У ДОРΟΣЛИХ ТА ПІДЛІТКІВ

ГОСТРА ВІЛ-ІНФЕКЦІЯ
Безсимптомна
Гострий ретровірусний синдром
КЛІНІЧНА СТАДІЯ I
Безсимптомний перебіг
Персистуюча генералізована лімфаденопатія
КЛІНІЧНА СТАДІЯ II
Немотивована втрата ваги (менше 10% від маси тіла)
Рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, середній отит, тонзиліт, фарингіт – 2 або більше епізодів протягом 6 місяців); оперізувальний герпес;
рецидивуючий афтозний стоматит (два або більше епізодів протягом 6 місяців); папульозний сверблячий дерматит; себорейний дерматит; грибкові ураження нігтів.
КЛІНІЧНА СТАДІЯ III
<i>попередній діагноз може бути поставлений на основі клінічних ознак або простих досліджень</i>
Немотивована хронічна діарея тривалістю понад 1 місяця
Немотивована виражена втрата ваги (більше 10% від маси тіла)
Рецидивуючий кандидоз (молочниця) ротової порожнини (два або більше епізодів протягом 6 місяців);волосиста лейкоплакія язика;легенений туберкульоз.
Гострий некортизуючий виразковий стоматит, гінгівіт або некротизуючий виразковий періодонтит
Важкі бактеріальні інфекції (пневмонія, менінгіт, емпієма, гнійний міозит, артрит або остеомієліт, бактеріємія, важкі запальні захворювання малого таза та ін.)
<i>необхідне підтверджуюче діагностичне тестування</i>
Немотивована анемія (<8 г/дл), та/або нейтропенія (<500 клітин/мкл), та/або хронічна тромбоцитопенія (<50 000/мкл) протягом більше одного місяця

КЛІНІЧНА СТАДІЯ ІV
<i>попередній діагноз може бути поставлений на основі клінічних ознак або простих досліджень</i>
Токсоплазмоз; Саркома Капоші і ВІЛ-асоційовані злоякісні новоутворення; ВІЛ-асоційована енцефалопатія; Синдром виснаження (ВІЛ-кахексія); Кандидоз стравоходу; Позалегеневий туберкульоз (в тому числі лімфатичних вузлів); Пневмоцистна пневмонія
<i>необхідне підтверджуюче діагностичне тестування</i>
Рецидивуюча сальмонельозна бактеріємія, викликана нетифоїдними сальмонелами
Нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція або дисемінований нетуберкульозний мікобактеріоз; Цитомегаловірусний ретиніт чи інфекція інших органів, крім печінки, селезінки чи лімфатичних вузлів; Хронічна або персистуюча інфекція, викликана вірусом простого герпесу тривалістю понад 1 міс.; Прогресуюча множинна лейкоенцефалопатія (ПМЛ); Вісцеральний лейшманіоз; Криптоспоридіоз (з діареєю тривалістю понад 1 міс.); Кандидоз трахеї, бронхів або легенів; Хронічний ізоспороз
Дисеміновані мікози (кандидоз, кокцидіомікоз, гістоплазмоз); Криптококовий менінгіт
Інвазивна карцинома шийки матки; Т-клітинна лімфома Ходжкіна; ВІЛ-асоційована кардіоміопатія; ВІЛ-асоційована нефропатія

Всі люди повинні проходити скринінг на ВІЛ принаймні один раз у житті. Частота тестування частково залежить від факторів ризику. Для осіб з факторами ризику інфікування ВІЛ рутинне обстеження повинно проводитися незалежно від віку. Для осіб з високим ризиком інфікування ВІЛ скринінг рекомендуємо проводити щорічно або частіше.

Алгоритм тестування використовує комбінований серологічний тест на антиген/антитіло до ВІЛ-1/2 (ІФА), за яким слідує підтверджуючий серологічний на диференціацію антитіл до ВІЛ-1/ВІЛ-2 (імуноблотінг), якщо скринінг-тест на антиген/антитіло є позитивним. Діагностичні тести на ВІЛ є точними і чутливими, та застосовується для трьох основних цілей: індивідуальної діагностики, епідеміологічного нагляду та скринінгу донорів крові та тканинних продуктів. Кількість CD4 можна використовувати для кількісної оцінки впливу вірусу на імунну систему. Кількість CD4 допомагає вивчати наслідки поширення опортуністичних інфекцій. Кількість CD4 також допомагає підтвердити ефективність лікування.

Використання систем четвертого та п'ятого покоління для виявлення ВІЛ прискорює процес тестування та значно скорочує вікно виявлення (до 2 тижнів після контакту).

Генотипування та секвенування є найбільш поширеними та адаптованими методами ідентифікації та виявлення мутацій та резистентності до ліків у пацієнтів з ВІЛ.

Лікування. Рекомендованим режимом першого ряду для більшості ЛЖВ, які розпочинають АРТ, є схема АРТ, що складається з інгібітору перенесення ланцюга інтегрази (ІІІІ) долутегравіру (DTG) у поєднанні з основою із нуклеозидного інгібітору зворотної транскриптази (НІЗТ), враховуючи переваги АРТ з DTG. Режими на основі DTG є більш ефективними та мають кращий профіль переносимості, що дозволяє подолати потенційну резистентність до нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) першої генерації.

Профілактика.

Запобігання СНІДУ ґрунтується в даний час на загальних заходах типу санітарної освіти, виявленні джерел і усуненні поведінки, що приводить до високого ризику. Немає доступної вакцини. Висока мінливість, різноманітні антигенні типи і підтипи, тривалий латентний період, персистенція в інфікованих клітинах у формі провірусу створюють серйозні проблеми в створенні вакцин. Ідеальна вакцина повинна не лише запобігати інфекції, але мати також і

терапевтичне застосування для серопозитивних осіб в безсимптомному періоді. В даний час немає достатньо надійної і ефективною ВІЛ вакцини.

ВІРУСИ ГЕПАТИТІВ

Термін «вірусний гепатит» відноситься до первинної інфекції печінки будь-яким представником різномірної групи «вірусів гепатиту», яка в даний час полягає з вірусів гепатиту типів А, В, С, D, Е і G (табл. 3), а також нових TTV та SenV. Єдина загальна властивість вірусів гепатиту - їхній первинний гепатотропізм. До речі, гепатит може розвиватися при інфекції багатьма іншими вірусами, наприклад, вірусом жовтої лихоманки, лихоманки Ласса, Марбурга, вірусами Епштейна-Барра, цитомегалії, простого герпесу, вітряної віспи, кору, краснухи або Коксаки, але ці процеси не включаються в категорію вірусного гепатиту.

ТАБЛИЦЯ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНИХ ЗБУДНИКІВ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ ЛЮДИНИ

Властивості	ВГА	ВГВ	ВГС	ВГD	ВГЕ	ВГG
Сімейство	<i>Picornaviridae</i>	<i>Hepadnaviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>	<i>Deltaviridae</i>	<i>Hepeviridae</i>	<i>Flaviviridae</i>
Вид	<i>Hepatitis A virus</i>	<i>Orthohepatnavirus hominoides</i>	<i>Hepatitis C virus</i>	<i>Deltavirus spp.</i>	<i>Human hepatitis E virus</i>	<i>Hepatitis G virus</i>
Суперкапсид	ні	так (HBsAg)	так	так (HBsAg)	ні	так
Клас за Балтімором	IV	VII	IV	V	IV	IV
Генотипи	4	8	11	3	4	7
Початок	раптово	підступний*	підступний*	раптово	раптово	-
Шлях передачі:						
фекально-оральний	так	ні	ні	ні	так	ні
статевий	дуже рідко	так	рідко	так	ні	так
гемотрансфузійний	рідко	так	так	так	ні	так
вертикальний		так				так
Інкубаційний період (дні)	15-45 (30)	30-180 (60-90)	15-160 (50)	30-180 (60-90)	14-60 (40)	-
Блискавична форма	0,1%	0,1-1%	0,1%	5-20%	1-2% 20-40% (вагітні)	-
Носійство	ні	0,1-30%	1,5-3,2%	мінлива	ні	-
Хронізація	ні	5-15%	70-80%	2-7%	ні	-
Онкогенність	ні	так	так	так	ні	-
Вакцинація	так	так	ні	так (вакцина від ВГВ)	ні	-

ГЕПАТИТ ТИПУ А

Гепатит типу А зустрічається, головним чином, у дітей і молодих осіб. Вірус попадає в організм через рот і розмножується в епітелії кишечника перш, ніж досягає печінки гематогенним шляхом. Він виділяється з фекаліями протягом останніх днів інкубаційного періоду і продромальної фази хвороби. Після розвитку жовтяниці вірус рідко виявляється у

фекаліях. Вірус є присутнім в крові протягом короткого періоду під час переджовтяничної стадії, але звичайно зникає, коли розвивається жовтяниця. Він може іноді присутній в сечі і слині.

Вірус А Гепатиту (HAV)

HAV – безоболонковий вірус, що містить РНК-, розміром 27 нм, має кубічний тип симетрії. На відміну від ентеровірусів, HAV не викликає цитопатичних змін в культурах клітин. Вірус гепатиту А в даний час належить до нового роду - **Hepavirus** у складі сімейства **Picornaviridae**. Існує тільки один серотип цього вірусу.

Клінічні особливості. Більшість захворювань протікає безсимптомно. Явна форма захворювання розвивається приблизно у 5 відсотків інфікованих. Інкубаційний період - 2-6 тижнів. Маніфестні форми захворювання складаються з двох стадій, продромальної або переджовтяничної стадії і стадії жовтяниці. Початок може бути гострим або непомітним з лихоманкою, нездужанням, відсутністю апетиту, нудотою, блювотою і хворобливістю печінки. Ці прояви звичайно зникають з початком жовтяниці. Одужання йде поволі, протягом 4-6 тижнів. В деяких випадках розвивається фатальний блискавичний гепатит. Хвороба протікає менш важко у дітей, у яких більшість захворювань є безжовтяничними. Летальність є невисокою, в межах від 0,1 до 1 відсотка, більшість летальних результатів буває у дорослих.

Наявність вірусу у фекаліях є основним чинником розповсюдження захворювання. Вірус зберігається в природі шляхом послідовної фекально-оральної передачі від людини до людини. Інфекція легко виникає в умовах недостатньої санітарії і перенаселеності.

Вірус може бути інактивованим адекватним хлоруванням води, але хлорування не може бути ефективним у присутності забруднення органічними речовинами.

Кров пацієнтів у фазі віремії заразна і дуже рідко може відбуватися парентеральна передача інфекції. Трансплацентарна передача вірусу не спостерігається. Епідеміологія гепатиту типу А схожа з епідеміологією поліомієліту. В Індії, гепатит типу А – найчастіша причина гострого гепатиту у дітей, але значно рідше буває у дорослих.

Лабораторна діагностика

Лабораторна діагностика майже для всіх вірусних гепатитів є однаковою:

1. Демонстрація вірусу:

- Імунна електронна мікроскопія;
- ІФА для визначення вірусних антигенів;
- ПЛР на нуклеїнові кислоти – якісне та вірусне навантаження;
- Ізоляція – переважно не виконується.

2. Виявлення антитіл:

- o ІФА, РІА, імуноблоти (антитіла IgM та IgG до капсидних антигенів, виключення – вірус гепатиту В (HBV), де визначаються антитіла до HBs – та HBe антигенів, детально обговоримо в розділі гепатит В)

3. Біохімічні дослідження:

- o АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, білірубін прямий і непрямий.

Профілактика. Оскільки хвороба передається фекально-оральним шляхом, загальна профілактика полягає в дотриманні санітарних норм і запобіганні фекального забруднення продовольчих продуктів і води. Ефективна пасивна імунізація імуноглобуліном людським нормальним. Застосовується також безпечна і ефективна інактивована формаліном проти HAV. Вона вводиться двократно з інтервалом 2 - 4 тижнів.

Лікування симптоматичне. Немає ніяких доказів ефективності противірусних препаратів.

ГЕПАТИТ ТИПУ В (HBV).

Морфологія. Морфологія вірусу гепатиту В (HBV) характеризується наявністю **віріона** (інфекційної частинки Дейна) діаметром 42 нм з ліпідною оболонкою та ікосаедричним

нуклеокапсидом, всередині якого містяться кільцева вірусна ДНК та фермент ДНК-полімераза; також існують неінфекційні надлишкові сферичні та ниткоподібні форми, що складаються лише з поверхневого антигену (HBsAg). Це один із найменших оболонкових вірусів тварин, що належить до родини *Hepadnaviridae*.

Клінічні особливості. Інкубаційний період гострої інфекції HBV становить приблизно 12 тижнів, більшість пацієнтів мають легку форму хвороби, яка самообмежується протягом 6 місяців - менше ніж у 1% розвивається фульмінантна печінкова недостатність;

Продромальний період характеризується симптоми анорексії, нездужання та втоми, які є найпоширенішими початковими клінічними симптомами. Деякі пацієнти можуть відчувати біль у правому верхньому квадранті через запалення печінки. У невеликого відсотка пацієнтів спостерігається лихоманка, артралгії або висип. Як тільки ці пацієнти переходять до гострої фази, у них розвивається жовтяниця і болюча гепатомегалія, сеча темного кольору і бліді випороження.

Після жовтяниці клінічний перебіг може бути варіабельним, коли у деяких пацієнтів спостерігається швидке покращення симптомів. На противагу цьому, в інших розвивається затяжний перебіг хвороби з повільним одужанням і періодичними загостреннями. У невеликої кількості пацієнтів спостерігається швидке прогресування хвороби, що може призвести до фульмінантної печінкової недостатності протягом декількох днів або тижнів. Після того, як гостра інфекція минає, у більшості дорослих пацієнтів і невеликого відсотка інфікованих немовлят виробляються антитіла проти HBsAg, і вони повністю одужують, однак у невеликого відсотка дорослих пацієнтів і більшості інфікованих немовлят розвивається хронічна інфекція. Приблизно від 10% до 30% носіїв проявляють симптоми хронічної інфекції. Вони також можуть мати позапечінкові прояви захворювання. Приблизно у 20% хворих на хронічний гепатит розвивається цироз і печінкова декомпенсація, а у 5% - гепатоцелюлярна карцинома.

Особливості діагностики гострого гепатиту В:

Першим сироватковим маркером, який з'являється у пацієнта з **гострою інфекцією ВГВ**, є HBsAg. Цей антиген вказує на наявність у пацієнта віремії, але не дозволяє відрізнити гостру інфекцію від хронічної, особливо за відсутності симптомів; наявність HBsAg переконливо свідчить про гостру інфекцію ВГВ, однак це не виключає хронічної інфекції ВГВ з загостренням або суперінфекції. HBsAg зникає приблизно через 6 місяців після гострої інфекції у пацієнтів з самолімітуючим ВГВ. Якщо HBsAg залишається присутнім більше 6 місяців, це свідчить про хронічну інфекцію.

У тих, хто позбувся віремії ВГВ, з'являються антитіла до HBsAg (анти-HBs). Ці антитіла можуть зберігатися протягом усього життя і забезпечують пацієнтам імунітет проти ВГВ.

HBeAg також присутній на ранній стадії інфекції і вказує на те, що вірус активно реплікується. Після того, як реплікація вірусу зменшується, концентрація HBeAg стає невизначуваною, а антитіла до HBeAg (анти-HBe) з'являються і можуть зберігатися в крові протягом невизначеного часу.

Першими антитілами, що з'являються при гострому вірусному гепатиті В є IgM до корового антигену ВГВ HBcAg. Після того, як IgM анти-HBc зникають, впродовж декількох тижнів з'являються IgG анти-HBc, які зазвичай залишаються присутніми протягом усього життя;

Пацієнти з **хронічною інфекцією ВГВ** матимуть позитивний HBsAg. Ці пацієнти можуть бути неактивними носіями ВГВ або мати активний хронічний гепатит. У всіх пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ виявляються анти-HBc. HBeAg може бути або не бути присутнім у пацієнтів з активним хронічним гепатитом. Якщо він присутній, це свідчить про активну реплікацію вірусу.

Аналогічно, ДНК ВГВ може визначатися або не визначатися, але її високий рівень може вказувати на активний хронічний гепатит. У пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ зазвичай

відсутні анти-НВs. Проте наявність анти-НВs з позитивним НВsАg у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ вказує на те, що антитіла не змогли індукувати вірусний кліренс.

У разі отримання незрозумілих лабораторних результатів, як правило, рекомендується перевірити реплікацію вірусу за допомогою ПЛР.

У вакцинованих проти гепатиту В, виробляються протективні анти-НВs. До складу вакцини входить тільки рекомбінантний НВsАg, тому вакциновані пацієнти не є позитивними на анти-НВс, якщо вони не були попередньо інфіковані вірусним гепатитом В (табл.4).

ТАБЛИЦЯ 4 - ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В

НВsАg	НВеАg	IgM анти-НВс	сумарні анти-НВс	анти-НВs	анти-НВе	ДНК ВГВ	АЛТ	Інтерпретація
Гострий вірусний гепатит В								
+	+	+	+/-			+++	Підвищений	Ранній період
		+	+/-			+	Підвищений	Період вікна
			+	+	+	+/-	Нормальний	Видужання
Хронічний вірусний гепатит В (позитивний НВsАg більше 6 місяців)								
+	+		+	-	-	+++	Нормальний або незначно підвищений	Імунно-толерантна фаза
+	+		+	-	-	+++	Постійно підвищений	Імунно-активна фаза, позитивний НВеАg
+	-		+	-	+	++	Підвищений	Імунно-активна фаза, негативний НВеАg

Лікування вірусного гепатиту В поділяється на 2 категорії:

Лікування гострого гепатиту В:

Лікування гострого гепатиту В є підтримуючим і подібним до лікування гострого гепатиту А, за винятком випадків, коли наявна більш тяжка інфекція. Медикаментозне лікування слід розглядати для пацієнтів з гострою печінковою недостатністю, тяжким затяжним перебігом (>4 тижнів), з ослабленим імунітетом або з конфекцією іншими вірусами, такими як ВГС або ВГD. У разі призначення терапії, як правило, рекомендують нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази. Слід уникати інтерферонотерапії через ризик некрозапалення печінки та погіршення стану печінки, а також через потенційні побічні ефекти.

Лікування хронічного гепатиту В:

Основною метою лікування є пригнічення реплікації вірусу. Це проявляється пригніченням ДНК ВГВ і подальшою втратою НВеАg. Вторинні цілі включають зменшення симптомів і запобігання прогресуванню хронічного гепатиту до цирозу або розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Препарати першої лінії включають пегільований інтерферон альфа-2а (ПЕГ-ІФН) або пероральні нуклеозидні або нуклеотидні аналоги. Тривалість лікування (ПЕГ-ІФН) становить 48 тижнів як для НВеАg-позитивного, так і для НВеАg - негативного хронічного гепатиту. Однак ПЕГ-ІФН має багато побічних ефектів, включаючи грипоподібні симптоми, втому, втрату ваги, аутоімунні захворювання, депресію та пригнічення кісткового мозку, і, як правило, погано переноситься.

Лікування пероральними нуклеозидами або нуклеотидними аналогами (наприклад, тенофовір), як правило, триває протягом невизначеного періоду, оскільки відміна лікування зазвичай призводить до рецидиву. Перевагами перорального лікування є простота прийому, менша кількість побічних ефектів і відмінний профіль безпеки. Пацієнти, яким ПЕГ-ІФН

протипоказаний, зазвичай добре переносять ці пероральні препарати. Пероральні нуклеозидні або нуклеотидні аналоги мають потужну противірусну дію, при цьому вірусне пригнічення спостерігається у понад 90% пацієнтів протягом 5 років з подальшою регресією фіброзу.

ГЕПАТИТ ТИПУ С (HCV)

Морфологія вірусу: Вірус гепатиту С (HCV) є оболонковим, дрібним (30-60 нм) РНК-вірусом з родини *Flaviviridae*, що складається з ліпідної оболонки з глікопротеїнами (E1, E2) та серцевини з одноланцюговою позитивною РНК. Його структура має виступи на поверхні та здатен асоціюватись із ліпопротеїнами, що впливає на його розмір та вигляд під мікроскопом (60-70 нм).

Клінічні особливості. У більшості пацієнтів (80%) гострий гепатит С протікає безсимптомно. У симптомних пацієнтів можуть спостерігатися жовтяниця, нудота, темна сеча та біль у правому верхньому квадранті, зазвичай спостерігається помірне або високе підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові, у безсимптомних пацієнтів вони можуть залишатися невиявленими. Хоча багато пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС мають симптоми, більшість симптомів є неспецифічними і не є наслідком самої інфекції ВГС. Навіть якщо розвивається цироз, багато пацієнтів мають лише неспецифічні симптоми. Іноді у пацієнтів спостерігаються специфічні позапечінкові симптоми (наприклад, криоглобулінемія, захворювання нирок або специфічні дерматологічні розлади), які безпосередньо пов'язані з інфекцією ВГС.

Гостру інфекцію ВГС слід запідозрити у пацієнтів з клінічними проявами гострого гепатиту або з можливим нещодавнім контактом з ВГС (наприклад, поранення голкою, нещодавнє вживання ін'єкційних наркотиків). Такі пацієнти повинні пройти тестування на наявність РНК ВГС та антитіл до нього в сироватці крові.

Особливості діагностики гострого гепатиту С:

Виявлення РНК ВГС на тлі відсутності анти-ВГС-антитіл (з'являються протягом 12 тижнів після інфікування) зазвичай вважається остаточним доказом гострої інфекції ВГС. Вперше виявлені РНК ВГС чи анти-ВГС-антитіла з документальним підтвердженням негативних результатів тестів протягом попередніх шести місяців також є діагностичним показником гострої інфекції ВГС. За відсутності історії досліджень пацієнта розрізнення між гострою інфекцією ВГС та вперше виявленою хронічною інфекцією не є простим, оскільки в обох випадках пацієнти можуть мати РНК ВГС, антитіла до ВГС та підвищений рівень амінотрансфераз у сироватці. Діагностика гострої інфекції ВГС є важливою, оскільки спонтанний кліренс все ще може відбуватися, схеми лікування можуть відрізнятися від схем лікування хронічної інфекції, а ретельний збір анамнезу може виявити фактори ризику постійної передачі інфекції. Підхід до діагностики гострої ВГС-інфекції дещо відрізняється залежно від клінічної картини: чи є у пацієнта гострий гепатит, чи є у нього явна ознака інфікування ВГС.

Лікування. Лікування гепатиту С проводиться сучасними противірусними препаратами прямої дії (ПППД), які забезпечують ефективність понад 90% і тривалість курсу 8-12 тижнів. Найчастіше застосовують комбінації софосбувіру з даклатасвіром або ледіпасвіром, які діють на всі генотипи, або інші комбіновані схеми, що підбираються лікарем залежно від генотипу вірусу та стану пацієнта. Уряд України закуповує ці інноваційні ліки для безкоштовного лікування пацієнтів, забезпечуючи доступ до лікування та запобігаючи цирозу та раку печінки. ВГС-інфікованих осіб є зниження смертності від усіх причин та печінково-асоційованої захворюваності (наприклад, термінальної стадії захворювання печінки, гепатоцелюлярної карциноми), що досягається шляхом вірусологічного вилікування.

Без противірусної терапії пацієнти, інфіковані ВГС, або спонтанно очищаються від вірусу, або розвивається хронічна інфекція. Спонтанне зникнення гострої інфекції ВГС може спостерігатися у 15-50% пацієнтів. Пацієнтам, у яких, як видається, РНК ВГС очистилася, слід

пройти подальше визначення РНК ВГС, щоб переконатися, що кліренс був стійким (тобто, щонайменше два негативні тести на РНК ВГС з інтервалом не менше 12 тижнів і не менше 6 місяців після передбачуваної дати контакту з хворим).

ГЕПАТИТ ТИПУ D (HDV)

Морфологія вірусу: Вірус гепатиту D (HDV) належить до родини **Deltavirus** (рід Delta), але він унікальний тим, що є дефектним РНК-вірусом (подібним до віроїдів), який **потребує вірусу гепатиту В (HBV)** (HBsAg-білка для своєї оболонки) для реплікації та передачі, тому він може інфікувати людей лише **одночасно з вірусом гепатиту В** або після нього, викликаючи важчі форми захворювання печінки, ніж сам гепатит В.

HDV — це сферичний вірус, діаметром близько 36 нм, з РНК-геномом та білком HDAg, інкапсульованим в оболонку з HBsAg (поверхневого антигену ВГВ). Повний цикл реплікації HDV залежить від HBV, який діє як вірус-помічник і забезпечує білки оболонки, необхідні для збирання вірусних частинок.

Клінічні особливості. Клінічний спектр ВГД - інфекції варіюється від неактивного безсимптомного носійства до гострої печінкової недостатності. Пацієнти демонструють гетерогенні клінічні прояви з більш тяжким перебігом захворювання при генотипах 1 і 3, у людей, що вживаються наркотичні речовини ін'єкційно та пацієнтів старшого віку. Інкубаційний період для ВГД становить приблизно 13 тижнів. Інфекція ВГД викликає гепатит лише в осіб з гострою або хронічною коінфекцією ВГВ. Симптоми подібні до гострої інфекції ВГВ, проте пацієнти з хронічною інфекцією ВГВ та інфекцією ВГД, як правило, швидше прогресують до цирозу печінки, ніж пацієнти з хронічною інфекцією ВГВ. У пацієнтів, вже інфікованих ВГВ, може розвинути суперінфекція ВГД. Суперінфекція може призвести до фульмінантної печінкової недостатності. Більшість пацієнтів з одночасним інфікуванням ВГВ та ВГД мають самолімітуючу інфекцію.

Особливості діагностики гепатиту D:

Скринінг на ВГД слід розглядати у всіх HBsAg-позитивних пацієнтів, особливо у тих, у кого спостерігається погіршення перебігу захворювання печінки. Першим етапом діагностики є визначення анти-HDV антитіл (IgM та IgG) за допомогою ІФА. Позитивний результат вимагає підтвердження за допомогою ЗТ-ПЛР сироваткової РНК ВГД. Кількісне визначення РНК ВГД у сироватці крові є важливим для оцінки необхідності та ефективності противірусної терапії.

Лікування хронічної ВГД-інфекції необхідно в осіб з виявленою вірусною РНК та ознаками біохімічного або гістологічного активного захворювання печінки, особливо за наявності значного фіброзу. Безсимптомні пацієнти з нормальним рівнем печінкових ферментів не потребують лікування.

Для лікування коінфекції ВГВ та ВГД зазвичай використовують пегільований інтерферон. З'явилися три нові препарати для лікування хронічної ВГД-інфекції: інгібітор пренілювання ВГД – лонафарніб, як монотерапія або в комбінації з ритонавіром чи ПЕГ-ІНФ; хоча терапевтичні переваги, що спостерігалися, корелювали з дозою лонафарнібу, лімітуючими є побічні ефекти, такі як нудота, діарея, здуття живота і втрата ваги;. Інгібітор проникнення ВГД – булевїрїд, як монотерапія або в комбінації з пегінтерфероном або тенофовіром; інгібітор секреції віріонів – REP 2139 має потенціал для пригнічення вірусного навантаження у пацієнтів з коінфекцією ВГВ-ВГД. Пероральні нуклеозидні та нуклеотидні аналоги мають обмежену ефективність або взагалі не ефективні.

Основною профілактикою інфікування ВГД є вакцинація проти вірусу гепатиту В.

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ E

Морфологія вірусу: Вірус гепатиту E (HEV) належить до родини *Hepeviridae*, роду *Hepevirus*, є невеликим (32-34 нм), без оболонки, ікосаедричним віріоном з одноланцюговою (+) РНК геномом, стійким у воді, але чутливим до нагрівання та дезінфекції.

Клінічні особливості. У більшості пацієнтів, інфікованих ВГЕ, хвороба протікає безсимптомно або може розвинутися легка, самолімітуюча, схожа на ВГА хвороба (генотипи ВГЕ 1 та 2). Зазвичай цьому передує інкубаційний період від 2 до 10 тижнів. ВГЕ 3 і 4 (зоонозні генотипи) спричиняють хронічний гепатит майже виключно у людей з ослабленим імунітетом. Менш ніж у 5% пацієнтів з гострим гепатитом Е розвивається гостра печінкова недостатність (здебільшого вагітні або пацієнти коморбідними станами). Діагноз ВГЕ слід розглядати у пацієнтів з гострим або хронічним гепатитом, який не можна пояснити іншими причинами. Особливо важливо, щоб діагноз ВГЕ - інфекції розглядався в групах ризику розвитку швидко прогресуючих захворювань печінки, таких як вагітні жінки, пацієнти з супутніми захворюваннями печінки, реципієнти трансплантатів солідних органів та особи з гематологічними злоякісними новоутвореннями.

Діагностика гострого ВГЕ ускладнюється відсутністю стандартизованого аналізу. Розроблено багато комерційних наборів для ІФА, які мають високу варіабельність з точки зору результативності; як хибнопозитивні, так і хибнонегативні результати є поширеним явищем серед доступних тестів. Як правило, початковим методом дослідження є анти-ВГЕ IgM. Наявність анти-ВГЕ IgM свідчить про нещодавнє інфікування ВГЕ. Якщо первинний тест є позитивним, слід провести підтверджувальне тестування, якщо воно доступне. Підтверджувальне тестування може включати альтернативне визначення анти-ВГЕ IgM, докази зростання титрів анти-ВГЕ IgG (більш ніж п'ятикратна зміна протягом двох тижнів) або виявлення РНК ВГЕ у сироватці або калі. Використання ПЛР особливо важливе в осіб з ослабленим імунітетом та підозрою на ВГЕ через високу частоту хибнонегативних тестів на антитіла.

Лікування гострої ВГЕ-інфекції є підтримуючим. Пацієнти, у яких розвивається гостра печінкова недостатність, можуть потребувати трансплантації печінки. У пацієнтів з імуносупресією та реципієнтів трансплантатів солідних органів може розвинутися хронічна ВГЕ -інфекція, і вони можуть отримувати лікування рибавирином. ПЕГ-ІФН застосовується у пацієнтів з хронічним гепатитом та неуспішною терапією рибавирином, але асоціюється з багатьма побічними ефектами, такими як холестаза.

Профілактика залишається найефективнішим підходом до боротьби з вірусним гепатитом Е: підтримання стандартів якості громадського водопостачання та дотримання гігієнічних практик. Універсально затверджені вакцини від ВГЕ-інфекції наразі не має. У 2011 році в Китаї була зареєстрована рекомбінантна вакцина для профілактики ВГЕ. Введення імуноглобуліну не запобігає захворюванню.

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ G (ПЕГІВІРУС ЛЮДИНИ - HPGV-1)

Морфологія вірусу: Вірус гепатиту G (HGV) належить до родини *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*, морфологія схожа на інші флавіруси – вірусна частинка (віріон) є сферичною з ліпопротеїдною оболонкою, містить позитивну одноланцюгову РНК і має діаметр близько 40-60 нм, передається переважно парентерально (з кров'ю) та статевим шляхом, часто співіснує з іншими гепатитами (В, С).

Клінічні особливості. Інфекція HPGV-1 зазвичай триває понад 6 місяців і спонтанно виліковується у понад 50 відсотках випадків протягом двох років. Точна роль HPGV-1 у розвитку захворювання у людини, якщо вона взагалі існує, залишається незрозумілою. Переважна більшість доказів свідчить про те, що HPGV-1 не викликає гепатиту у людини.

Віремія HPGV-1 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку лімфоми. HPGV-1 може впливати на перебіг захворювання у пацієнтів з коінфекцією ВІЛ або ВГС: у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією віремія HPGV-1 асоціюється з повільнішим прогресуванням захворювання та нижчою смертністю. У пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС віремія HPGV-1 була пов'язана зі значним зниженням захворюваності печінки, пов'язаної з ВГС.

Діагностика. НРgV-1 зазвичай виявляють за допомогою ПЛР. Одночасне виявлення РНК НРgV-1 та антитіл до НРgV-1 не є поширеним явищем. Після кліренсу вірусу антитіла з'являються, і пацієнти повністю одужують. Пацієнти з персистою РНК НРgV-1 можуть не мати біохімічних або гістологічних ознак захворювання печінки. У невеликого відсотка пацієнтів з хронічним НРgV-1 може розвинути фіброз печінки. Наразі не існує рекомендованого лікування НРgV-1;

Профілактика. Наразі не існує вакцини від НРgV-1.

ОНКОГЕННІ ВІРУСИ

Вперше віруси пов'язали із злоякісними новоутвореннями в своїх спостереженнях Еллерман і Банг (1908), які відзначили, що спосіб передачі лейкемії у домашнього птаха нагадує такий при інфекційній хворобі. Раус (1911) показав, що солідна злоякісна пухлина, куряча саркома викликається вірусом; за цього відкриття він був удостоєний Нобелівської премії в 1966. Віруси, що викликають пухлини у свавців були вперше виявлені Шоупом, який виділив вірус фіброми кролика в 1932 і вірус папіломи в 1933. Протягом 1950-их років була виявлена велика кількість вірусів, викличних лейкемію у гризунів. Великий інтерес був викликаний відкриттям Стюарт і Едді (1957) вірусу поліоми, який при введенні новонародженим гризунам міг викликати розвиток великого кількості різноманітних пухлин. Трентіном (1962) було показано, що введення деяких типів аденовірусів людини новонародженим хом'якам викликало розвиток сарком. Беркит (1963) виявив специфічне географічне розповсюдження лімфом у африканських дітей. Виділений з лімфоми Беркіта вірус Епштейна-Барра було запропоновано вважати етіологічним агентом лімфоми Беркіта.

Віруси, які викликають пухлини у своїх природних господарів або у піддослідних тварин, або ж стимулюють злоякісне перетворення в культурі клітини, відомі як **онкогенні** віруси. Трансформація представляє собою різні зміни, які супроводжують перетворення нормальної клітини в злоякісну. Трансформація з нормальних в злоякісні клітини є багатостадійним процесом, і може бути частковою або повною. Наприклад, деякі вірусні агенти можуть перетворювати інфіковані клітини на «невмирущі», так що вони стають здібними до безперервного розмноження в культурі, без придбання інших особливостей злоякісного розвитку.

ТАБЛИЦЯ 5 - ОНКОГЕННІ ВІРУСИ

РНК-ВІРУСИ	I. Retroviruses: 1. Віруси лейкозу птахів 2. Віруси лейкозів мишей 3. Віруси рака молочних залоз мишей 4. Лейкозно-саркоматозні віруси різних тварин 5. Віруси Т-клітинної лейкемії людини
	II. Papovaviruses 1. Папіломавіруси людини, кроликів і інших тварин 2. Поліомавірус 3. Вакуолізуючий вірус мавп SV40 4. ВК і JC віруси
ДНК- ВІРУСИ	III. Poxviruses: 1. Вірус контагіозного моллюска 2. Вірус Яба 3. Вірус фіброми Шоупа

	IV. Аденовіруси Багато типів аденовірусів людини і тварин
	V. Herpesviruses 1. Вірус хвороби Марека 2. Вірус пухлини жаб Люку 3. Епштейна-Барра вірус 4. Віруси простого герпесу типів 1 і 2 5. Вірус цитомегалії
	VI. Вірус гепатиту В

Перетворені клітини змінені формою і втрачають здібність до «контактного гальмування» так що замість зростання одним шаром, вони ростуть скупченнями, одна над іншою, формуючи «мікропухлини». Ділянки трансформації можуть бути легко виявлені і використовуються при дослідженні онкогенних вірусів, таких як вірус саркоми Рауса.

Біля четверті з приблизно 600 вірусів ссавців володіють онкогенним потенціалом (Таблиця 5). Віруси, пов'язані з раковими утвореннями людей описані в Таблиці 6.

ТАБЛИЦЯ 6 - ВІРУСИ, ЩО АСОЦІЮЮТЬСЯ З РАКОМ ЛЮДИНИ

Сімейство	Вірус	Форми пухлини
Papovaviridae	Вірус папіломи людини	Рак шийки матки Плоскоклітинна карцинома
Herpesviridae	Вірус Епштейна-Барра	Назофарінгіальна карцинома, Лімфома Беркіта, В –клітинна лімфома
	ВПГ -2	Рак шийки матки ?
Hepadnaviridae	Вірус гепатиту В	Гепатоцелюлярна карцинома
Retroviridae	HTLV-I, HTLV-II	T-клітинна лейкемія дорослих

Віруси папіломи можуть викликати розвиток доброякісних пухлин у їхніх природних господарів, але деякі з них (наприклад, *condyloma acuminatum* у людей, папілома кролика) можуть стати злоякісними. Є дані про зв'язок між інфекцією вірусом папіломи людини (ВПЧ), і раком шийки матки, особливо ВПЧ 16 і 18 типів. В перещеплюваній клітинній лінії HELA, отриманій багато десятиріч тому з карциноми шийки матки і яка широко використовується в різних лабораторіях, була знайдена ДНК ВПЧ-18.

Вірус поліоми викликає природну латентну інфекцію у лабораторних і домашніх мишей. Проте, після введення новонародженим мишам або іншим гризунам, він викликає розвиток великої кількості гістологічно різних пухлин. Вірус можна культивувати у фібробластах ембріону миші або клітинах нирок новонародженого хом'яка, в яких він викликає трансформацію.

Вакуолізуючий вірус мавп SV40 був виявлений в нормальних на вигляд культурах нирок мавпи, які використовувалися для виробництва поліомієлітної вакцини. Він викликає безсимптомну інфекцію у мавп резус і циномольтус, але не має цитопатичної дії в культурах клітин цих мавп. Проте коли рідина з таких культур вводиться в культури клітин нирок, отриманих від африканських зелених мавп, проявляються цитопатичні зміни з виразною цитоплазматичною вакуолізацією. Введення новонародженим хом'якам призводить до розвитку пухлини. Трансформація викликається в культивованих клітинах декількох видів, включаючи клітини людини. До відкриття вірусу були використані мільйони доз

поліомієлітної вакцини, виготовлених на культурах клітин нирок мавпи, які могли містити SV-40. За більше ніж 25 років ніякі пухлини, пов'язані з SV-40 не було відзначено. Були значні побоювання після виявлення онкогенного ефекту SV-40, проте немає ніяких даних, що введення вакцини, яка містить SV-40 викликало рак у людей.

Паповавіруси ВК і JC, викликають широко поширену безсимптомну інфекцію у людей, але можуть викликати утворення пухлин у імунодефіцитних індивідуумів. Серологічне обстеження здорового населення США показало, що близько 70 % дорослих людей мають антитіла до вірусів JC і BK. Онкогенність їх для людини не з'ясована. Вірус JC був виділений з мозку людини з прогресивною багатоосередковою лейкоенцефалопатією. Ці ж віруси виділені від хворих з поточними респіраторними захворюваннями.

Поксвіруси. Три представники групи поксвірусів викликають розвиток доброякісних пухлин - вірус фіброми кролика, вірус контагіозного молюска і Яба вірус. Останній викликає розвиток природно виникаючих доброякісних гістіоцитом у мавп. Очевидно він передається комахами. Подібні пухлини можуть бути викликані експериментально у багатьох видів приматів, включаючи людей. Пухлини спонтанно регресують через декілька тижнів. Інші тварини, що не відносяться до приматів, нечутливі.

Аденовіруси. Хоча деякі типи (12, 19, 21) аденовірусів людини можуть викликати розвиток сарком у новонароджених гризунів після експериментального щеплення, не встановлений їхній зв'язок з пухлинами людини.

Герпесвіруси. Багато хто герпесвіруси асоціює з природними пухлинами тварин і людей.

Вірус Епштейна-Барра (ВЕБ) регулярно виявляється в культивованих лімфоцитах хворих лімфомою Беркіта. В тілі пухлини вірус не виявляється, але лінії клітин, отриманих від цих пухлин, майже завжди містять 5-20 відсотків клітин, які продукують вірус. Вірус розмножується тільки в людських лімфоїдних клітинах. Серологічні дослідження показують, що інфікування вірусом - повсюдне явище. Інфекція звичайно безсимптомна. У молодих осіб, які не мають антитіл, інфекція ВЕБ викликає інфекційний мононуклеоз. Вважають, що лімфома розвивається при інфікуванні дітей, чия імунна система пригнічена, наприклад хронічною малярією. Лімфоми пов'язані з ВЕБ наголошуються у реципієнтів трансплантатів. ВЕБ також пов'язаний з носоглотковою карциномою у представників популяції китайських чоловіків Південної Азії і Східної Африки.

Вірус простого герпесу і рак шийки матки. Було запропоновано зв'язати вірус простого герпесу 2-го типу і рак шийки матки, хоча це не так очевидно, як зв'язок з ВПЧ 16-го і 18-го типів. Також було вказано припущення про зв'язок вірусу простого герпесу 1-го типу з раком губи.

Цитомегаловірусну інфекцію пов'язують з раком простати і саркомою Капоші.

Вірус гепатиту В. HBV безпосередньо пов'язаний з етіологією гепатоцелюлярної карциноми. Дослідження в багатьох країнах показали велике переважання маркерів інфекції ВГВ у пацієнтів з первинним гепатоцелюлярним раком в порівнянні з контролем або зі всією популяцією. Гепатит С також веде до гепатоцелюлярного раку.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання: «ВІЛ має надзвичайно високий потенціал до генетичної мінливості через низьку точність зворотної транскриптази та величезну кількість повних реплікаційних циклів (мільярди вірусних частинок на день). Як розуміння цих механізмів молекулярної еволюції впливає на розробку комбінованої антиретровірусної терапії та на критичну необхідність дотримання комплаєнсу пацієнта до призначеного лікування?»

Клінічне питання: «Фармацевт або провізор аптеки/лікарняного відділення випадково

поранився використаною голкою після контакту з біологічним матеріалом ВІЛ-позитивного пацієнта з невідомим вірусним навантаженням (наприклад, під час утилізації медичних відходів або роботи в стаціонарі). Якими повинні бути невідкладні дії для зниження ризику інфікування (місцева обробка ушкодження, терміни початку постконтактної профілактики), яку інформацію щодо протівірусних препаратів та їх побічних реакцій має надати фармацевт, і якою має бути стратегія подальшого моніторингу стану та фармацевтичної опіки для постраждалої особи?»

Питання для роздумів: «Онкогенні віруси (ВПЛ, ГВЛ-4, ВГВ, ГВЛ-8) здатні до персистенції та латентної інфекції в організмі господаря, однак не всі люди, інфіковані цими вірусами, розвивають злоякісні новоутворення. Яким чинникам (віровому штаму та його онкогенному потенціалу, імунному статусу хазяїна, генетичній передиспозиції, канцерогенним факторам навколишнього середовища) належить роль у розвитку вірус-асоційованого онкогенезу?»

Епідеміологічне питання: «Хронічні вірусні гепатити В і С залишаються глобальною проблемою охорони здоров'я, визначаючи найбільше число хронічно інфікованого населення та суттєво сприяючи розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Як розуміння шляхів передачі та факторів ризику для медичного персоналу допомагає розробити ефективні стратегії профілактики в медичних закладах, включаючи обов'язкову вакцинацію проти ВГВ?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Дайте визначення ретровірусів та їхньої унікальної стратегії реплікації.
2. Охарактеризуйте будову ретровірусів: гени gag, pol, env, LTR (довгі термінальні повтори).
3. Назвіть основні етапи реплікації ВІЛ: адсорбція, злиття мембран, зворотна транскрипція.
2. Опишіть зворотну транскриптазу ВІЛ: механізм дії, помилковість копіювання, генетична мінливість.
3. Дайте визначення первинної ВІЛ-інфекції та гострого ретровірусного синдрому при ВІЛ.
4. Назвіть клінічні прояви гострого ретровірусного синдрому ВІЛ (лихоманка, висип, аденопатія, гепатоспленомегалія).
5. Опишіть асимптоматичну фазу та прогресивне зниження рівня CD4+ Т-клітин (вікони CD4).
6. Охарактеризуйте СНІД та розвиток опортуністичних інфекцій при CD4 <200 клітин/мкл.
7. Дайте визначення шляхів передачі ВІЛ та факторів ризику для медичного персоналу.
8. Охарактеризуйте ризик кожного типу контакту з ВІЛ-контамінованою біологічною рідиною (кров, слина, інші).
9. Назвіть основні групи антиретровірусних препаратів та механізми їхньої дії.
10. Опишіть інгібітори зворотної транскриптази (нуклеозидні та нуклеозидні).
11. Охарактеризуйте протеазні інгібітори та інгібітори інтегрази.
12. Дайте визначення комбінованої антиретровірусної терапії (АРТ) та її принципів.
13. Назвіть основні онкогенні ДНК-віруси та механізми їхньої трансформуючої дії.
14. Охарактеризуйте HPV як причину раків (шийки матки, ануса, ротоглотки).
15. Дайте визначення вірусу гепатиту А та його клінічного значення.
16. Охарактеризуйте вірус гепатиту В: структура, шляхи передачі, хронізація, асоційовані ракі.
17. Назвіть основні маркери ВГВ-інфекції (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc,

HBV DNA).

18. Опишіть вірус гепатиту С та проблему хронічних форм, розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми.

19. Охарактеризуйте вірус гепатиту D (дельта) та його залежність від ВГВ.

20. Дайте визначення вірусу гепатиту E та його клінічного значення для вагітних жінок.

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.

2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.

3. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.

4. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.

2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).

3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ «ВІРУСОЛОГІЧНІ ОСНОВИ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ»

Актуальність теми: Специфічна противірусна терапія є одним із ключових напрямів сучасної фармакотерапії вірусних інфекцій. Стрімке поширення вірусних захворювань, поява нових патогенів (зокрема SARS-CoV-2), а також формування резистентності вірусів до противірусних препаратів зумовлюють необхідність глибокого розуміння механізмів дії антивірусних засобів.

Для фармацевта принципово важливо орієнтуватися у вірусологічних мішенях дії препаратів (вірусні ферменти, етапи реплікації), особливостях комбінованої терапії, потенційних лікарських взаємодіях та побічних реакціях. Фармацевтична опіка пацієнтів із хронічними вірусними інфекціями (зокрема ВІЛ та вірусні гепатити) передбачає контроль прихильності до лікування, запобігання розвитку лікарської резистентності та участь у фармаконагляді. Активний розвиток біотехнологічних препаратів і моноклональних антитіл розширює можливості таргетної противірусної терапії та підвищує роль фармацевта в міждисциплінарній команді охорони здоров'я.

Мета

Навчальна мета

- Сформувати у здобувачів уявлення про вірусологічні мішені специфічної противірусної терапії (адсорбція, проникнення, роздягання, реплікація геному, збірка та вихід віріонів).
- Пояснити механізми дії основних груп противірусних препаратів (інгібітори вірусних полімераз, протеаз, інтеграз, нейрамінідази, інгібітори входження вірусу в клітину).
- Ознайомити з принципами комбінованої противірусної терапії та механізмами формування лікарської резистентності вірусів.
- Розкрити фармацевтичні аспекти застосування противірусних засобів: побічні реакції, лікарські взаємодії, значення прихильності до лікування та фармаконагляду.

Виховна мета

- Сформувати відповідальне ставлення до раціонального застосування противірусних препаратів та недопущення самолікування.
- Виховати професійну культуру фармацевта у питаннях консультування пацієнтів із вірусними інфекціями та хронічними вірусними захворюваннями.
- Сприяти усвідомленню ролі фармацевта у профілактиці розвитку лікарської резистентності та забезпеченні безпечної фармакотерапії.

Основні поняття (перелік питань)

- **Специфічна противірусна терапія** – цілеспрямований вплив на етапи життєвого циклу вірусу.
- **Вірусні мішені дії лікарських засобів** – вірусні ферменти (полімерази, протеази, інтегрази), білки оболонки та капсиду.
 - **Інгібітори вірусних полімераз** – аналоги нуклеозидів і нуклеозидні інгібітори.
 - **Інгібітори протеаз** – порушення процесингу вірусних білків.
 - **Інгібітори нейрамінідази** – блокада виходу віріонів (для вірусів грипу).
 - **Інгібітори входження та злиття** – перешкоджання проникненню вірусу в клітину.
 - **Комбінована противірусна терапія** – одночасне застосування кількох препаратів з різними мішенями.
 - **Лікарська резистентність вірусів** – мутаційні зміни вірусного геному, що знижують ефективність терапії.

- Побічні реакції та лікарські взаємодії протівірусних препаратів.
- Фармаконагляд і прихильність до лікування.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ВІРУСОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ДІЇ ПРОТІВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Протівірусні препарати діють вибірково на ключові етапи життєвого циклу вірусу, що забезпечує селективність терапії та мінімізує ушкодження клітин хазяїна. На відміну від бактерій, віруси не мають власних метаболічних систем і використовують клітинні механізми для реплікації, тому мішені для протівірусних засобів обмежені вірус-специфічними ферментами або унікальними етапами взаємодії вірусу з клітиною.

Основні етапи життєвого циклу вірусу як мішені терапії:

- **Адсорбція та прикріплення** – взаємодія вірусних глікопротеїнів з клітинними рецепторами; блокування цього етапу перешкоджає початку інфекції.
- **Проникнення та злиття мембран** – інгібування процесів ендоцитозу або злиття вірусної оболонки з мембраною клітини знижує кількість інфікованих клітин.
- **Депротейнізація («роздягання» віріону)** – порушення вивільнення геному у клітині унеможливує подальшу реплікацію.
- **Реплікація геному** – блокування вірусних полімераз або ферментів зворотної транскрипції зупиняє синтез вірусної нуклеїнової кислоти.
- **Синтез і процесинг вірусних білків** – інгібування вірусних протеаз порушує дозрівання віріонів.
- **Збірка та вихід вірусних частинок** – вплив на процеси брунькування або виходу з клітини зменшує поширення інфекції.

Принцип селективної токсичності: Протівірусні засоби повинні максимально впливати на вірус-специфічні ферменти та структури, щоб мінімізувати ушкодження клітин хазяїна. Однак через використання вірусами клітинних механізмів протівірусні препарати часто мають вужче «терапевтичне вікно» та вищий ризик побічних реакцій, ніж антибактеріальні засоби.

ОСНОВНІ ГРУПИ ПРОТІВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Протівірусні засоби класифікують за механізмом дії та вірусними мішенями:

1) Інгібітори вірусних полімераз і зворотної транскриптази

- Порушують синтез вірусної ДНК або РНК.
- Можуть бути нуклеозидними/нуклеотидними аналогами або нуклеозидними інгібіторами.
- Часто вбудовуються у ланцюг нуклеїнової кислоти та зупиняють подовження молекули.
- Основні ризики: мітохондріальна токсичність, гепатотоксичність, гематологічні порушення.

2) Інгібітори вірусних протеаз

- Блокують процес «дозрівання» вірусних білків, унаслідок чого утворюються нефункціональні віріони.
- Важливі при лікуванні хронічних вірусних інфекцій.
- Характерні побічні ефекти: метаболічні порушення, лікарські взаємодії через систему цитохрому P450.

3) Інгібітори входження та злиття

- Перешкоджають прикріпленню вірусу до клітинних рецепторів або злиттю мембран.
- Ефективні на ранніх стадіях інфекції.

- Мають високу селективність, але обмежений спектр дії.

4) Інгібітори виходу вірусних частинок

- Порушують відділення віріонів від клітини та їх поширення в організмі.
- Найбільш ефективні при ранньому початку терапії.

5) Біотехнологічні препарати та моноклональні антитіла

- Забезпечують таргетну нейтралізацію вірусних антигенів або блокують клітинні рецептори.
 - Мають високу специфічність і швидкий ефект, але високу вартість і обмежену доступність.
 - Можуть застосовуватися як для лікування, так і для профілактики в осіб із груп ризику.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ ТА ЛІКАРСЬКА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Комбінована протівірусна терапія ґрунтується на одночасному застосуванні кількох препаратів із різними механізмами дії. Переваги комбінованого підходу:

- зниження ймовірності формування резистентних штамів;
- підвищення протівірусної ефективності;
- вплив на різні етапи реплікації вірусу;
- зменшення вірусного навантаження до невизначуваного рівня при хронічних інфекціях.

Лікарська резистентність вірусів:

- формується внаслідок мутацій вірусного геному;
- швидше розвивається при високій швидкості реплікації та помилках полімераз;
- посилюється при нерегулярному прийомі препаратів, зниженні доз або передчасному припиненні терапії;
 - має клінічні наслідки (неефективність лікування, прогресування хвороби) та епідеміологічні ризики (поширення резистентних штамів у популяції).

Роль прихильності до лікування: Дотримання режиму прийому препаратів є критично важливим чинником успіху терапії. Навіть короткі перерви у прийомі можуть призводити до «відбору» стійких варіантів вірусу.

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТА У СПЕЦИФІЧНІЙ ПРОТІВІРУСНІЙ ТЕРАПІЇ

Фармацевт є ключовою ланкою між лікарем і пацієнтом у реалізації ефективної та безпечної протівірусної терапії.

Основні функції фармацевта:

- забезпечення **раціонального відпуску** протівірусних препаратів відповідно до рецептурних вимог;
 - **консультування пацієнтів** щодо правил прийому (час, кратність, тривалість курсу), важливості повного курсу терапії;
 - інформування про **можливі побічні реакції** та дії у разі їх виникнення;
 - оцінка **лікарських взаємодій** (особливо при поліпрагмазії, хронічних захворюваннях);
 - контроль **умов зберігання** та термінів придатності біологічних і біотехнологічних препаратів;
 - участь у **фармаконагляді** (виявлення та повідомлення про небажані реакції);
 - формування у пацієнтів **прихильності до лікування** та відповідального ставлення до терапії;
 - просвітницька роль у попередженні **самолікування** та нераціонального застосування протівірусних засобів.

Матеріали для активізації здобувачів під час лекції

Проблемне питання: «Чому створення специфічних противірусних препаратів є значно складнішим, ніж антибактеріальних, з огляду на те, що віруси реплікуються всередині клітини-господаря і використовують її метаболічні системи, а отже потенційні мішені терапії часто перетинаються з життєво важливими процесами клітини?»

Клінічне питання: «Пацієнт звернувся в аптеку з рецептом на противірусний препарат та повідомляє про побічні реакції (нудота, слабкість). Як фармацевт має оцінити можливий зв'язок цих симптомів із терапією, надати рекомендації щодо режиму прийому препарату та визначити ситуації, коли необхідно направити пацієнта до лікаря?»

Питання для роздумів: «Чи може широке впровадження таргетних біотехнологічних препаратів і моноклональних антитіл змінити сучасні підходи до лікування вірусних інфекцій, та які фармакоекономічні й етичні виклики це може створити для системи охорони здоров'я?»

Епідеміологічне питання: «Як масове застосування противірусних препаратів під час епідемій і пандемій впливає на формування лікарсько-стійких штамів вірусів у популяції та яку роль фармацевт може відігравати у запобіганні нераціональному використанню цих засобів?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Чим принципово відрізняється специфічна противірусна терапія від антибактеріальної?
2. Які особливості будови та життєвого циклу вірусів зумовлюють обмежену кількість мішеней для дії противірусних препаратів?
3. Які етапи життєвого циклу вірусу є основними мішенями специфічної противірусної терапії?
4. У чому полягає принцип селективної токсичності противірусних препаратів і чому його складно досягти?
5. Які вірусні ферменти є основними мішенями для противірусних засобів?
6. Чим відрізняються нуклеозидні/нуклеотидні аналоги від нуклеозидних інгібіторів вірусних полімераз?
7. У чому полягає механізм дії інгібіторів вірусних протеаз?
8. Яку роль відіграють інгібітори входження та злиття у профілактиці та лікуванні вірусних інфекцій?
9. Чому противірусні препарати найбільш ефективні при ранньому початку терапії?
10. Які переваги має комбінована противірусна терапія порівняно з монотерапією?
11. Які механізми формування лікарської резистентності вірусів?
12. Чому висока швидкість реплікації вірусів сприяє швидкому виникненню резистентних штамів?
13. Як порушення режиму прийому противірусних препаратів впливає на ефективність терапії та розвиток резистентності?
14. Які основні побічні реакції характерні для різних груп противірусних препаратів?
15. Чому противірусні засоби часто мають вужче «терапевтичне вікно», ніж антибактеріальні?
16. Яку роль відіграють біотехнологічні препарати та моноклональні антитіла у сучасній противірусній терапії?
17. Які особливості фармакокінетики противірусних препаратів важливо враховувати фармацевту при консультуванні пацієнтів?
18. Які типові лікарські взаємодії характерні для противірусних засобів (зокрема інгібіторів протеаз)?
19. У чому полягає роль фармацевта у забезпеченні прихильності пацієнтів до противірусної терапії?

20. Як масове застосування противірусних препаратів під час епідемій і пандемій може впливати на формування лікарсько-стійких штамів вірусів у популяції?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
4. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ «ВСТУП ДО СПЕЦІАЛЬНОЇ МІКРОБІОЛОГІЇ. ПАТОГЕННІ КОКИ»

Актуальність теми: Гноєрідні коки — стафілококи та стрептококи — є одними з найпоширеніших збудників бактеріальних інфекцій у клінічній практиці та частою причиною внутрішньолікарняних і позалікарняних інфекцій. *Staphylococcus aureus*, зокрема метицилін-резистентні штами (MRSA), становлять серйозну загрозу для системи охорони здоров'я через обмежені терапевтичні можливості та швидке поширення резистентності. Представники роду *Streptococcus mutans* відіграють ключову роль у розвитку карієсу, а інші стрептококи групи *viridans* можуть спричиняти бактеріємію та інфекційний ендокардит у пацієнтів груп ризику.

Для фармацевта знання біологічних властивостей патогенних коків, механізмів їх патогенності та профілів антибіотикорезистентності є необхідними для раціонального відпуску антибактеріальних препаратів, консультування пацієнтів щодо дотримання режимів терапії, попередження нераціонального застосування антибіотиків і участі у фармаконагляді. Розуміння принципів антибіотикопрофілактики та контролю інфекцій дозволяє фармацевту сприяти зниженню поширення резистентних штамів і підвищенню безпеки фармакотерапії в амбулаторній і стаціонарній практиці.

Мета:

Навчальна мета:

- Сформувані знання про основні групи гноєрідних коків та їхню роль у виникненні бактеріальних інфекцій, зокрема інфекцій шкіри, м'яких тканин, дихальних шляхів і післяопераційних ускладнень, що мають значення для фармацевтичної практики
- Вивчити біологічні властивості стафілококів та стрептококів, фактори вірулентності
- Розкрити механізми антибіотикорезистентності та принципи раціональної антибіотикотерапії

Виховна мета:

- Виховати відповідальне ставлення до призначення антибіотиків
- Сформувані розуміння важливості мікробіологічної діагностики
- Розвинути клінічне мислення для диференційної діагностики інфекцій

Основні поняття (перелік питань):

Спеціальна мікробіологія – розділ медичної мікробіології, що вивчає конкретні групи патогенних мікроорганізмів

Гноєрідні коки – бактерії кулястої форми, що викликають гнійно-запальні процеси

Staphylococcus aureus – золотистий стафілокок, продукує коагулазу, гемолізину, ентеротоксини; збудник інфекцій шкіри, м'яких тканин, остеомієліту, ендокардиту, токсичного шоку

Streptococcus pyogenes (група А) – β -гемолітичний стрептокок, продукує стрептолізини, стрептокінази, гіалуронідазу, еритрогенний токсин; спричиняє тонзиліт, скарлатину, бешиху, некротизуючий фасціїт

Streptococcus pneumoniae – пневмокок, капсульована бактерія, збудник пневмонії, менінгіту, отиту, синуситу

Streptococcus mutans – основний збудник карієсу, продукує кислоти та екзополісахариди для формування біоплівки

Фактори вірулентності – капсула, ферменти (коагулаза, гіалуронідаза, фібринолізин), токсини (гемолізину, ентеротоксини, цитолітичні токсини)

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Предметом спеціальної медичної біології — це вивчення не тільки біологічних властивостей збудників окремих інфекційних захворювань, але й вивчення характеру взаємодії мікроорганізмів — збудників з організмом людини.

План відповіді на спеціальній мікробіології:

- **назва збудника;**
- **морфологічні та тинкторіальні властивості збудника;**
- **культуральні властивості;**
- **біохімічні властивості;**
- **біологічні властивості;**
- **серологічні (антигенні) властивості;**
- **фаголізабельні властивості;**
- **екологія й поширення збудника;**
- **патогенез захворювання;**
- **джерело й резервуар інфекції;**
- **механізми і фактори передачі, сприйнятливості населення**
- **вхідні ворота інфекції, шляхи поширення збудника в організмі.**
- **клінічні прояви;**
- **лікування, профілактика;**
- **мікробіологічна діагностика.**

Симптоматичне лікування засноване на застосуванні лікарських препаратів згідно з симптомами хвороби.

Патогенетична терапія спрямована на нормалізацію порушених фізіологічних функцій організму

Етіотропна терапія спрямована на причину хвороби, етіологічний фактор збудника й продукти його життєвої діяльності й розпаду. **Специфічна етіотропна терапія** — лікування сироватковими препаратами, імунними сироватками й імуноглобулінами, діючою основою яких є антитіла. **Неспецифічна етіотропна терапія** — лікування антимікробними препаратами (антибіотики, сульфаніламід, хімічні препарати).

Специфічна профілактика проводиться при застосуванні специфічних препаратів: вакцин, сироваток, фагів. **Серопроділактика** в основному застосовується для екстреної профілактики захворювання у осіб, для яких ризик інфікування високий.

Неспецифічна профілактика — це комплекс заходів, однаковий для попередження всіх інфекційних захворювань з однаковим шляхом передачі. Вона спрямована на всі три ланки епідемічного ланцюга.

Діагностика інфекційного захворювання, як і будь-якого іншого, починається з анамнезу. Далі йде об'єктивне (огляд, пальпація, перкусія, аускультация) й інструментальне обстеження (вимір температури, ЕКГ, ендоскопічне, рентгенологічне, ультразвукове тощо.), клініко – лабораторне (аналізи крові, сечі, калу, біохімічні, цитоскопічні дослідження). Таблицю, де представлені основні методи мікробіологічної діагностики, ви знайдете в альбомах для практичних занять.

Мікроскопічний метод діагностики — діагностика захворювання шляхом мікроскопічного виявлення та ідентифікації збудника за морфологічними та тинкторіальними властивостями.

Бактеріологічний метод діагностики — діагностика захворювання шляхом виділення і ідентифікації збудника в чистій культурі.

Біологічний метод діагностики (біопроба) — діагностика захворювання шляхом виявлення збудника або його токсину при введенні досліджуваного матеріалу лабораторним тваринам з наступною діагностикою інфекції.

Серологічний метод діагностики — діагностика захворювання шляхом виявлення в сироватці хворого антитіл до збудника.

Критерії серологічного діагнозу:

1. Виявлення антитіл до збудника в **діагностичному титрі**.
2. Виявлення **діагностичного приросту** титру антитіл.
3. Виявлення антитіл до збудника, які відносяться до **класу IgM**.

Алергічний метод діагностики — діагностика хвороби шляхом виявлення інфекційної алергії до збудника.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГНОЕРІДНИХ КОКІВ

Гноерідні коки належать сімействам *Micrococcaceae*, *Streptococcaceae*, *Peptococcaceae*, *Neisseriaceae*. В групу піогенних коків входять грам-позитивні (стафілококи і стрептококи) і грам-негативні (менінгококи і гонококи) бактерії.

СТАФІЛОКОКИ

Стафілококи відносяться до сімейства *Micrococcaceae*.

Морфологія. Стафілококи мають кулясту форму, розташовуються у вигляді скупчень, схожих на грони винограду.

Культивування. Стафілококи - факультативні анаероби. Вони добре розвивається на простих живильних середовищах з рН 7,2-7,4. При кімнатній температурі, широкій аерації і розсіяному світлі стафілококи виробляють золотисті, білі, лимонно-жовті і інші пігменти. При зростанні на м'ясо-пептонному бульйоні стафілококи викликають дифузне помутніння з подальшим випаданням осаду.

Ферментативні властивості. Стафілококи виробляють протеолітичні, сахаролітичні ферменти. Вони не утворюють індолу, розріджують желатин, згортають молоко, іноді сироватку, відновлюють нітрати в нітрит, продукують уреазу, каталазу, фосфатазу, утворюють аміак і сірководень, ферментують глюкозу, левульозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, маніт, гліцерин з утворенням кислоти.

Токсинутворення. Стафілококи продукують а-, b-, d-, і g- гемолізینی, які характеризуються **гемолітичною, летальною і дермонекротичною** дією. У стафілококів виявляють **ентеротоксин, эксфоліатіни** (епідермолітичні токсини) та **токсин синдрому токсичного шоку**.

Стафілококи продукують також **лейкоцидин**, який руйнує лейкоцити, володіють здатністю коагулювати плазму крові, продукують **фібринолізин**, виробляють фермент **гіалуронідазу**, руйнуючу гіалуронову кислоту, що входить до складу сполучної тканини.

Коагулазу, фібринолізин, лецитиназу, гіалуронідазу, дезоксірибонуклеазу, протеїнази, ліпазу і фосфатазу відносять до групи ферментів патогенності..

Багато штамів стафілококів виробляють **пеніциліназу** (b-лактамазу).

Патогенні штами стафілококів містять в своїй оболонці **протеїн А**, здатний реагувати неспецифічно з Fc-фрагментом IGG, що захищає стафілококи від дії антитіл і фагоцитів.

Стафілококовий екзотоксин, знешкоджуваний 0,3-0,5 % формаліном при температурі 37°C протягом 7-28 діб (**стафілококовий анатоксин**), при парентеральному введенні людям і тваринам обумовлює синтез антитіл - антитоксинів, здатних нейтралізувати стафілококовий токсин.

Резистентність. Стафілококи характеризуються порівняно високою стійкістю до висушування, заморожування, дії сонячного світла і хімічних речовин.

Класифікація. В даний час є приблизно 27 різних видів стафілококів. Вони розділяються на дві головні групи по здібності коагулювати плазму в результаті дії ферменту коагулази: на **коагулазо-позитивні** (*Staphylococcus aureus*) і **коагулазо-негативні** (*S. epidermidis* і *S. saprophyticus*).

Патогенність. Головний патогенний представник роду, *Staphylococcus aureus*, є причиною широкого діапазону великих і малих інфекцій людини і тварин (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. СТАФІЛОКОКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Коагулазо-позитивні стафілококи (<i>S. aureus</i>)		Коагулазо-негативні стафілококи
ГНІЙНІ ІНФЕКЦІЇ	ТОКСИКО-ІНФЕКЦІЇ	
Фурункули, карбункули Раньові інфекції Абсцеси Імпетіго Мастити Септицемія Остеомієліт Пневмонія	Синдром ошареної шкіри Пемфігус (пухирчатка новонароджених) Синдром токсичного шоку Харчове отруєння	Інфіковані протези Інфіковані імплантати Вентрікуліти Перитоніти Септицемія Ендокардит

Лікування. При стафілококових захворюваннях застосовують антибіотики і сульфаніламідні препарати, протистафілококовий імуноглобулін або протистафілококову плазму.

Профілактика. До загальних заходів відносяться: оздоровлення умов праці і побуту, усунення вітамінної недостатності, попередження травматизму, суворе дотримання санітарно-гігієнічних вимог в пологових будинках, хірургічних відділеннях, дитячих установах, на виробництві, особливо на консервних заводах, дотримання чистоти тіла, часте миття рук теплою водою з милом.

СТРЕПТОКОКИ

Стрептококи входять в сімейство *Streptococcaceae*.

Морфологія. Стрептококи мають кулясту форму, розташовуються парами, ланцюжками, нерухомі, не утворюють спор, грампозитивні. Деякі штами утворюють капсулу.

Культивування. Стрептококи - факультативні анаероби, деякі різновиди-анаероби. Добре культивуються на цукровому, кров'яному, сироватковому і асцитичному агарі і бульйоні. На кров'яному агарі залежно від виду стрептококи можуть викликати б-гемоліз (прозора зона) або а-гемоліз (зелена зона) навколо колоній або не викликають гемолізу.

Ферментативні властивості. Патогенні стрептококи звичайно не розріджують желатин, не відновлюють нітрати в нітрит. Згортають молоко, розчиняють фібрин, ферментують глюкозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, манніт (не завжди) з утворенням кислоти.

Антигенна структура. В основу вивчення антигенної будови стрептококів покладені дані серологічних досліджень. Стрептококи підрозділені Лансфільд на серогрупи, що позначаються прописними латинськими буквами.

Streptococcus pyogenes (б-гемолитический) відноситься до групи А за Лансфільд. Ці штами можуть бути далі підрозділені специфічними сироватками на типи за Гріффітсом, залежно від їхніх поверхневих білкових антигенів. М білок - найважливіший антиген.

Щонайбільше значення в інфекційній патології людини має група А. Стрептококи цієї групи виявляються при ангінах, скарлатині, бешисі та інших запальних процесах.

Токсинутворення. 1) **гемолізін** (гемотоксин, О-стрептолізін і S-стрептолізін), обумовлюють руйнування еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, макрофагів, 2) **лейкоцидин**, руйнує лейкоцити; 3) **летальний** володіє некротичною дією по відношенню до тканин, 4) **еритрогенний** термостабільний токсин, володіє здатністю викликати запальну реакцію шкіри у людей, в крові яких відсутні антитоксини;

Streptococcus pneumoniae (*Diplococcus pneumoniae*) належить до сімейства *Streptococcaceae*. Це ланцетоподібні або дещо подовжені коки, розташовуються попарно, мають капсулу, грампозитивні, нерухомі, не утворюють спор, факультативні анаероби. Добре ростуть на сироватковому або кров'яному агарі. *S. pneumoniae* має 84 серовари, продукує а-гемолізін і b-гемолізін.

Деякі вірулентні штами стрептококів групи А продукують **кардіогепатичний** токсин і **нефротоксин**, який обумовлює гострий гломерулонефрит.

Крім того, патогенні стрептококи утворюють **ферменти патогенності**: гіалуронідазу, фібринолізін, дезоксирибонуклеазу, рибонуклеазу, нейрамінідазу, протеїназу, стрептокіназу, амілазу, ліпазу.

Патогенез захворювання у людини. Патогенез стрептококової інфекції визначається дією екзотоксину і бактерійних тіл. Такі хвороби, як ендокардит, поліартрити, гайморит, хронічний тонзиліт, бешихові запалення, пов'язані із зміненою реактивністю організму

За військового часу при важких травмах стрептококи проникають в рани і викликають розвиток абсцесів, флегмон, травматичного сепсису.

Імунітет. Постінфекційний імунітет при стрептококових захворюваннях відрізняється малою напруженістю і нетривалістю. Він пов'язаний з антитоксичним і антибактеріальним чинниками.

Лікування. Звичайно застосовують пеніцилін; за наявності протипоказань (алергія до пеніциліну) призначають стрептоміцин, еритроміцин. При хронічних процесах рекомендують вакцинотерапію (аутовакцини і полівакцини), фаготерапію.

Профілактика. Вакцина, містить суміш 23 серотипів полісахаридів, відібраних залежно від поширеності серотипів, відповідальних за розвиток пневмококових інфекцій.

МЕНІНГОКОКИ (*Neisseria meningitidis*)

Клітини менінгококів мають бобоподібну форму або вигляд кавових зерен, розташовуються як диплококи, спор і джгутиків не утворюють, в організмі мають ніжні капсули. За морфологією подібні до гонококів. У менінгококів є фімбрії, за допомогою яких вони здійснюють адгезію до клітин слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Менінгококи - аероби і факультативні анаероби - дуже вибагливі до живильних середовищ, до яких додають кров або сироватку. Оптимум культивування при 37 °С, краще в атмосфері 5-8 % CO².

Біохімічна активність менінгококів виражена слабо, вони ферментують лише глюкозу і мальтозу до кислоти. Справжнього екзотоксину нейсерії менінгіту не виділяють, їх ендотоксин термостійкий і високотоксичний. Від нього значною мірою залежить тяжкість клінічного перебігу менінгококової інфекції.

Фактором патогенності є капсула, фімбрії, гіалуронідаза, нейрамінідаза та білок зовнішньої мембрани.

За полісахаридним капсульним антигеном менінгококи поділені на 13 серологічних груп, які позначаються великими латинськими літерами (А, В, С, D, X, Y, Z, W-135, E-29).

Основним біотопом менінгококів в організмі є слизова оболонка носоглотки хворих і носіїв. Саме вони є джерелом менінгококової інфекції. Передача відбувається повітряно-краплинним способом при значних скупченнях людей (казарми, навчальні заклади, дитячі садки), де можливі тісні й тривалі контакти. Хворіють частіше діти 1–8 років.

Патогенез. Місцем первинної локалізації збудника є носоглотка. Звідси менінгококи проникають у лімфатичні судини і кров. Розвивається або локальна (назофарингіт), або генералізована форма інфекції (менінгіт, менінгококцемія, менінгоенцефаліт, ендокардит, артрит тощо). При масовому розпаді мікробних клітин звільняється ендотоксин, настає токсинемія. Може виникнути ендотоксичний шок.

Імунітет. Після генералізованої форми менінгокової інфекції розвивається стійкий імунітет.

При **мікробіологічній діагностиці** менінгокової інфекції використовують бактеріоскопічне, бактеріологічне і серологічне дослідження.

Для **серологічної діагностики** використовують РНГА з еритроцитами, сенсibiliзованими групспецифічними полісахаридами.

Профілактика і лікування. Загальні профілактичні заходи зводяться до ранньої діагностики, госпіталізації хворих, санації бактеріоносіїв, карантину в дитячих закладах. З метою **специфічної профілактики** в період епідемічних спалахів менінгокової інфекції застосовують хімічну вакцину з полісахаридних антигенів серогруп А, В і С. Щеплення проводять дітям 1-7 років. Для лікування використовують пеніцилін, рифампіцин, левоміцетин та сульфаніламідні препарати, особливо сульфамометоксин.

ГОНОКОКИ (*Neisseria gonorrhoeae*)

Гонокок - збудник гонореї та офтальмії новонароджених. Бактеріальні клітини бобоподібної форми, розташовані парами, вігнутими сторонами всередину і опуклими - назовні, Гр (-). Не утворюють спор, нерухливі, але мають фімбрії. До живильних середовищ нейсерії гонореї дуже вибагливі. В аеробних умовах ростуть на свіжевикотворених середовищах із нативним білком (кров, сироватка, асцитична рідина). Їх ферментативні властивості слабо виражені, з вуглеводів розкладають тільки глюкозу, протеолітичні ферменти відсутні.

Екзотоксину гонококи не виділяють, але мають термостабільний ендотоксин, токсичний для людини і лабораторних тварин.

Головними біотопами гонококів є слизова оболонка статевих органів і кон'юнктива. Джерелом гонокової інфекції є тільки хвора людина. Збудник передається статевим шляхом. Видового імунітету до гонококів у людини не існує. Перенесене захворювання також не залишає стійкого і тривалого імунітету.

Бактеріоскопічне дослідження є загальним методом діагностики гострої гонореї та офтальмії новонароджених.

Бактеріологічне дослідження проводять у тих випадках, коли гонококи в мазках не виявляють або знаходять нетипичні, змінені форми.

Серологічну діагностику проводять при хронічній гонореї. Вакцинопрофілактика не проводиться. Лікують гонорею пеніциліном і сульфаніламідними препаратами. При хронічних формах із лікувальною метою застосовують гонокову убиту вакцину.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання: «*Staphylococcus aureus* часто живе на шкірі та слизових оболонках людини як коменсал, але может викликати гнійні інфекції. Які фактори вірулентності (капсула, білок А, токсини, ферменти) визначають перехід від коменсализму до патогенності, та як порушення шкірного бар'єру або імунний дефіцит сприяють розвитку інфекції?»

Клінічне питання: «Пацієнт звернувся до аптеки з рецептом на антибактеріальний препарат після підтвердження інфекції, спричиненої *Neisseria meningitidis* або *Neisseria gonorrhoeae*. Чому для цих збудників важливо призначати етіотропну терапію з урахуванням

чутливості збудника, як резистентність гонококів впливає на вибір антибіотика, та які рекомендації щодо режиму прийому, завершення курсу лікування і необхідності лікування контактних осіб повинен надати фармацевт?»

Питання для роздумів: «MRSA (метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus*) є серйозною проблемою в лікуванні гнійних інфекцій, особливо в стаціонарах. Як поява таких резистентних штамів змінює підходи до антибіотикотерапії, які класи препаратів залишаються «резервними», і яку роль відіграє фармацевт у стримуванні подальшого поширення резистентності?»

Актуальне питання: «Госпітальні інфекції, спричинені гноєрідними кокам (особливо MRSA), часто розповсюджуються через контаміновані руки медичного персоналу та інструменти. Як дотримання стандартів інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та аптеках (гігієна рук, правильна обробка поверхонь, використання ЗІЗ) впливає на зменшення поширення резистентних бактерій, і яку роль у цьому процесі відіграє фармацевт?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Дайте визначення поняття «гноєрідні коки». Які роди бактерій належать до цієї групи та чому це важливо для вибору антибактеріальної терапії в аптечній практиці?
2. Охарактеризуйте морфологічні та культуральні властивості стафілококів. Як ці ознаки використовують у лабораторній діагностиці при підборі терапії?
3. Як у лабораторній практиці диференціюють *Staphylococcus aureus* від коагулазонегативних стафілококів і яке це має значення для фармацевта при відпуску антибіотиків?
4. Які фактори вірулентності продукує *Staphylococcus aureus* (коагулаза, гемолізину, ентеротоксини, лейкоцидин, білок А) та як вони впливають на тяжкість інфекцій і вибір терапії?
5. Які типові гнійно-запальні інфекції може спричиняти *S. aureus* та які групи антибіотиків зазвичай застосовують для їх лікування?
6. Що таке MRSA та який молекулярний механізм резистентності до β -лактамних антибіотиків лежить в основі цієї стійкості?
7. Які антибактеріальні засоби можуть бути ефективними проти MRSA (глікопептиди, оксазолідинони, ліпопептиди) та які застереження щодо їх безпеки має враховувати фармацевт?
8. Охарактеризуйте морфологічні та культуральні властивості стрептококів. Як тип гемолізу допомагає орієнтовно визначити групу збудника?
9. Які типи гемолізу на кров'яному агарі характерні для стрептококів (α -, β -, γ -гемоліз) і яке клінічне значення це має для вибору емпіричної антибіотикотерапії?
10. Охарактеризуйте класифікацію стрептококів за Ленсфілдом (групи А, В, С, D, G) та її значення для фармацевтичного консультування щодо лікування й профілактики ускладнень.
11. Які інфекції спричиняє *Streptococcus pyogenes* і які принципи антибіотикотерапії та профілактики постстрептококових ускладнень важливі для фармацевта?
12. Що таке стрептококи групи *viridans* і чому вони мають значення як збудники інфекцій при транзиторній бактеріємії після медичних маніпуляцій?
13. Охарактеризуйте *Streptococcus mutans*: його роль у розвитку карієсу та які профілактичні підходи (засоби гігієни, фторвмісні препарати) може рекомендувати фармацевт?
14. Які фактори вірулентності *S. mutans* (продукція кислот, синтез екзополісахаридів, кислототолерантність) пояснюють необхідність комплексної профілактики карієсу?
15. Охарактеризуйте *Streptococcus pneumoniae*: роль капсули в патогенності та значення вакцинації для профілактики інвазивних інфекцій.

16. У яких випадках застосовують антибіотикопрофілактику інфекційних ускладнень у пацієнтів груп ризику та яку роль відіграє фармацевт у запобіганні нераціональному використанню антибіотиків?

17. Охарактеризуйте *Neisseria meningitidis*: шляхи передачі, значення капсули та роль вакцинації у профілактиці інвазивних інфекцій.

18. Які принципи антибактеріальної терапії та профілактики контактних осіб при менінгококовій інфекції має знати фармацевт (хіміопротекція, своєчасність початку лікування)?

19. Охарактеризуйте *Neisseria gonorrhoeae* та поясніть, чому швидке формування резистентності ускладнює вибір ефективної терапії.

20. Яку роль відіграє фармацевт у профілактиці поширення гонококової інфекції: консультування щодо дотримання курсу лікування, лікування партнерів, запобігання самолікуванню антибіотиками?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.

2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.

3. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.

4. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.

2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).

3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ «ПАТОГЕННІ КЛОСТРИДІЇ, СПІРОХЕТИ, КОРИНЕБАКТЕРІЇ, МІКОБАКТЕРІЇ»

Актуальність теми: Патогенні клостридії, спірохети, коринебактерії та мікобактерії є збудниками соціально значущих інфекцій, що супроводжуються важкими ускладненнями, високою летальністю та проблемами антимікробної резистентності. Інфекції, спричинені *Clostridium tetani* і *Clostridium botulinum*, пов'язані з дією потужних екзотоксинів і вимагають своєчасного застосування антитоксичних сироваток та інтенсивної фармакотерапії. *Clostridioides difficile* є однією з провідних причин антибіотик-асоційованої діареї в стаціонарах, що підкреслює роль фармацевта у раціональному використанні антибіотиків і профілактиці дисбіозу.

Спірохети, зокрема *Treponema pallidum*, мають важливе значення для клінічної практики через різноманітність проявів сифілісу та необхідність ранньої діагностики і своєчасної антибіотикотерапії. Інфекції, спричинені *Borrelia burgdorferi*, потребують тривалих курсів лікування та фармаконагляду. Коринебактерії, передусім *Corynebacterium diphtheriae*, залишаються актуальними через ризик спалахів при зниженні охоплення вакцинацією та необхідність застосування протидифтерійної сироватки разом з антибіотиками.

Мікобактерії, зокрема *Mycobacterium tuberculosis*, є глобальною проблемою охорони здоров'я у зв'язку з поширенням лікарсько-стійких форм туберкульозу, тривалими схемами комбінованої терапії та значною кількістю побічних реакцій протитуберкульозних препаратів. Для фармацевта критично важливими є знання механізмів дії антимікробних засобів, профілактики резистентності, контролю безпеки терапії, вакцинопрофілактики (дифтерія, правець, туберкульоз) та консультування пацієнтів щодо прихильності до лікування.

Мета:

Навчальна мета:

- Сформувані знання про морфологію, біологічні властивості та клінічне значення патогенних клостридій, спірохет, коринебактерій і мікобактерій.
- Пояснити роль бактеріальних екзотоксинів клостридій у розвитку правця та ботулізму та принципи антитоксичної терапії.
- Ознайомити з етіологією, патогенезом і фармакотерапією сифілісу та лайм-бореліозу.
- Вивчити біологічні властивості *Corynebacterium diphtheriae*, механізм дії дифтерійного токсину та принципи лікування й профілактики дифтерії.
- Розкрити особливості мікобактерій, механізми кислотостійкості, формування лікарської резистентності та принципи комбінованої протитуберкульозної терапії.
- Сформувані уявлення про роль фармацевта у фармаконагляді, профілактиці антибіотикорезистентності та підвищенні прихильності пацієнтів до лікування.

Виховна мета:

- Виховати відповідальне ставлення до раціонального використання антибактеріальних і протитуберкульозних препаратів.
- Сформувані розуміння значення вакцинації (дифтерія, правець, туберкульоз) у профілактиці інфекційних захворювань.
- Розвинути клінічне мислення та професійну відповідальність фармацевта при консультуванні пацієнтів із тривалими та токсичними схемами лікування.

Основні поняття (перелік питань):

Анаеробні інфекції – інфекції, спричинені облигатними анаеробами (бактеріями, що ростуть без доступу кисню)

Clostridium – спороутворюючі анаероби:

C. tetani – збудник правця, продукує тетаноспазмін

C. botulinum – збудник ботулізму, продукує ботулінічний токсин

C. perfringens – збудник газової гангренни

C. difficile – причина псевдомембранозного коліту

Bacteroides fragilis – облигатний анаероб кишечника, часта причина абдомінальних та тазових інфекцій

Peptostreptococcus, Prevotella, Fusobacterium – анаероби порожнини рота, причетні до пародонтиту, абсцесів

Фактори вірулентності – капсула, ферменти (коагулаза, гіалуронідаза, фібринолізин), токсини (гемолізини, ентеротоксини, цитолітичні токсини)

Спірохети – тонкі спіральні бактерії з аксіальними філаментами (ендоджгутиками), що забезпечують штопороподібну рухливість

Treponema pallidum – збудник сифілісу, має унікальну спіральну морфологію, повільно культивується, діагностується серологічно

Borrelia – збудники рецидивуючих гарячок та хвороби Лайма, передаються іксодовими кліщами

Leptospira interrogans – збудник лептоспірозу, зоонозна інфекція

Вібріони – короткі вигнуті грам-негативні палички з полярним джгутиком

Vibrio cholerae – збудник холери, серогрупи O1 та O139

Холерний токсин (СТ) – АВ-токсин, що активує аденілатциклазу, підвищує рівень цАМФ, блокує абсорбцію Na⁺ та Cl⁻ і стимулює секрецію води в просвіт кишечника, спричиняючи рясну водянисту діарею

Toxin-coregulated pilus (TCP) – фактор колонізації та рецептор для СТХФ бактеріофага, що несе гени холерного токсину

Регуляція вірулентності V. cholerae – складна каскадна система (ToxR, TcpP, ToxT), що реагує на сигнали середовища (рН, жовчні кислоти, температура)

Quorum sensing – система міжклітинної комунікації через автоіндуктори, що регулює експресію генів вірулентності залежно від щільності популяції

Система секреції VI типу (Т6SS) – молекулярна зброя *V. cholerae* для атаки на комменсальну мікробіоту кишечника, сприяє колонізації

Corynebacterium diphtheriae – збудник дифтерії

Морфологія: грам-позитивні поліморфні палички з метахроматичними гранулами (зернами Бабеша-Ернста)

Біотипи: gravis, mitis, intermedius

Дифтерійний токсин – АВ-токсин, кодований профагом, інгібує елонгаційний фактор EF-2, блокує синтез білка в еукаріотичних клітинах

Патогенез дифтерії: колонізація носоглотки, локальна продукція токсину, формування псевдомембрани (фібринозний ексудат з некротизованим епітелієм та бактеріями), системна токсемія з ураженням серця, нервів, нирок

Діагностика: забарвлення за Альбертом або Нейсером для виявлення гранул, посів на середовище Лефлера та теллуритний агар, тест Елека для визначення токсигенності

Mycobacterium tuberculosis – збудник туберкульозу

Морфологія: кислотостійкі палички завдяки високому вмісту міколових кислот у клітинній стінці

Фактори вірулентності: корд-фактор (тригало́за-димиколат) – індукує утворення гранульом, ліпоарабіноманан (LAM) – модулює імунну відповідь, здатність запобігати злиттю фагосоми з лізосо́мою та виживати всередині макрофагів

Патогенез туберкульозу: аерогенне зараження, осідання в альвеолах, фагоцитоз

альвеолярними макрофагами, внутрішньоклітинне виживання та розмноження, формування первинного комплексу (вогнище Гона + лімфаденіт), розвиток клітинного імунітету (гіперчутливість сповільненого типу), формування гранульом з казеозним некрозом

Культивування: середовище Левенштейна-Йенсена, повільний ріст (3-8 тижнів)

Діагностика: мікроскопія з забарвленням за Цілем-Нільсеном, культуральний метод, туберкуліновий тест (проба Манту), молекулярні методи (ПЛР), імуноферментний аналіз

Філогенетичний зв'язок: *C. diphtheriae* та *M. tuberculosis* належать до філуму *Actinobacteria*, порядку *Corynebacteriales*, що зумовлює подібність структури клітинної стінки

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

ПАТОГЕННІ КЛОСТРИДІЇ

Патогенні анаероби належать до сімейства *Bacillaceae* роду *Clostridium*. Сюди входять збудники правця, анаеробної інфекції і ботулізму. Вони мають загальні ознаки. Це крупні поліморфні грампозитивні бацили; деякі види є перитрихами, в зовнішньому середовищі утворюють сферичні або овальні спори, розташовані термінально (паличка правця) або субтермінально (збудники анаеробної інфекції, ботулізму). Більшість штамів росте в анаеробних умовах і утворює екзотоксини.

КЛОСТРИДІЇ ПРАВЦЯ

Морфологія. Збудник правця (*Clostridium tetani*) - пряма паличка, перитрих, утворює спори кулястої форми, розташовані на кінці, не утворює капсули; грампозитивна.

Культивування. Суворий анаероб. На цукровому або кров'яному агарі росте у вигляді нижніх нальотів з компактним центром і ниткоподібними відростками по периферії, іноді навкруги колоній утворюється зона гемолізу. При посіві уколом в стовпчик агару ростуть у вигляді ялинки або щітки, з'являються нижні колонії, нагадуючі грудки вати, хмарки. Середовище Кітта - Тароцці унаслідок розщеплювання білків каламутніє з утворенням газу і своєрідного запаху при культивуванні

Токсинування.

C. tetani продукує **гемолізін** (тетанолізін) та **нейротоксин** (тетаноспазмін)

Тетаноспазмін інтерферує з нормальним гальмуванням рухових імпульсів, утворюється пресинаптичний блок передачі гальмуючих імпульсів в спинному мозку із спастичним паралічем уражених м'язів в результаті активації як груп антагоністів, так і агоністів.

Антигенна структура. Клострідії правця 'неоднорідні, відомі 10 сероварів. Всі вони продукують ідентичні екзотоксини. Рухливі штами містять Н-антигени, нерухомі - тільки О- антиген.

Резистентність. Спори вбиваються тільки автоклавуванням.

Більшість випадків правця у дорослих доводиться на осіб, зайнятих в сільському господарстві, понад 33 % складають діти у віці 1 - 15 років, більше половини захворювань правцем виникає в результаті поранень нижніх кінцівок лопатою, цвяхом, стернею під час роботи в полі, на городі. У новонароджених збудник інфекції може проникнути через пупковий канат, у породіль - через порушену слизову оболонку матки. На місці проникнення спор клострідій відбувається перетворення їх у вегетативні форми, які виділяють екзотоксин.

Захворювання починається з судорожних скорочень м'язів ділянок тіла, куди проник збудник, потім настає тонічне скорочення жувальних м'язів (тризм) і мимічних м'язів особи (risus sardonius), потиличної мускулатури; далі до процесу залучається мускулатура спини (epistonus) і кінцівок. Розвивається клінічна картина низхідного правця. Тіло хворого приймає вид дуги, хворий лежить на ліжку, спираючись на неї потилицею і тазом. Смерть настає від асфіксії і поразки життєво важливих центрів.

Летальність складає 35 – 70 %, в середньому 40 %.

Імунітет. Імунітет (постінфекційний) переважно антитоксичний.

Лікування. Антитоксична протиправцева сироватка, антибіотики, протисудомна терапія

Профілактика: АКДП за схемою, правцевий анатоксин при травмі.

Лабораторна діагностика звичайно проводиться в рідких випадках зважаючи на виразну картину хвороби.

КЛОСТРИДІІ АНАЕРОБНОЇ ІНФЕКЦІЇ

До збудників анаеробної інфекції відносяться: *C. perfringens*, *C. novyi* (*C. oedematiens*), *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. sordelli*.

***Clostridium perfringens*.**

Цей мікроорганізм є нормальним мешканцем кишечника людей і тварин. Зовні зберігається протягом років у вигляді спор. Майже постійно знаходиться в ґрунті.

Морфологія. *C. perfringens* представляє собою товсту поліморфну нерухому паличку. В організмі тварин і людини утворює капсулу, в зовнішньому середовищі - овальної форми спору, розташовану субтермінально. Грампозитивна.

Токсинутворення. Мікроб продукує токсин, який має складну хімічну структуру (летальний токсин, гемотоксин, нейротоксин, і некротический токсин). Крім того, *C. perfringens* утворює лецитиназу, протеїназу, фібринолізин, колагеназу, гіалуронідазу, желатиназу і дезоксирибонуклеазу. *C. perfringens* викликає швидкий і повний розпад (некротизацію) м'язової тканини. Смерть настає в результаті швидкої асфіксії, що розвивається внаслідок інтенсивного руйнування еритроцитів і поразки нервових центрів

Антигенна структура. *C. perfringens* має шість сероварів А, В, З, D, Е і F, які відрізняються серологічно і специфічністю своїх токсинів.

Імунітет. При анаеробній інфекції несприйнятливість пов'язана головним чином з наявністю антитоксинів до збудників раньової інфекції, що найбільш часто зустрічаються.

Лабораторна діагностика. Дослідження проводять по етапах: 1) мікроскопія відокремлюваного рани для виявлення клостридій і капсул у *C. perfringens*; 2) виділення чистої культури і її ідентифікація за морфологією клостридій, капсулоутворенню, рухливості, згортанню молока, розрідженню желатину, ферментації вуглеводів; 3) зараження білих мишей фільтратами бульйонної культури або кров'ю хворих для виявлення токсину; 4) реакція нейтралізації токсину антитоксином в експериментах на білих мишах.

Лікування і профілактика полягають з наступних заходів:

1) хірургічна обробка ран; 2) раннє введення з профілактичною ціллю полівалентної антитоксичної очищеної і концентрованої сироватки «Діаферм З» проти *C. perfringens*, *C. novyi* і *C. septicum* по 10000 МЕ; з лікувальною ціллю дози сироватки збільшують в 5 раз (по 50 000 МЕ кожного серовара); 3) застосування антибіотиків для боротьби з раньовою інфекцією (стрептоміцин, пеніцилін, граміцидин), сульфаніламідних препаратів, анаеробних фагів і дифага, антистафілококової плазми, антистафілококового гамма-глобуліну.

КЛОСТРИДІІ БОТУЛІЗМУ (*Clostridium botulinum*)

Морфологія. Збудник ботулізму- поліморфна паличка рухлива, має від 4 до 30 джгутиків; в зовнішньому середовищі продукує овальні спори, розташовані субтермінально, додаючи мікробу вид тенісної ракетки; грампозитивна.

Культивування. Таке ж, як і для інших клостридій.

Токсинутворення. Продукують екзотоксин (нейротоксин) дуже великої сили дії. Токсинутворення відбувається при сприятливих умовах в культурах і харчових продуктах (м'ясні, рибні, овочеві), а також в організмі тварин і людини. Вміст хлориду натрія в концентрації 6 – 8 %, а також кисле середовище перешкоджають розмноженню мікроба і накопиченню токсину. Нагрівання до 90°C 40 мін або кип'ячення протягом 10 мін руйнують токсин.

Ботуліністичний екзотоксин на відміну від правцевого і дифтерійного стійкий до дії шлункового соку і всмоктується незмінним. Екзотоксин типу Е активується трипсином, внаслідок чого біологічна його активність в кишечнику зростає у багато разів.

Антигенна структура і класифікація. Встановлено наявність 7 сероварів збудника ботулізму: А, В, С, D, Е, F і G. Щонайбільшою силою токсичної дії для людини володіють серовари А, В, Е, F. Кожний серовар нейтралізується відповідним антитоксином. О-антиген є загальним для всіх сероварів.

Резистентність. Спори витримують кип'ятіння від 90 хв до 6 год, при температурі 115⁰С вони гинуть протягом 5 - 40 хв, при 120⁰ С - за 3 - 22 хв. У великих шматках м'яса, в банках великої місткості вони можуть залишатися живими і після автоклавування при 120⁰ С протягом 15 хв. В 5 % розчині фенолу спори зберігаються до 1 доби, в культурах - до 1 року.

Патогенез захворювання у людини. Причиною отруєння є вживання в їжу м'ясних продуктів, овочевих і рибних консервів, ковбаси, шинки, солоні і копчені червоної риби, курнуть, качок і інших продуктів, інфікованих збудниками ботулізму.

Патологічний процес обумовлюється екзотоксином, який всмоктується через кишечник, поступає в кров, вражає ядра довгастого мозку, серцево-судинну систему і м'язи.

Симптоми ботулізму включають запаморочення, головний біль, і, іноді, блювоту. Наступає параліч очних м'язів, порушення акомодатції, розширення зіниць і двоїння в очах. Також розвивається утруднення при ковтанні, афонія і глухота. Смертність дуже висока (40-60 %).

Імунітет. Хвороба не залишає стійкого постінфекційного імунітету (антитоксичного і антибактеріального).

Лабораторна діагностика. Досліджуваний матеріал засівають на поживне середовище Кітта - Тароцці. Виділену чисту культуру ідентифікують за культуральними, біохімічними і токсигенними властивостями.

Для виявлення токсину використовують метод біологічної нейтралізації.

Лікування. Внутрішньом'язово дробно вводять полівалентну сироватку трьох сероварів (А, В, Е), після встановлення серовара збудника тільки по 10 000 МЕ сироватки сероварів А, та 5000 МЕ сироватки серовара В; за відсутності поліпшення ін'єкції сироватки роблять через 5 - 10 ч в тих же дозах. З антибіотиків рекомендують пеніцилін, тетрациклін.

Профілактика. В попередженні ботулізму велике значення має правильна технологія обробки продуктів на підприємствах харчової промисловості.

ЗБУДНИК ДИФТЕРІЇ

Морфологія. Дифтерійні коринебактерії – *Corynebacterium diphtheriae* (лат. согуна булава, diphthera – плівка, шкіра) прямі або злегка зігнуті палички завдовжки 18 мкм і шириною 0,3 – 0,8 мкм, поліморфні, краще забарвлюються на полюсах, на яких розташовані метакроматичні гранули волютину (зерна Бабеша-Ернста, поліметафосфати). В мазках вони розташовуються V-образно (під кутом), приймаючи вид розчепічених пальців. Вони не утворюють спор, капсул і джгутів, грампозитивні.

Культивування. Збудник дифтерії аероб або факультативний анаероб, добре культивується на середовищах, що містять білок (згорнутій сироватці, кров'яному агарі, сироватковому агарі), а також на цукровому бульйоні. На середовищі Ру (згорнута кінська сироватка) і середовищі Лефлера (3 частини бичачої сироватки + 1 частина цукрового бульйону) дифтерійні коринебактерії розвиваються протягом 16-18 ч, зростання їх нагадує шагрєнуву шкіру, колонії між собою не зливаються.

За культуральними і біологічними властивостями коринебактерії дифтерії підрозділяються на три біовари : *gravis*, *mitis* і *intermedius*, які відрізняються за низкою ознак.

Коринебактерії біовару *gravis* на телуритовому агарі, що містить дефібриновану кров і телурит калію, утворюють крупні шорсткі (R-форми) розеткоподібні колонії чорного або сірого кольору. Вони ферментують декстрин, крохмаль і глікоген, в бульйоні утворюють поверхневу плівку і зернистий осадок, звичайно високотоксичні і володіють більш виразними інвазивними властивостями.

Коринебактерії біовару *mitis* на телуритовому агарі ростуть з утворенням темних гладких (S-форми) блискучих колоній. Вони не ферментують крохмаль і глікоген, декстрин ферментують не постійно, викликають гемоліз еритроцитів всіх видів тварин, в бульйоні спостерігається дифузне помутніння. Культури цього типу, як правило, менш токсигенні і інвазивні, ніж коринебактерії біовару *gravis*.

Коринебактерії біовару *intermedius* займають проміжне положення. Колонії у них на телуритовому агарі є дрібними (RS-форми), чорного кольору, не ферментують крохмаль і глікоген, в бульйоні ростуть з появою муті і зернистого осадка.

Ферментативні властивості. Дифтерійні коринебактерії (всі три біовари) не згортають молоко, не розкладають сечовину, не виділяють індол, слабо утворюють сірководень, відновлюють нітрати в нітрит, а також телурит калію в сульфід телуриту, унаслідок чого колонії дифтерійних коринебактерій на телуритовому агарі стають чорними або сірими.

Дифтерійні коринебактерії ферментують глюкозу і мальтозу, не постійно - галактозу, крохмаль, декстрин, гліцерин, цистеїн з утворенням сірководню і не розкладають сечовину, тоді як дифтероїди розщеплюють сечовину, але не ферментують цистеїн, продукують бактеріоцини (коринецини), наділяючи їх деякими селективними перевагами.

Токсинутворення. Дифтерійні коринебактерії продукують в бульйонних культурах сильні екзотоксини (гістотоксин, дермонекротоксин, гемолізін). Токсигенність коринебактерій дифтерії пов'язана з лізогенністю (наявність в токсигенних штаммах помірних фагів - профагів). Генетичні детермінанти токсигенності (*tox*+-гени) локалізовані в геномі профагу, інтегрованого з нуклеоїдом коринебактерій дифтерії.

В результаті лізогенізації нетоксигенні штами *C. diphtheriae* (біовару *mitis*) перетворюються в токсигенні (**токсигенна конверсія**).

Дифтерійний токсин – є термостабільним поліпептидом, який складається з двох фрагментів, названих А і В. Фрагмент В потрібний для транспортування фрагмента А в клітку, де він пригнічує елонгацію поліпептидного ланцюга на рибосомі. Пригнічення синтезу білка, ймовірно, забезпечує обидва токсичні ефекти дифтерійного токсину некротичний і нейротоксичний.

Після добавки до токсину 0,3-0,4 % формаліну і подальшої витримки при 38 – 40⁰С протягом 3-4 тижнів відбувається перетворення його в **дифтерійний анатоксин**.

Антигенна структура. Шляхом реакції аглютинації у збудника дифтерії встановлене 11 сироварів. Токсини, утворені різними штамми біоварів *gravis* і *mitis*, не розрізняються між собою і повністю нейтралізуються стандартним дифтерійним антитоксином. Серед коринебактерій дифтерії є 19 фаготипів, за допомогою яких виявляють джерела інфекції.

Резистентність. Дифтерійні коринебактерії порівняно стійкі до шкідливого впливу чинників зовнішнього середовища. На згорнутій сироватці залишаються живими до 1 року, при кімнатній температурі до 2 місяців, на дитячих іграшках до декількох діб. Коринебактерії досить довго зберігаються в плівках хворих дифтерією, особливо якщо плівки не піддаються дії світла. Від дії температури 60⁰С і 1 % розчину фенолу коринебактерії гинуть протягом 10 мін.

Патогенез захворювання у людини. Джерелом інфекції є хворі на дифтерію і носії. Хвороба передається повітряно-крапельним шляхом, іноді з частинками пилу; передача можлива також через різні предмети (іграшки, посуд, книги, рушники, хустки і т. д.), харчові продукти (молоко, різні холодні блюда і ін.), інфіковані дифтерійними коринебактеріями.

В патогенезі дифтерії ведучу роль грає гістотоксин, який блокує синтез білка в клітинах ссавців, інактивує фермент трансферазу, відповідальну за утворення поліпептидного ланцюга.

У людини на місці проникнення збудника дифтерії утворюються плівки з великою кількістю дифтерійних коринебактерій і інших мікробів. Екзотоксин викликає некроз і дифтерійне запалення слизових оболонок або шкіри, всмоктуючись, він вражає нервові клітки, серцевий м'яз і паренхіматозні органи, обумовлює явища загальної важкої інтоксикації, виділяють **три органа мішені** дифтерійного токсину в організмі: **міокард** (розвиток токсичного дифтерійного міокардиту), **надниркові залози** (падіння тону судин і артеріального тиску через зниження вироблення адреналіну), **нервова система** (розвиток паралічів і парезів).

За локалізацією процесу найбільш часто спостерігаються дифтерія зівя і дифтерійний круп (дифтерія гортані), потім дифтерія носа. Смерть від дифтерії гортані може бути через асфіксію, задушення, тому що навіть невелика дифтерійна плівка може повністю перекрити голосову щілину. При дифтерії зівя більшість смертних випадків пов'язана з поразкою серця унаслідок інтоксикації.

Імунітет. При дифтерії несприйнятливність залежить головним чином від вмісту антитоксинів в крові. Не можна, проте, виключити певної ролі і антибактеріального комплексу, пов'язаного з фагоцитозом і наявністю опсонинів, аглютининів, преципитинів і комплементзв'язуючих антитіл. Імунітет при дифтерії носить антиінфекційний (антитоксичний і антибактеріальний) характер.

Для визначення кількості антитоксинів в крові рекомендована реакція непрямой гемаглютинації з еритроцитами, сенсibiliзованими дифтерійним анатоксином.

Перенесення дифтерії залишає менш міцний імунітет, ніж при інших захворюваннях дитячого віку (кір, кашлюк). Повторні захворювання дифтерією спостерігаються в 6 – 7 % випадків.

Лікування. Терапія дифтерії включає ізоляцію хворого, суворий постільний режим, раннє призначення антитоксину і відповідну антибіотикотерапію. Може бути потрібна підтримуюча терапія типу зондування і вентиляції при обструкції дихальних шляхів.

Хворим дифтерією вводять антитоксичну сироватку в дозах 5000 – 15000 МЕ при середній важкості захворювання і 30 000- 50 000 МЕ при важких формах.

C. diphtheriae чутлива до пеніциліну, тетрацикліну, рифампіцину і кліндаміцину. Для лікування носіїв призначають антибіотики. Добрий результат дає застосування тетрацикліну, еритроміцину в поєднанні з вітаміном С.

Профілактика. Полягає в ранній діагностиці, негайній госпіталізації, повноцінній дезінфекції приміщення і предметів, виявленні носіїв.

Специфічну профілактику проводять шляхом активної імунізації. Існують декілька вакцин, які використовують для специфічної профілактики дифтерії: 1) адсорбований дифтерійний анатоксин (АД); 2) адсорбований дифтерійно-правцевий анатоксин (АДП – анатоксин); 3) адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина (АКДП - вакцина). Всі ці препарати застосовують згідно інструкцій.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІКОБАКТЕРІЙ До роду *Mycobacterium* родини *Mycobacteriaceae*, порядку *Actinomycetales* належать бактерії, що характеризуються здібністю до розгалуження, кислото-, спирто- і лугостійкістю. Захворювання у людини викликають *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*.

Морфологія. Мікобактерії туберкульозу – тонкі прямі або злегка зігнуті палички завдовжки 1 – 4 мкм і шириною 0,3 – 0,6 мкм. Вони іноді мають невеликі здуття на кінцях, нерухомі, грампозитивні, не утворюють спор і капсул, поліморфні. Виявлені паличкоподібні, ниткоподібні, коковидні, L-форми. Мікобактерії у зв'язку з високим змістом міколової кислоти

погано забарвлюються звичайними методами, але добре фарбуються за Цилем – Нільсеном. Кислотостійкість пояснюється наявністю у мікобактерій у великих кількостях міколових кислот і ліпідів.

Ліпіди *M. tuberculosis* полягають з трьох фракцій: (1) фосфатиди, розчинні в ефірі; (2) жири, які розчиняються в ефірі і ацетоні; (3) воску, які розчинні в хлороформі і ефірі.

Культивування. Мікобактерії туберкульозу - аероби, оптимум зростання 37⁰ С, крайні температурні межі 24 – 42⁰С, реакція середовища є майже нейтральною (рН 6,4 – 7,0), але зростання може спостерігатися і в межах рН 6,0 – 8,0.

Туберкульозні мікобактерії ростуть на елективних середовищах: згорнутій сироватці, гліцериновому агарі, гліцериновій картоплі, в гліцериновому бульйоні і яєчних середовищах (Петрова, Петраньяні, Дорсе, Левенштейна–Йенсена і ін.). Їх можна культивувати в синтетичному середовищі Сотона, що містить аспарагін, гліцерин, цитрат залоза, фосфат калію і інші речовини.

Туберкульозні мікобактерії потребують певних концентрацій вітамінів (нікотинава кислота, рибофлавін і ін.). На гліцериновому (2 – 3%) агарі ледве помітне зростання їх з'являється через 8 – 10 днів після посіву, а через 2 – 3 тижні утворюється сухий наліт слабко-жовтого кольору. Краще і швидше (на 6 – 8-й день) розвиваються туберкульозні мікобактерії на яєчному середовищі Петрова, яке складається з яєчного жовтка, м'ясного екстракту, агару, гліцерину і генціанового фіолетового. Синтетичні і напівсинтетичні середовища використовуються для культивування *M. tuberculosis* в спеціальних лабораторіях.

На щільних живильних середовищах утворюються шорсткі колонії, з потовщеною або зморшкуватою поверхнею і з тонкими нерівними краями. В гліцериновому (4 – 5%) мясо-пептонному бульйоні туберкульозні мікобактерії через 10 – 15 діб утворюють тонку ніжну плівку, яка поступово товщає, стає ломкою, набуває зморшкуватий вигляд і жовтий колір; бульйон залишається прозорим. Колонії туберкульозних мікобактерій дисоціюють з типових R-форм в атипіві S-форми. Окремі штами в старих культурах виробляють жовтий пігмент.

M. tuberculosis може з успіхом вирощуватися у вигляді мікрокультур за Прайсом або глибинних культур за Школьніковою в цитратній крові кролика або барана. Зростання стає видимим через 3-6 днів.

Ферментативні властивості. У мікобактерій туберкульозу виявлені протеолітичні ферменти, які розщеплюють білок в лужному і кислому середовищах; вони ферментують алкоголь, гліцерин і численні вуглеводи, лецитин, фосфатиди, сечовину, володіють редуруючою здатністю, розщеплюють оливкове, касторове масло і ін.

Токсинутворення. Туберкульозні мікобактерії екзотоксин не продукують. Вони містять токсичні речовини, що звільняються при розпаді клітин.

Дуже високою токсичністю характеризується корд-фактор, який обумовлює вірулентність, склеювання мікобактерій і зростання їх у вигляді кіс і джгутів. Корд-фактор мікобактерій туберкульозу руйнує мітохондрії клітин інфікованого організму, порушує функцію дихання і фосфорилування. В патогенезі туберкульозу велике значення надається жирним кислотам (масляна, пальмітинова, туберкулостеаринова, олеїнова); вони сприяють сирному переродженню, розпаду клітинних елементів, викликають блокаду ферментів (ліпази, протеази).

Антигенна структура. Людський тип не відрізняється серологічно від бичачого і мишачого видів. Вважають, що туберкулін – своєрідний антиген (гаптен). Високомолекулярний туберкулін є повноцінним антигеном. Туберкульозні мікобактерії і туберкулін при дії на інфікований туберкульозом організм викликають місцеву, осередкову і загальну алергічну реакції. Антиген мікобактерій туберкульозу містить протеїни, ліпіди, особливо багато є в ньому фосфатидів і полісахаридів. Туберкулін широко використовують

для алергічної проби, за допомогою якої визначають зараженість туберкульозними мікобактеріями.

Виявлені атипові кислотостійкі мікобактерії, які утворюються під впливом антибактеріальної терапії і захисних механізмів інфікованого макроорганізму.

Резистентність: Туберкульозні мікроорганізми в порівнянні з іншими неспороутворюючими бактеріями більш стійкі до дії зовнішніх чинників.

Захворювання у людини. Встановлено, що туберкульоз у людини викликається декількома видами мікобактерій, в основному *M. tuberculosis* і бичачим типом *M. bovis*, але і деякими іншими. Захворювання людини туберкульозом можливе і в результаті зараження пташиним типом (при вживанні в їжу недостатньо провареного м'яса курей або їхніх яєць, інфікованих *M. avium*). Частка атипових мікобактерій, які викликають різноманітність клінічних форм туберкульозу серед людей за останні роки виросла до 50 відсотків.

Зараження туберкульозом відбувається повітряно-крапельним і повітряно-пиловим шляхом, іноді через рот при вживанні харчових продуктів, інфікованих туберкульозними мікобактеріями, через шкіру і слизові оболонки; можливе також внутрішньочеревне інфікування плоду через плаценту.

При аерогенному зараженні первинне інфекційне вогнище розвивається в легенях, а при аліментарному – в мезентеріальних лімфатичних вузлах, з місця первинної локалізації збудник може розповсюджуватись по всьому організму і викликати генералізовану інфекцію. Інкубаційний період при туберкульозі порівняно тривалий - від декількох тижнів до декількох років.

При сприятливих умовах життя і відсутності обтяжуючих чинників первинний туберкульозний процес розвивається доброякісно. Первинне вогнище в такому разі закінчується звичайно розсмоктуванням і рубцюванням казеозних вогнищ, які просочуються солями кальцію з утворенням щільної капсули із сполучної тканини.

В лімфатичних вузлах і інших тканинах і органах первинного інфекційного вогнища туберкульозні мікобактерії зберігаються багато років, іноді протягом всього життя. Під впливом лікарських препаратів і імунобіологічних чинників організму досить часто утворюються **L-форми, які володіють здібністю до реверсії в типові мікобактерії.**

Туберкульоз характеризується різноманіттям клінічних форм, анатомічних змін, компенсаторних процесів і виходів. Туберкульозний процес може генералізуватися, вражаючи органи сечостатевої системи, кісток, суглобів, мозкових оболонок, шкіри, очей.

Патогенез туберкульозу. Вірулентність паличок туберкульозу в більшій мірі обумовлена їхньою здатністю виживати всередині макрофагів, ніж продукцією токсичних речовин. Імунна відповідь на бацилу туберкульозу є клітинно-опосередкованою, і клінічні особливості туберкульозу визначаються парадоксом: ця звичайно захисна реакція сама викликає руйнування тканин і інші патологічні особливості цього захворювання. Унаслідок такої реактивності туберкульоз людини розділяють на **первинні і повторні форми** з різним патогенезом і особливостями патології.

Первинний туберкульоз. Місце первинної інфекції – звичайно легені, бактерії захоплюються альвеолярними макрофагами, в яких вони розмножуються і формують початкове пошкодження або вогнище Гону. Деякі бактерії переносяться макрофагами в кореневі лімфатичні вузли, де розвиваються додаткові вогнища інфекції. Вогнище Гону разом із збільшеними кореневими лімфатичними вузлами формує **первинний комплекс**. Аналогічно первинний комплекс може бути в шкірі із залученням регіональних лімфатичних вузлів. Ця форма туберкульозу була професійною хворобою анатомів і патологів і була названа «бородавкою прозектора».

Приблизно через 10 днів інфекції утворюються клони антиген-специфічних Т-лімфоцитів. Вони виділяють лімфокіни, які активують макрофаги і стимулюють формування ними

компактних скупчень, або гранулем навкруги вогнища інфекції. Ці активовані макрофаги названі епітеліоїдними клітинами через їхню мікроскопічну подібність епітеліальним кліткам. Деякі з них з'єднуються, формуючи гігантські багатоядерні клітини Пирогова-Лангханса.

Центр гранулеми містить суміш некротичної тканини і загиблих макрофагів, яку через її сироподібний зовнішній вигляд і консистенцію визначають як «сироподібний некроз» - казеоз.

В меншості випадків одне з вогнищ інфекції прогресує і викликає серйозні прояви первинного туберкульозу, включаючи прогресивні первинні поразки, менінгіт, плеврит і хвороби нирок, хребта (туберкульозний спондиліт) і інших кісток і суглобів. Якщо вогнище проривається в кровоносну судину, бацили дисемінують по всьому організму з формуванням численних гранулем.

Повторний туберкульоз. У багатьох осіб первинний комплекс кальцифікується, і єдиним виявом інфекції є туберкулінова конверсія (віраж туберкулінової проби – раніше негативна проба Манту стає позитивною). Через декілька місяців, років або десятиріч реактивація сплячого вогнища або повторної екзогенної інфекції може приводити до повторного туберкульозу. Із невідомих причин при реактивації або реінфекції туберкульозу процес майже завжди локалізується у верхніх частках легенів. Відбувається той же самий процес формування гранулеми, але некротичні реакції викликають руйнування тканини і формування великих зон казеозу, які називаються туберкуломою.

Туберкульоз у іммунокомпроментованих осіб. Реактивація туберкульозу, ймовірно, особливе буде зустрічатися у імунокомпрометованих осіб, у тому числі у старих, реципієнтів трансплантатів і ВІЛ - позитивних. осіб. У останніх туберкульоз звичайно діагностується перш, ніж виявляються інші ознаки синдрому набутого імунодефіциту (СНІДУ). Іноді по всьому організму мають місце численні ураження, багаті на туберкульозні бактерії – стрімкий фатальний стан, званий «криптогенним дисемінованим туберкульозом».

Імунітет. Людина володіє природною резистентністю до туберкульозної інфекції. На підставі реакції алергії, рентгеноскопії, патологоанатомічних змін встановлено, що значна кількість заражень не приводить до захворювання туберкульозом. Зі всіх інфікованих (близько 80 % всього дорослого населення старшого за 20 років) захворіє не більше 10 %, причому тільки 5 % - безпосередньо після інфікування.

Особливе значення при туберкульозі надається **нестерильному (інфекційному) імунітету**, який в широких масштабах відтворюється штучно введенням вакцини БЦЖ. Вважають, що імунітет при туберкульозі звичайно є нестерильним. Проте, як і при бруцельозі, фаза нестерильного імунітету при туберкульозі змінюється фазою стерильного імунітету.

Реактивність організму і специфічне продуктивне запалення грають головну роль у формуванні імунітету. Це запалення робить *M. tuberculosis* безпечною в результаті формування гранулем, які полягають з гігантських клітин Лангханса і епітеліоїдних клітин, оточених зоною лімфоїдних клітин. Таке продуктивне запалення морфологічно представляє собою «**горбик**», «**tuberculum**», що і відображено в назві захворювання – туберкульоз.

Новий компонент, який впливає на *M. tuberculosis*, був виявлений в людській крові – **туберкулостатичний чинник**, який характеризується здатністю вбивати туберкульозну паличку.

Лабораторна діагностика.

1. **Мікроскопія** мазків, приготованих з мокроти або гною, спинномозкової або плевральної рідини, сечі, випорожнюються, лімфатичних вузлів і ін., забарвлених за методом Циля - Нільсена. Для накопичення мікобактерій обробку мокроти проводять методами збагачення (гомогенізації і флотації). Добрий результат дають методи люмінесцентної мікроскопії з аураміном.

2. **Виділення чистої культури.** Оброблену мокроту, гній, суспензію паренхіматозних органів від трупів і інші матеріали засівають на одне з вищезгаданих живильних середовищ.

Інструкцією ВООЗ для первинного вирощування мікобактерій рекомендовано ячне середовище Левенштейна - Йенсена.

Дуже ефективний метод мікрокультур Прайса, який дозволяє культивувати мікобактерії в більш короткі терміни. Вірулентні мікобактерії через 2 – 3, максимум через 7 – 10 діб, в мікрокультурах утворюють звиті тяжи, тоді як невірулентні штами утворюють аморфні скупчення.

3. Біологічний метод. При зараженні морських свинок на місці введення матеріалу утворюється інфільтрат, збільшуються лімфатичні вузли, розвивається генералізований туберкульоз; смерть тварин настає через 1 – 1/2 мес. На розтині у внутрішніх органах виявляють численні туберкульозні горбики. З 5 – 10-го дня після зараження досліджують пунктат з лімфатичних вузлів на наявність туберкульозних мікобактерій, з 3 – 4-й тижня зараженим тваринам ставлять туберкулінову пробу.

4. Серологічний метод.

Реакція зв'язування комплементу. При легеневих хронічних формах буває позитивній в 80%, при туберкульозі шкіри - в 20 – 25 % і у здорових людей - в 5 – 10 % випадків.

Реакція непрямой гемаглютинації (реакція МІДЛБРУКА-ДЮБО) з еритроцитами барана, навантаженими полісахаридом з туберкульозних мікобактерій або туберкуліном. Дозволяє виявити специфічні антитіла в сироватці хворих туберкульозом.

В даний час можна рекомендувати **імуноферментний аналіз** з використанням відповідних тест-систем.

5. Туберкулінова (алергічна) проба Манту. Застосовується для визначення інфікованості населення мікобактеріями туберкульозу і діагностики туберкульозу, виявлення віражу туберкулінових проб, відбору осіб, підлягаючих щепленням, визначення ефективності вакцинації БЦЖ, оцінки перебігу туберкульозного процесу.

6. Фаготипування мікобактерій дозволяє диференціювати екзогенний і ендогенний характер зараження (на екзогенну колію доводяться 15% випадків захворювання і на ендогенний - 85%).

7. ПЛР (наприклад, **Xpert MTB/RIF** і **Xpert MTB/RIF Ultra**) має чутливість і специфічність, які наближаються до культуральних, **і може бути виконана за 1 день;**

Лікування. Здійснюється антибактеріальними препаратами. До них відносяться препарати першого ряду – похідні гідрозина ізоніотинової кислоти (тубазид, фтивазид, ізоніазид, дигідрострептоміцин, ПАСК і ін.) і препарати другого ряду (етіонамід, циклосерин, канаміцин, ріфампіцин, біоміцин). Виділені мікобактерії туберкульозу випробовують на чутливість до лікарських препаратів, які додають в рідкі або щільні живильні середовища в різних концентраціях.

В комплекс лікувальних заходів включають десенсибілізацію організму туберкуліном і іншими препаратами, а також раціональне живлення, вітаміни, аеротерапію, лікувальну фізкультуру, курортне лікування. В окремих випадках доцільним є хірургічне втручання.

Профілактика. Забезпечується шляхом ранньої діагностики, своєчасного виявлення хворих з атиповими формами, диспансеризації, знешкодження молока і м'яса хворих тварин і проведення соціальних заходів (поліпшення умов праці і побуту населення, підвищення його матеріального і культурного рівня).

В Україні застосовують внутрішньошкірну імунізацію і ревакцинації - вакциною БЦЖ, яку вводять новонародженим однократно в зовнішню поверхню лівого плеча. Ревакцинацію проводять у віці 7 – 14 років, якщо проба Манту негативна, але ВООЗ рекомендує це лише в регіонах з високим ризиком і не радить ревакцинацію у країнах із низьким ризиком.

Для запобігання захворювання туберкульозом серед носіїв проводять профілактичну хіміотерапію з використанням ізоніазиду.

ЗБУДНИК ЛЕПРИ

В 1874 р. норвезький дослідник р. Гансен описав збудника хвороби – *Mycobacterium leprae*.

Морфологія. Мікобактерії лепра – внутріклітинні паразити, мають дуже багато загальних властивостей з туберкульозними.

Культивування. Збудник лепри на живильних середовищах, вживаних для вирощування мікобактерії туберкульозу, не росте. Деякі успіхи в культивуванні мікобактерії лепра отримана в результаті введення матеріалу в лапку мишей, де вони розмножуються протягом 23 – 30 днів.

В 1971 г англійським вченим вдалося розробити цілком задовільний метод культивування мікобактерій лепра в організмі армадил (броненосців),

Ферментативні властивості вивчені слабо. Їхньому дослідженню заважає невирішеність проблеми культивування *M. leprae* на живильних середовищах.

Токсинутворення. У мікобактерій лепри продукції токсину не встановлено. Ймовірно, вони утворюють ендотоксини і алергенні речовини.

Антигенна структура і класифікація не розроблена.

Резистентність. Дуже висока. В трупах людей мікобактерії лепра зберігаються тривалий час. Зовні людського організму життєздатність їх швидко втрачається.

Патогенез захворювання у людини. Джерело інфекції - хвора людина. Збудник лепри передається повітряно-крапельним шляхом, через носоглотку, пошкоджену шкіру, предмети. Проте зараження відбувається головним чином при тісному і тривалому спілкуванні здорових осіб з хворими лепрою.

Мікобактерії лепра, проникнувши в організм через шкіру і слизові оболонки, упроваджуються в клітки різних тканин і органів, потім проникають в лімфатичні і кровоносні судини і поступово дисемінують. При високій резистентності організму мікобактерії лепра в більшості своїй гинуть.

Інкубаційний період триває від 3 - 5 до 20 - 35 років. Хвороба протікає хронічно.

По клінічному вияву лепру підрозділяють на три типи лепроматозний, туберкулоїдний, недиференційований

1. **Лепроматозний тип** характеризується мінімальною резистентністю організму до наявності, розмноження і розповсюдження збудника, а також постійною присутністю мікобактерій лепри в місцях поразки. Лепромінова проба є негативною.

2. **Туберкулоїдний тип** відрізняється високою резистентністю організму до розмноження і розповсюдження мікобактерій лепри. В місцях поразки мікобактерії не виявляють або їх знаходять у малій кількості тільки в період реактивного стану. Алергічна проба зазвичай позитивна.

3. **Недиференційований тип (невизначена група)** характеризується тенденцією до резистентності. При мікроскопічному дослідженні мікобактерії лепри виявляються не завжди. Алергічні проби при цьому негативні або слабкопозитивні.

Імунітет. Вивчений недостатньо глибоко. В крові хворих містяться комплементзв'язуючі антитіла. В процесі хвороби розвивається алергічний стан. Механізм імунітету при лепрі подібний механізму імунітету при туберкульозі.

Лабораторна діагностика. Для дослідження беруть зіскріб із слизової оболонки носа (з обох боків перегородки), вміст лепрозних вузлів шкіри, мокроту, відокремлюване язв, в період лихоманки досліджують кров. Основним методом діагностики лепри є мікроскопічне дослідження. Забарвлення мазків проводиться за Цилем – Нільсенем.

Алергічна проба Мітсуди вважається позитивною, якщо через 48 – 72 год. на місці введення 0,1 мл лепроміуа (суспензія лепрозного вузла, розтертого в ступці і тривало кип'яченого) з'являються еритема і невелика папула (рання реакція). До кінця першого тижня вони повністю зникають або виявляється пізня реакція, при якій через 10 – 14 днів на місці ін'єкції утворюється вузлик, досягаючий до 30-ї доби 1 – 2 см з некрозом в центрі.

Для діагностики лепри використовують реакцію зв'язування комплементу і непрямую реакцію гемаглютинації. За допомогою ПЛР можна виявити дуже малі кількості ДНК *M. leprae* безпосередньо в клінічних зразках.

Лікування. Через ризик розвитку резистентності ВООЗ рекомендує для лікування лепри застосовувати **багатокомпонентну терапію**:

о рекомендовані препарати: **дапсон, рифампіцин та клофазимін**;

о альтернативні препарати: **етіонамід, хінолони (офлоксацин), міноциклін і кларитроміцин**;

о схеми лікування ВООЗ застосовуються залежно від клінічного типу лепри;

Профілактика. Хворих лепрою, виділяючи бацили, ізолюють в лепрозорії до клінічного лікування при постійному за них спостереженні. Хворих, не виділяючи мікроорганізмів, лікують амбулаторно. Жива аттенуйованна вакцина супроти *M. leprae* не отримана, але вакцина БЦЖ, здається, захищає проти лепри в тих регіонах, де вона захищає проти туберкульозу, підтверджуючи, що такий захист індукується загальними мікобактеріальними антигенами.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання: «*Clostridium botulinum* виробляє нейротоксин лише за певних умов. Як розуміння цього механізму патогенності допомагає фармацевтам у розробці терапевтичних препаратів, антитоксинів та косметичних засобів, а також у безпечному виробництві і зберіганні лікарських форм?»

Клінічне питання: «Пацієнту з підтвердженим сифілісом призначено антибактеріальну терапію. Які фармацевтичні аспекти потрібно врахувати при підборі форми та дозування препарату, моніторингу ефективності та запобіганні побічним реакціям, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями»

Питання для роздумів: «Мультирезистентні та екстенсивно резистентні штами *Mycobacterium tuberculosis* ускладнюють терапію. Яку роль може відігравати фармацевт у забезпеченні комплаєнсу пацієнта до довготривалої комбінованої хіміотерапії та запобіганні розвитку резистентності?»

Епідеміологічне питання: «Під час роботи з пацієнтами, інфікованими патогенними мікроорганізмами (клостридії, коринебактерії, мікобактерії), фармацевти також піддаються ризику. Як правильна організація робочого простору (зберігання препаратів, вентиляція, використання засобів індивідуального захисту) і дотримання профілактичних заходів мінімізують цей ризик?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Охарактеризуйте морфологію та біологічні властивості *Corynebacterium diphtheriae*.
2. У чому полягає роль лізогенної конверсії бактеріофагом у продукції дифтерійного токсину?
3. Який механізм дії дифтерійного токсину на клітину-хазяїна та його клінічні наслідки?
4. Які принципи фармакотерапії дифтерії (антитоксична сироватка + антибіотики) та роль фармацевта у контролі безпеки лікування?
5. Які вакцини застосовують для профілактики дифтерії та чому важливе дотримання календаря щеплень?
6. Охарактеризуйте морфологічні та біохімічні особливості *Mycobacterium tuberculosis*, що зумовлюють кислотостійкість і стійкість у довкіллі.

7. Чому лікування туберкульозу потребує тривалих комбінованих схем і яку роль відіграє прихильність пацієнта до терапії?
8. Що таке MDR-TB та XDR-TB і як нераціональне застосування протитуберкульозних препаратів сприяє формуванню резистентності?
9. Які основні групи протитуберкульозних препаратів та ключові побічні реакції, на які має звертати увагу фармацевт?
10. Яку роль відіграє вакцина БЦЖ у профілактиці туберкульозу та які її обмеження?
11. Які біологічні особливості *Clostridium tetani* і механізм дії тетаноспазмину зумовлюють клінічні прояви правця?
12. Чим небезпечний ботулізм, спричинений *Clostridium botulinum*, і яка роль антитоксину в лікуванні?
13. Чому інфекції, асоційовані з *Clostridioides difficile*, пов'язані з нераціональною антибіотикотерапією та яку профілактичну роль має фармацевт?
14. Які клінічні та фармакотерапевтичні особливості сифілісу, спричиненого *Treponema pallidum*?
15. Чому рання діагностика сифілісу важлива для запобігання ускладненням і поширенню інфекції?
16. Які особливості лікування та фармаконагляду при лайм-бореліозі, спричиненому *Borrelia burgdorferi*?
17. Як роль екзотоксинів у патогенезі клостридіальних і коринебактеріальних інфекцій визначає підхід до терапії (антибіотики vs антитоксини)?
18. Які принципи інфекційного контролю та профілактики професійного інфікування мають значення для фармацевта?
19. Як фармацевт може сприяти запобіганню антибіотикорезистентності при відпуску антимікробних препаратів?
20. Чому вакцинація (проти дифтерії, правця, туберкульозу) залишається ключовим інструментом профілактики бактеріальних інфекцій на рівні популяції?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
4. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ «КИШКОВА ГРУПА БАКТЕРІЙ»

Актуальність теми: Патогенні ентеробактерії є провідними збудниками кишкових інфекцій, харчових токсикоінфекцій та нозокоміальних уражень, що визначає їхнє значення для фармацевтичної та загальномедичної підготовки. Розуміння механізмів патогенності цих бактерій, включно з секреторною та інвазивною діареєю, системною інтоксикацією та бактеріологічними методами діагностики, дозволяє фармацевтам оцінювати ефективність препаратів та прогнозувати можливі ризики ускладнень при терапії пацієнтів.

Зростаюча антибіотикорезистентність кишкових ентеробактерій, особливо до фторхінолонів і цефалоспоринів, потребує від фармацевтів розуміння молекулярних механізмів резистентності, контролю якості лікарських засобів та раціонального підбору антибактеріальної терапії.

Додатково, знання про поширення цих інфекцій важливе для профілактики крос-інфекцій у медичних та аптечних закладах, правильного зберігання антибіотиків та дотримання санітарно-гігієнічних норм у фармацевтичній практиці. Це дозволяє фармацевтам не лише забезпечувати ефективне лікування, а й мінімізувати ризики передачі інфекцій та розвиток резистентності.

Мета:

Навчальна мета:

- Сформувати знання про класифікацію, морфологію, культуральні та біохімічні властивості патогенних ентеробактерій.
- Пояснити патогенез інфекцій, спричинених різними патотипами *E. coli*, шигелами та сальмонелами.
- Ознайомити з механізмами секреторної та інвазивної діареї, системної інтоксикації.
- Розглянути принципи лабораторної діагностики та раціональної антибіотикотерапії ентеробактеріальних інфекцій.

Виховна мета:

- Виховати відповідальне ставлення до призначення антибіотиків з урахуванням ризику розвитку дисбіозу та резистентності.
- Сформувати розуміння важливості дотримання санітарно-гігієнічних норм для профілактики фекально-орально передаваних інфекцій.

Основні поняття (перелік питань):

Enterobacteriaceae – родина грам-негативних факультативно-анаеробних паличок, що мешкають у кишечнику

Escherichia coli – комменсал кишечника, але існують патогенні варіанти

Ентеропатогенна *E. coli* (EPEC) – спричиняє діарею у немовлят, формує мікроколонії через bundle-forming pili (BFP), має систему секреції III типу (T3SS) з локусом LEE

Ентерогеморагічна *E. coli* (EHEC, O157:H7) – продукує Шига-токсин, викликає геморагічний коліт та гемолітико-уремічний синдром

Ентеротоксигенна *E. coli* (ETEC) – продукує термолабільний (LT) та термостабільний (ST) ентеротоксини, спричиняє діарею мандрівників

Механізми патогенності: attaching and effacing (A/E) лезія – формування п'єдесталів акту завдяки інжектованим ефекторам (Tir, EspA/B/D), що активують Rho-ГТФази та індують реорганізацію цитоскелету

***Shigella* (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*)** – збудники шигельозу

(бактеріальної дизентерії)

Патогенез: інвазія епітелію через М-клітини, внутрішньоклітинне розмноження, міжклітинне поширення через актинові "комети" (білок VirG/IcsA полімеризує актин), руйнування епітелію, запалення, виразки, геморагії

Шига-токсин – цитотоксин, що інгібує синтез білка через інактивацію 28S рРНК рибосом

Система секретії III типу – ефектори IpaB/C/D формують пору в мембрані, запускають ендоцитоз, індукують апоптоз макрофагів

Salmonella enterica – збудник сальмонельозу (гастроентериту) та черевного тифу

Патогенез: проникнення через М-клітини Пейєрових пляшок, T3SS-1 (SPI-1) – інjektує ефектори (SopE, SopB, SipA), що активують Rho-ГТФази, індукують мембранні оборки та макропіноцитоз, утворення *Salmonella*-containing vacuole (SCV) – специфічна ніша для внутрішньоклітинного виживання, T3SS-2 (SPI-2) – активується в SCV, забезпечує внутрішньоклітинне виживання, модифікує SCV, утворює *Salmonella*-induced filaments (Sif)

Системна інвазія: при черевному тифі (*S. typhi*, *S. paratyphi*) бактерії виживають у макрофагах, поширюються лімфатичною та кровоносною системами

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

РОДИНА ENTEROBACTERIACEAE

Родина Enterobacteriaceae включає 12 родів: *Escherichia*, *Edwardsiella*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Erwinia*.

Відповідно характеру взаємин з макроорганізмом в лекції ми надамо увагу трьом основним родам – *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*.

Кишково-тифозно-паратифозні і дизентерійні бактерії мають загальні властивості: це – палички з закругленими кінцями, що мають розміри 0,3–0,8 мкм в товщину і 1,5-5,0 мкм в довжину. Вони не утворюють спор, грамнегативні, факультативні анаероби, можуть бути рухливими або ні, капсульованими або некапсульованими. Добре ростуть на простих поживних середовищах, але для диференціальної діагностики використовують лактозо-вмісні середовища Ендо, Левіна, Плоскірева, Мак-Конкі.

Вони розрізняються за ферментативними властивостями. *E. coli* відрізняється від патогенних видів (*Salmonella typhi*, *S. paratyphi* А і В, і ін.) більш виразною біохімічною активністю. Дуже важливо, що постійний мешканець кишківника, *E. coli*, диференціюється від патогенних представників родини (сальмонел і шигел) за здатністю ферментувати лактозу і утворює червоні колонії, тоді як сальмонели і шигели – безбарвні.

Кишково-тифозно-паратифозні і дизентерійні бактерії диференціюються також за багатьма властивостями: рухливістю, ферментацією вуглеводів, утворенню індолу та сірководню, а також антигенними властивостями, визначуваними в серологічних реакціях з відомими видо- і типоспецифічними сироватками.

ESCHERICHIA

Антигенна структура

Діагностична схема для серотипування заснована на розподілі за О, Н і К антигенами, що виявляються в реакції аглютинації.

Описано більше 170 різних соматичних О антигенів. Реакцію аглютинації необхідно ставити з прокип'яченими культурами. Відомо більше 50 Н-антигенів (джгутікових) і 75 К-антигенів (капсульних).

Антисироватки для цілей серотипування малодоступні, за винятком сироваток для ентеропатогенних О-груп (ЕПКП)

Багато представників родини *Enterobacteriaceae* володіють фімбріями, детермінованими хромосоною і статевими пілями, які кодовані кон'югативною плазмідною і представляють собою орган кон'югації.

Патогенез захворювань у людини

Кишкова паличка – широко поширений коменсал кишечника ссавців і птахів і, хоча присутній скрізь, де є фекальне забруднення, мабуть, не веде незалежного існування зовні організму тварин. Деякі штами – патогенні для людини і тварин, викликають септичні інфекції і діарею.

Сечовий тракт і септичні інфекції

E. coli звичайно бере участь в інфекціях сечового тракту і часто є причиною гострих неускладнених лікарняних інфекцій сечового тракту. *E. coli* також викликає менінгіт новонароджених і септицемію, а також септичні ускладнення операційних ран і абсцеси в різних органах.

Штами *E. coli* володіють комплексом чинників вірулентності. Полісахариди O- і K-антигенів захищають організм від бактерицидного ефекту комплементу і фагоцитів у відсутності специфічних антитіл. Проте, у присутності антитіл тільки до K-антигенів, або до O- і K-антигенам одночасно, фагоцитоз є ефективним. Багато штамів *E. coli* утворюють гемолізін, гемолітичні штами виявилися більш вірулентними, ніж негемолітичні.

Деякі штами володіють плазмідною Col V, яка несе генетичні детермінанти для аэробактину - опосередкованої системи поглинання заліза.

Інфекції сечового тракту значне частіше бувають у жінок, ніж у чоловіків, висока частота захворювань у вагітних жінок.

Ешерихіози.

Захворювання, викликані кишковою паличкою і які характеризуються діареєю, називають ешерихіозами.

E. coli може викликати: гострий ентерит дітей раннього віку, молодих тварин, поросят, телят і ягнят; гострий ентерит у осіб різного віку, що зустрічається головним чином в тропіках, включаючи дорожню діарею; дизентерієподібне захворювання у людей всіх віків і геморагічний коліт або «кривавий пронос».

Штами, які викликають діарею, діляться на 5 груп з різними механізмами патогенності (Таблиця 1).

ТАБЛИЦЯ. 1. ОСНОВНІ ГРУПИ КИШКОВИХ ПАЛИЧОК, ЯКІ ВИКЛИКАЮТЬ ДІАРЕЮ

Патогенні групи	O-серогрупи
1. Ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП)	O26, O55, O86, O111, O114, O119, O125, O126, O127, O128, O142
2. Ентеротоксигенні кишкові палички (ЕТКП)	O6, O8, O15, O25, O27, O63, O78, O115, O148, O153, O159, O167
3. Ентероінвазивні кишкові палички (ЕІКП)	O28, O112, O124, O136, O143, O144, O152, O164
4. Ентерогеморагічні кишкові палички (ЕГКП)	O157
5. Ентероадгезивні кишкові палички (ЕАКП)	

Ентеропатогенні кишкові палички (ЕПКП).

ЕПКП викликають ентерит у дітей перших років життя, особливо в тропічних країнах; спалахи часто зустрічаються в лікарнях і можуть давати високу летальність, але спалахи стали рідкими в промислових країнах.

Більшість штамів не продукують термостабільного (СТ) або термолабільного (ЛТ) ентеротоксину, а також Веро-токсину (ВТ) і неінвазивні.

Ентеротоксигенні кишкові палички (ЕТКП).

Ці штами продукують термостабільний ентеротоксин (СТ), термолабільний ентеротоксин (ЛТ) або обидва токсини. Крім того, вони володіють чинниками колонізації, які є специфічними для виду господаря і які дозволяють мікроорганізмам міцно прикріпитися до епітелію тонкої кишки.

Термолабільний ентеротоксин (ЛТ). ЛТ близько родинний токсину, утворюваному штамми *Vibrio cholerae*. Обидва є білковими комплексами, які складаються з однієї субодиниці поліпептида А і п'яти субодиниць поліпептида В з молекулярною вагою приблизно 25 000 і 11 500 відповідно. Субодиниці В відповідальні за прикріплення токсину до епітеліальних клітин. Після переміщення через мембрани епітеліальних кліток кишківника, субодиниця А каталізує НАД-залежну активацію аденілатциклази, яка викликає збільшення концентрації циклічного аденозинмонофосфата (цАМФ). В клітинах ворсинок кишечника цАМФ пригнічує адсорбцію натрія і внаслідок цього хлоридів і води, одночасно цАМФ збільшує в клітинах крипт секрецію і викликає втрату хлоридів і води, що веде до профузному водянистому поносу. ЛТ кодується плазмідом у багатьох штамів людського і тваринного походження, детально відома організація кодуєчого оперона для суб'єдинець А і В.

Рідкі штами *E. coli* продукують термолабільний токсин (ЛТ-II), який має схожу біологічну активність з ЛТ, але не реагує з імунною сироваткою в реакції імунодифузії або нейтралізації. Структурні гени для ЛТ-II, ймовірно, є хромосомними, хоча вивчено небагато таких штамів.

Термостабільний ентеротоксин (СТ). На відміну від ЛТ, СТ *E. coli* мають низьку молекулярну вагу і слабо імуногенні. Було виділено два головного класа термостабільних токсинів *E. coli*, вони позначені СТА і СТВ (або СТ-I і СТ-II). СТА активує гуанілатциклазу, що веде до збільшення рівня циклічного цГМФ. Активність СТА швидка, тоді як ЛТ діє після періоду затримки. Механізм секреції, викликаного СТА через цГМФ невідомий, але кальцій може грати в цьому роль.

СТА також кодується плазмідом, і ці плазміди можуть також нести гени для ЛТ, чинників адгезії або резистентності до антибіотиків.

СТВ відрізняється від СТА своєю біологічною активністю і нерозчинністю в метанолі. Механізм дії СТВ невідомий, але, ймовірно, він не діє через цАМФ або цГМФ.

Чинники адгезії. Адгезія звичайно опосередкована фімбріями, які зв'язуються із специфічними рецепторами в мембрані клітки. Адгезивні або колонізаційні чинники є антигенними і можуть бути виявлені в реакції імунодифузії або аглютинації і кодується плазмідами, які одночасно несуть гени для чинника колонізації і продукції ентеротоксину.

В країнах, що розвиваються, діарея є головною причиною смерті у дітей до 5 років життя, і ЕТКП обумовлюють значну її частину. У важких випадках інфекції ЕТКП схожі на холеру, тому їх називають **холероподібними ешеріхіозами**.

3. Ентероінвазивні кишкові палички (ЕІКП). ЕІКП викликають захворювання, ідентичне дизентерії, викликану шигелами, у осіб будь-якого віку – **дизентерієподібні ешеріхіози**.

Шигели і ЕІКП викликають бактерійне захворювання з механізмом інвазії, при якому мікроорганізми проникають через епітеліальні клітки товстої кишки і розмножуються внутрішньоклітинно. Механізм інвазивності залежать від присутності зовнішніх білків мембран.

4. Ентерогеморагічні кишкові палички (ЕГКП)

E. coli O157 – основна серогрупа, виявляється при інфекції ЕГКП у людини. ЕГКП продукують один або обидва Verо (VT)-цитотоксина (VT1 і VT2). VT1 близько родинний так званому Шига-токсину, утворюваному штамами *Shigella dysenteriae* типу 1 і іноді називається тому Шига-подібним токсином (SLT). ЕГКП викликають різні симптоми від помірної водянистої діареї до важкої діареї з великими кількостями свіжої крові в стуглі (геморагічний коліт). Серйозним ускладненням, особливо у дітей, є гемолітичний уремічний синдром.

Гемолітико-уремічний синдром характеризується гострою нирковою недостатністю, мікро-ангіопатичною гемолітичною анемією і тромбоцитопенією.

VT1 і VT2 складаються з субодиниць А і В. Субодиниця А володіє біологічними діями токсину (за рахунок інгібування 60S субодиниці людських рибосом припиняє продукцію білків), тоді як субодиниця В забезпечує прикріплення.

Профілактика і лікування колієтеритів (ешеріхіозів).

Загальні заходи. Рання корекція дисбалансу рідини і електролітів - найважливіший визначальний чинник в запобіганні смертельного виходу при важких інфекціях, недопущення контакту з інфікуючим агентом, санітарні-гігієнічні заходи.

Вакцинація. Дослідження по використанню вакцин були поки лише в області ветеринарії.

SHIGELLA

Шигели - типові представники *Enterobacteriaceae* і генетично пов'язані з родом *Escherichia*. Мікроскопічно в забарвлених препаратах шигели - грамнегативні палички, нерухомі і не утворюють капсул. Культурально вони подібні більшості інших ентеробактерій, за винятком того, що на середовищі Ендо або Мак Конки вони є лактозонегативними на диференціальних поживних середовищах колонії шигел безбарвні і схожі на колонії сальмонел.

Рід *Shigella* підрозділений на підставі біохімічних і серологічних властивостей на чотири види: *Shigella dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* і *S. sonnei*. Один з них, *S. dysenteriae*, відрізняється нездатністю ферментувати маніт. Інший, *S. sonnei*, пізно ферментує лактозу.

Антигенна структура шигел складна. *S. dysenteriae* може бути підрозділена на 10, а *S. boydii* – на 15 серотипів (сероварів). Комбінація групо- і варо - специфічних антигенів дозволяє підрозділити *S. flexneri* на шість сероварів, кожний з яких може бути підрозділений далі. Штами *S. sonnei* серологічно гомогенні, і для виявлення відмінностей між штамами в епідеміологічних цілях використовують інші маркери, такі як продукція специфічних коліцинів або вміст плазмиди лікарської стійкості або інших плазмід.

Патогенез захворювання у людини. Джерелами інфекції є люди, хворі гострою і хронічною дизентерією, а також носії. Зараження відбувається через рот при вживанні інфікованих харчових продуктів, особливо молока, води, через руки, домашніх мух і різні предмети.

Шигели розмножуються всередині епітеліальних клітин і розповсюджуються в суміжні клітини і глибоко в lamina propria. Інфіковані епітеліальні клітини гинуть, а в lamina propria і підслизовому шарі розвивається запальна реакція з капілярним тромбозом. Бляшки некротизованого епітелію злущуються і утворюються виразки. Транзиторна бактеріємія може зустрічатися, але септицемія з метастазами інфекції рідка.

Багато штамів продукують екзотоксин, здатний викликати секрецію води і електролітів клітинами тонкої кишки за механізмом, подібним дії токсину *Escherichia coli* і холерному токсину. Цей токсин може бути відповідальний за короткочасний період водянистого поносу, який часто передує початку кривавого поносу при класичній дизентерії.

Інкубаційний період - звичайно 2 – 3 дня. Початок захворювання раптове і першим симптомом часто буває кишкова колька. Це супроводжується початком водянистого поносу, і

завжди, навіть в найлегших випадках, розвивається лихоманка і нездужання. Захворювання може прогресувати, розвивається кишкова колька, тенезми (спазми кишечника), частий стул з виходом невеликого об'єму переважно кров'яного слизу. В типовому випадку захворювання дизентерією симптоми проходять приблизно за 4 дні, але іноді можуть продовжуватися 10 днів і більше.

Імунітет. Після перенесеної дизентерії виробляється групоспецифічний імунітет, який є вельми слабким і короткочасним. Тому можливі повторні і багатократні захворювання, іноді перехідні в хронічну форму. Це, ймовірно, пояснюється тим, що шигелли мають загальні антигени з тканинами людини.

Лікування. Більшість випадків шигельозної дизентерії, особливо викликану *S. sonnei*, є неважкими і не вимагають терапії антибіотиками. Симптоматичне лікування - регідратація. Лікування ампіциліном, котримоксазолом, тетрацикліном або ципрофлоксацином, якщо вони виявляються активними *in vitro*, необхідно для дітей, немолодих і ослаблених осіб.

Профілактика. Профілактика дизентерії забезпечується проведенням комплексу загальних заходів: 1) захист води, харчових продуктів, особливо молочних, від інфікування збудниками дизентерії; 2) рання лабораторна діагностика; 3) госпіталізація або ізоляція хворих на будинку з дотриманням належного режиму; 4) ретельна дезінфекційна обробка вогнищ; 5) повноцінне лікування хворих високоефективними антибіотиками, хіміопрепаратами і імунопрепаратами; 6) спостереження за вогнищами і проведення в них профілактичних заходів; 7) фаготипування контактуючих з хворими; 8) дотримання санітарно-гігієнічних режимів в дитячих установах, в житлових і робітниках приміщеннях, на харчових підприємствах, в їдальнях і магазинах.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЕШЕРИХІОЗІВ І ДИЗЕНТЕРІЇ

Лабораторна діагностика ешерихіозів. Матеріалом для лабораторної діагностики ешерихіозів і інших колі-інфекцій. служать випорожнення хворих, відокремлене із зівів і носа, трупний матеріал (кров, жовч, печінка, селезінка, легені, вміст тонкого і товстого кишечника, гній).

Посів досліджуваного матеріалу проводять на щільні поживні середовища (Ендо, Левіна, Мак Конкі і ін.), паралельно роблять посіви для виділення тифозно-паратифозної і дизентерійної груп бактерій на середовища Плоскірева і Вісмут-сульфітагар. При підозрі на септичний процес сіють кров для збагачення в бульйон, а потім висівають на щільне середовище. Виділені чисті культури ідентифікують за морфологічними, культуральними, біохімічними, серологічними і біологічними властивостями. Належність виділених ешерихій до патогенних сероварів відповідних О-груп встановлюють в реакції аглютинації після руйнування кип'ятінням К- антигену досліджуваної культури. Реакція аглютинації ставиться спочатку з ОК, а потім з О- сироватками.

При лабораторній діагностиці **інфекцій ЕТКП** проводять виявлення **ентеротоксинів**.

Лабораторна діагностика дизентерії. Успіх лабораторного дослідження багато в чому залежить від правильності взяття випорожнень і **посіву** їх на елективно-диференціальне середовище **у ліжка хворого** з подальшою відправкою в лабораторію. Основним в діагностиці є бактеріологічний метод дослідження.

САЛЬМОНЕЛИ

Рід сальмонел великий (67 груп і більш 2200 сероварів), його представники є збудниками захворювань тварин, птиць, людини. Їх можна розділити на монопатогенні (викликають захворювання в одного виду тварин, птиць) і біпатогенні (викликають захворювання у тварин, птиць і в людини). Використовують класифікацію сальмонел за Ф.Кауфманом і П. Уайтом.

У людини сальмонели можуть викликати сальмонельозні харчові токсикоінфекції при вживанні зараженого м'яса, а також заражених яєць, особливо гусаків (при відсутності належного санітарного і ветеринарного контролю).

Морфологічні властивості сальмонел – грамнегативні, рухливі (перитрихи), деякі мають поверхневий капсульний шар, ростуть на простих поживних середовищах.

Антигенна структура сальмонел: O-, H-, Vi- (як складова частина K антигену) антигени.

Відзначена спільність черевнотифозних і паратифозних сальмонел за «Н» антигеном (специфічна і групова фракція), що затрудняє ідентифікацію виділених гемо-, копро-, урінокультур при застосуванні видоспецифічних діагностичних сироваток і вимагає застосування вароспецифічних «О» сироваток для постановки РА на склі й остаточній ідентифікації культур. У процесі захворювання в сироватці крові хворих будуть накопичуватися O-, H-, Vi- антитіла, а для забезпечення постінфекційного і поствакцинального імунітету організм зберігає тільки «Н» антитіла, здатні аглютинувати і черевнотифозні і паратифозні А и В мікроби. Тому для серологічної діагностики захворювання потрібна постановка реакції Відаля з 8-го дня захворювання з визначенням наявності і титру «О» і «Н» антитіл і застосуванням O- і H- діагностикумів. Наявність «О» і «Н» антитіл буде свідчити про наявність захворювання, реакція O-антитіл вказує на поточне захворювання, наявність тільки «Н» антитіл - свідчить про анамнестичну або прищеплювальну реакцію.

Резистентність сальмонел черевного тифу і паратифів. Вживаність мікробів на харчових продуктах, предметах побуту, у воді в середньому 2-3 тижні. При наявності кислих продуктів - 1 тиждень (чорний хліб, фрукти, деякі овочі до моменту псування). Сальмонели чутливі до високої температури (загибель при температурі більше 60°C, при 100°C гинуть моментально), дезінфікуючим засобам.

Епідеміологія, патогенез, імунітет при тифо-паратифозних захворюваннях.

Джерелом інфекції є людина: носії, хворі. Збудник передається фекально-оральним шляхом. У передачі збудника мають значення мухи. Епідеміологічний сезон - літнє – осінній, хоча захворювання реєструються цілий рік. Типи епідемій: водяні, харчові, контактно-побутові. Інкубаційний період може бути коротким – 1 тиждень, середнім – 2 тижні, довгим – 3 тижні. Чим коротше інкубаційний період - тим важче перетікає захворювання.

Патогенез захворювання умовно розрізняють 6 фаз (стадій):

1. Дигестивна – відповідає інфікуванню і триває протягом періоду травлення, 4-6 годин;
2. Інвазії - відповідає інкубаційному періоду, 1-3 тижні;
3. Бактеріємія – відповідає 1 тижню захворювання;
4. Паренхіматозна дифузія – відповідає 2 тижням захворювання;
5. Алергічна – відповідає 3 тижню захворювання;
6. Вихідна, реконвалесценція – відповідає 4 тижню захворювання.

Подолавши бар'єр – кислотність шлункового соку, сальмонели в тонкому кишечнику впроваджується в солітарні фолікули, Пейерови пляшки кишкової стінки, мезентеріальні лімфатичні вузли — початок 2-й фази, **фази інвазії. Фаза бактеріємії** відповідає початку захворювання, і триває 1 тиждень, хоча бактеріємія продовжується упродовж 2 і 3-го тижнів – поки є підвищена температура. Проникаючи в кров сальмонели руйнуються, накопичується ендотоксин, що впливає на нервову і серцево-судинну систему, чим і обумовлені перші симптоми захворювання: 1) хвилеподібний підйом температури упродовж 1-го тижня захворювання (у міру проникнення в кров мікробів, їхньої руйнації і накопичення ендотоксину) від 36,5°C до 39°C; 2) затемнення, ступорозна свідомість; 3) брадикардія – відставання частоти пульсу від температури. Ця тріада симптомів служить підставою для постановки попереднього діагнозу «тифозний стан (статус тифозус)» і вимагає подальшого підтвердження лабораторними методами. **Фаза паренхіматозної дифузії:** Для запобігання подальшого накопичення ендотоксину в крові і впливу на нервову і серцево-судинну системи,

у боротьбу включаються СМФ, органи багаті мононуклеарними фагоцитами (селезінка, печінка), вони із крові, що проходить через них, захоплюють, депонують і руйнують мікроорганізми. Накопичений при цьому ендотоксин пошкоджує паренхіму цих органів, тому на 2 тижні захворювання виникає гепатолієнальний синдром (збільшення і хворобливість печінки і селезінки), з'являється розеольозне висипання на грудях, животі, температура стає постійною. **Алергічна фаза** (3 тиждень захворювання). Подальше накопичення ендотоксину в крові і паренхіматозних органах стає небезпечним для життєздатності організму. Включаються в боротьбу видільні системи. Живі мікроорганізми виділяються через нирки разом із сечею, печінка разом із жовчю виділяє їх в кишечник і з випорожненнями назовні. При цьому значно поліпшується стан здоров'я хворого: поступово знижується температура, прояснюється свідомість, поліпшується апетит, хворий стає активним. Але в цей період можливі ускладнення: профузна кишкова кровотеча і перфорація кишкової стінки з наступним перитонітом і летальним виходом у результаті проникнення в кишечник сальмонел, що виділилися з жовчю у лімфоїдний апарат кишкової стінки. На повторне проникнення мікробів лімфоїдний апарат реагує бурхливою запальною реакцією – гиперергічним запаленням з некрозом і кровотечею, якщо некроз великий і глибокий - перфорацією кишкової стінки. **Фаза реконвалісценції** (вихідна) – 4 тиждень захворювання.

Постінфекційний імунітет після перенесених тифо-паратифозних захворювань триває до 10 років, пізніше можливі реінфекції

Мікробіологічна діагностика тифо-паратифозних захворювань.

Методи діагностики:

Бактеріологічний: Матеріал для дослідження: кров, сироватка крові, фекалії, сеча, жовч, у залежності від тижня захворювання. Виділення культури з крові – гемокультури, найбільш ранній і достовірний метод діагностики, можливі також копрокультура, уринокультура, і навіть, мієлокультура

Серологічний:

а) із метою серологічної ідентифікації виділених культур сальмонел;

б) серологічна діагностика захворювання: РА Відаля, РНГА.

Етіотропна терапія: Детальне вивчення патогенезу захворювання, ранніх методів діагностики, ефективної етіотропної терапії (**фторхінолони** (ципрофлоксацин) та **цефалоспорини III покоління** (цефтріаксон), іноді додають **азитроміцин**) в сполученні з дієтотерапією забезпечили 100% видужання хворих (раніше летальність досягала 25%).

Профілактика тифо-паратифозних захворювань:

а) специфічна, шляхом вакцинації моновакциною, дівакциною, тривакциною-асоційованою вакциною (O-, Vi-антигени, черевнотифозні і паратифозні ТАВТе).

б) Загальносанітарна: госпіталізація хворих, санітарний нагляд за харчуванням, водопостачанням, санітарним станом території, санітарно-просвітна і виховна робота.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання: «*Escherichia coli* є комменсальною бактерією кишечника людини, проте деякі штами (EHEC O157:H7, ETEC) спричиняють тяжкі захворювання. Як розуміння факторів вірулентності (токсини, адгезини, системи секреції типу III) дозволяє розрізнити патогенні та непатогенні штами та прогнозувати тяжкість захворювання?»

Клінічне питання: «У лабораторії аптечного закладу отримано замовлення на антибактеріальні препарати для лікування пацієнтів із підтвердженим шигельозом (*Shigella spp.*). Як розуміння патогенезу інфекції (інвазія в епітелій товстої кишки, токсичне пошкодження, формування виразок) впливає на вибір лікарської форми, дозування, контроль

за антибіотикорезистентністю та заходи профілактики крос-інфекції серед контактного персоналу?»

Питання для роздумів: «Безконтрольне призначення антибіотиків не лише при кишкових інфекціях, але й при інших захворюваннях, призводить до розвитку мультирезистентних штамів ентеробактерій. Як фармацевт повинен розуміти проблему вибіркового тиску при призначенні антибіотиків та як його раціональне використання сприяє запобіганню глобальної антибіотикорезистентності?»

Епідеміологічне питання: «Спалахи харчових отруєнь, спричинені сальмонелами, часто мають спільне джерело контамінації (наприклад, партія яєць або курячого м'яса). Як дотримання санітарно-гігієнічних норм у медичних закладах, здійснення епідеміологічного нагляду та проведення епідеміологічних розслідувань спалахів допомагають виявити та припинити такі спалахи?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Дайте визначення родини *Enterobacteriaceae*, основних ознак їхньої класифікації та
2. охарактеризуйте їх медичного значення.
3. Опишіть морфологію та культуральні властивості *Escherichia coli*.
4. Охарактеризуйте структуру антигенів *E. coli*: О-антигени (LPS), К-антигени (капсула), Н-антигени (джгутики).
5. Назвіть основні патотипи *E. coli* та їхніх факторів вірулентності (ЕPEC, ETEC, EHEC, EIEC, EAEC).
6. Опишіть ентеротоксичні *E. coli* (ETEC): механізм дії ентеротоксинів на аденілатциклазу, патогенез діареї.
7. Охарактеризуйте шига-токсичні *E. coli* (STEC) та розвиток гемолітично-уремічного синдрому.
8. Дайте визначення ентероінвазивних *E. coli* (EIEC) та механізмів їхнього проникнення в епітелій товстої кишки.
9. Назвіть основні клінічні форми інфекцій, спричинених *E. coli* (кишкові інфекції, уrogenітальні, госпітальні, менінгіти).
10. Опишіть морфологію та культуральні властивості *Shigella*.
11. Охарактеризуйте основні види шигел (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*) та їхніх факторів вірулентності.
12. Дайте визначення Шига-токсину та його механізму дії.
13. Опишіть патогенез шигельозу: інвазія в епітелій товстої кишки, утворення виразок, некроз.
14. Опишіть морфологію та культуральні властивості *Salmonella*.
15. Дайте визначення *Salmonella typhi* та патогенезу черевного тифу.
16. Назвіть основні клінічні форми черевного тифу: повільний початок, лихоманка «сходінками», висип на тулубі.
17. Опишіть нетифозні сальмонели та розвиток гастроентеритів (гострий початок, блювання, діарея, системні прояви).
18. Охарактеризуйте шляхи передачі сальмонел (контаміновані продукти харчування, домашні тварини).
19. Опишіть принципи лабораторної діагностики ентеробактеріальних інфекцій (посіви на селективні середовища, біохімічна ідентифікація, молекулярно-генетичні методи).
20. Назвіть основні групи антибіотиків, що використовуються для лікування ентеробактеріальних інфекцій.

Список джерел до теми:

Основні:

5. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
6. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелсон Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
7. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
8. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

4. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сіласва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
5. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
6. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ «РИКЕТСІЇ, ХЛАМІДІЇ ТА МІКОПЛАЗМИ»

Актуальність теми: Рикетсії, хламідії та мікоплазми – це атипові бактерії, які займають проміжне положення між класичними бактеріями і вірусами. Вони мають унікальні біологічні властивості: облігатний внутрішньоклітинний паразитизм (рикетсії, хламідії), відсутність клітинної стінки (мікоплазми), особливості метаболізму та розмноження. Це визначає їхню специфічну чутливість до антибактеріальних препаратів і складність лабораторної діагностики.

У фармацевтичній практиці ці мікроорганізми важливі як причини системних інфекцій – атипових пневмоній, уrogenітальних інфекцій, генералізованих рикетсіозів, що впливають на загальний стан пацієнтів та потребують підбору ефективної терапії. Хронічні внутрішньоклітинні інфекції часто мають стерту клінічну картину, тривалий перебіг та ускладнюють досягнення терапевтичних концентрацій антибіотиків.

Сучасна проблема антибіотикорезистентності особливо актуальна для внутрішньоклітинних патогенів, оскільки їхня локалізація у клітинах господаря обмежує ефективність багатьох препаратів. Тому знання фармакології, механізмів дії та спектра чутливості антибактеріальних засобів, лабораторної діагностики та особливостей терапії рикетсіозів, хламідіозів і мікоплазмозів є важливою складовою базової підготовки майбутніх фармацевтів.

Мета:

Навчальна мета:

- Ознайомити здобувачів з морфологією, ультраструктурою, фізіологічними та генетичними особливостями рикетсій, хламідій і мікоплазм як облігатних внутрішньоклітинних паразитів та найменших безклітинностінкових бактерій.

- Розкрити цикли розвитку рикетсій та хламідій у клітинах-мішенях, механізми їхнього паразитизму, роль у формуванні хронічних форм інфекцій та тісної асоціації з господарем.

- Пояснити патогенез основних захворювань, спричинених цими мікроорганізмами (рикетсіози, атипові пневмонії, уrogenітальні хламідійні інфекції, мікоплазмозні інфекції дихальних шляхів), роль системної запальної відповіді в розвитку клінічних проявів.

- Сформувані знання про принципи лабораторної діагностики (серологічні методи, ПЛР, культивування в культурах клітин), особливості антибіотикочутливості (резистентність мікоплазм до β -лактамів), раціональну етіотропну терапію та сучасні протівірусні стратегії.

Виховна мета:

- Виховувати критичне ставлення до емпіричної антибіотикотерапії без урахування можливих внутрішньоклітинних патогенів, розуміння необхідності мікробіологічного підтвердження діагнозу.

- Розвинути навички профілактики уrogenітальних хламідійних інфекцій та консультування пацієнтів щодо основ безпеки статевих контактів.

Основні поняття (перелік питань):

Облігатні внутрішньоклітинні паразити – бактерії, що можуть розмножуватися лише всередині еукаріотичних клітин

Rickettsiae – дрібні (0.25 мкм) грам-негативні внутрішньоклітинні бактерії

Морфологія: поліморфні коки або палички, розмножуються бінарним поділом у цитоплазмі клітини-господаря

Особливості метаболізму: проникна цитоплазматична мембрана, не здатні синтезувати АТФ, "викрадають" АТФ з клітини-господаря, можуть синтезувати ДНК, РНК та білки

Передача: через членистоногих переносників (кліщі, воші, блохи)

Захворювання: висипний тиф (*R. prowazekii*), плямиста лихоманка Скелястих гір (*R. rickettsii*), Q-лихоманка (*Coxiella burnetii*)

Мішень: ендотелій судин, викликає васкуліт, висип, коагулопатію

Chlamydiae – облигатні внутрішньоклітинні бактерії з унікальним циклом розвитку

Цикл розвитку: чергування двох форм

Елементарне тільце (ЕВ) – мала (0.2-0.4 мкм), метаболічно неактивна, інфекційна форма з щільною клітинною стінкою, адаптована для позаклітинного виживання

Ретикулярне тільце (RB) – велика (0.6-1.0 мкм), метаболічно активна, неінфекційна форма, що реплікується всередині вакуолі

Патогенез: ЕВ фагоцитуються, трансформуються в RB, множиться у вакуолі, знову перетворюється на ЕВ, які вивільнюються при лізисі клітини

Види:

Chlamydia trachomatis – збудник трахоми, урогенітальних інфекцій, венеричної лімфогранульоми

Chlamydophila pneumoniae – респіраторні інфекції

Chlamydophila psittaci – орнітоз (пситтакоз)

Мішень: слизові оболонки

Особливості: відсутність флавопротеїнів та цитохромів, не синтезують АТФ

Mycoplasma – найдрібніші самореплікуючі бактерії (0.15-0.3 мкм), не мають клітинної стінки

Морфологія: поліморфні (сферичні, філаментозні форми) через відсутність ригідної клітинної стінки

Метаболізм: ферментують глюкозу або гідролізують аргінін, вимагають стероли для мембрани

Культивування: складне, на збагачених середовищах утворюють колонії з «яєчною» (fried egg colonies)

Mycoplasma pneumoniae – атипова пневмонія, адгезія до епітелію дихальних шляхів через P1-адгезин

Mycoplasma genitalium – урогенітальні інфекції

Резистентність: стійкі до β-лактамних антибіотиків через відсутність клітинної стінки

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

РИКЕТСІЇ

Згідно сучасної класифікації, сімейство *Rickettsiaceae* включає різноманітну групу грамнегативних мікроорганізмів, яких об'єднують такі загальні особливості, як внутрішньоклітинний паразитизм і використання членистоногих як переносників.

Це визначення виключає деякі організми, які традиційно розглядаються як члени сімейства *Rickettsiaceae*. Наприклад, *Rochalimae quintana*, збудник траншейної лихоманки, переноситься вошами, і є клітинно-асоційованою бактерією, яка може рости в безклітинному середовищі. Інше виключення – *Coxiella burnetii*, облигатний внутрішньоклітинний мікроорганізм, який можна виділити від членистоногих, але не вимагає членистоногого для самовідтворення в природних умовах.

Морфологія і фізіологія рикетсій. Вони живуть і розмножуються тільки в клітинах (цитоплазмі і ядрі) тканин тварин, людини і переносників. Рикетсії поліморфні, не утворюють

спор і капсул, нерухомі, добре забарвлюються за Романовським – Гімзою. Облігатний паразитизм рикетсій пов'язаний з їхньою нездатністю самостійно синтезувати НАД.

Культивування рикетсій. Їх культивують в порожнині жовткового мішка **курячих ембріонів** за Коксом (1938 р.). Для отримання великої кількості рикетсій інтраназально заражають білих мишей, в легенях яких накопичується необхідна кількість рикетсій.

Рикетсії вирощують також за методом Вейгля і Мосинга. Платтяних вошей заражають суспензією рикетсій шляхом введення у пряму кишку через анальний отвір за допомогою спеціальних капілярів. А. В. Пшенічнов і Б. І. Райхер розробили метод культивування рикетсій на личинках вошей, яких годують через мембрану шкіри трупа дефібрірованою кров'ю.

Збудник висипного тифу

Морфологія. Рикетсії Провачека (*Rickettsia prowazekii*) – мікроорганізми, опис яких дано вище.

Культивування. Рикетсії розмножуються в клітинах ендотелію судин і слизових оболонках.

Токсинутворення. Рикетсії містять в своєму складі токсичну речовину, яка не може бути відокремлена від мікроорганізмів. Рикетсіозний токсин є термолабільним білком, який руйнується при 66°C.

Антигенна структура. Рикетсії містять два антигени - термолабільний, специфічний для рикетсій Провачека, і термостабільний, загальний для рикетсій Провачека і щурячого висипного тифу. Розчинні антигени рикетсій схожі з антигенами деяких бактерій. В 1916 р. Е. Вейль і А. Фелікс виділили з сечі хворих висипним тифом *Proteus* OX19, який володіє здатністю аглютинуватися у присутності сироватки хворих висипним тифом і реконвалесцентів. Як було виявлено, протей має загальний з рикетсіями полісахаридний гаптен (О-антиген). Для диференціальної діагностики рикетсіозів використовують і інші штами протей (OX2, OXK, OXL)

Резистентність. У висушених і непошкоджених вошах рикетсії зберігаються до 30 діб, а в сухих фекаліях вошей – до 6 діб. Від дії температури рикетсії гинуть від 1 до 15 хв. Всі дезінфікуючі речовини (0,5 % розчин фенолу, 0,25 % розчин формаліну і ін.) вбивають рикетсії протягом 1-2 годин.

Патогенез захворювання у людини.

Джерело інфекції - хвора людина, переносник - платтяна воша. Наславшись крові висипнотифозного хворого, платтяна воша на 3 - 10, частіше на 4 - 5 добу стає заразною. Рикетсії розвиваються при температурі 30°C в клітинах епітелію слизової оболонки кишечника вошей; в результаті накопичення рикетсій клітини руйнуються і збудники разом з випорожненнями попадають на шкіру, плаття і т.п. Зараження висипним тифом відбувається не через укуси вошей, а при втиранні рикетсій, які виділяються при дефекації або роздавлюванні вошей і проникають через подряпини шкіри і слизових оболонки. Зараження висипним тифом також відбуватися через дихальний тракт. В цьому випадку *Rickettsia prowazekii* поступає в організм людини з пилом, що містить висохлі фекалії вошей.

Висипний тиф відноситься до **кров'яних інфекцій**. Збудник хвороби в період лихоманки знаходиться в крові, в лейкоцитах, ендотелії судин, шкірі, мозку і інших органах.

Інфільтрація і інтенсивна проліферація клітин ендотелію приводять до тромбозу. Множинний тромбоз кінцевих розгалужень артеріальної системи приводить до порушення живлення тканини, загибелі клітин, особливо центральної нервової системи. На 1 см² поверхні мозку налічуються декілька тисяч гранулем.

Імунітет. Після перенесеної хвороби формується **міцний імунітет**.

Останніми роками кількість повторних інфекцій зросла і досягла приблизно 50 відсотків від загальної кількості випадків захворювання. Повторні випадки висипного тифу представляють собою рецидиви першого захворювання. (В США такі форми відомі як хвороба

Брілля-Цинсера). Рецидиви висипного тифу настають після різних несприятливих подій (інфекційні або інші захворювання, хірургічне втручання, переохолодження, психічні і фізичні травми, перевтома, голод і ін.) на організм, який протягом довгого часу був носієм рикетсій у стані персистенції.

Лабораторна діагностика. В основу лабораторної діагностики покладений серологічний метод досліджень: 1) реакція аглютинації з рикетсіями Провачека (реакція Вейля-Фелікса з протеєм ОХ-19 останнім часом втратила практичне значення унаслідок її малої специфічності); 2) реакція зв'язування комплементу; 3) реакція непрямой гемаглютинації, 4) ІФА; 5) ПЛІР.

Використовуються також реакція Нобеля (прискорена реакція аглютинації), кров'яно-краплинна проба по Мінкевічу, біопроба (зараження морських свинок). Алергічна шкірна проба з антигеном з *Rickettsia prowazekii* використовується для виявлення імунітету до висипного тифу серед населення.

Необхідно мати на увазі, що у хворих, лікованих антибіотиками, реакція аглютинації може бути в низькому титрі і без подальшого його наростання.

Лікування. Лікування епідемічного тифу (висипного тифу) базується на антибіотикотерапії, головними препаратами є доксициклін, тетрациклін, хлорамфенікол (левоміцетин), а також пеніцилін чи цефтріаксон при ускладненнях, з обов'язковим дотриманням постільного режиму, дієти та догляду.

Профілактика. Включає: 1) ранню діагностику, ізоляцію і госпіталізацію хворих; 2) санітарну обробку у вогнищі (дезинсекція); 3) облік і спостереження за контактуючими з хворим; систематичне проведення заходів по ліквідації вошивості серед населення і підвищення його санітарної культури; 4) введення хімічної проти висипнотифозної вакцини, що містить очищений антиген із рикетсій Провачека, у дозі 0,5 мл одноразово. Екстрена хіміопротифілактика доцільна у вогнищах інфекції у перші 10 діб. Застосовують доксициклін по 0,1 г 1 раз на добу.

Збудник щурячого риккетсіоза.

Рикетсії щурячого тифу менш поліморфні, ніж рикетсії Провачека. Розміри їх 0,35 - 1,3 мкм. Їх легко культивувати в щурячому ембріоні, вони тривало зберігаються в зовнішньому середовищі, особливо у висушеному стані.

Основним джерелом збудника в природі є криси і миші, люди заражаються ендемічним щурячим тифом від гризунів. Збудник проникає через слизові оболонки очей, носа, рота, пошкоджені шкірні покриви, а також разом з харчовими продуктами, інфікованими сечею хворих гризунів, через дихальні шляхи і контактною шляхом (втирання фекальних мас заражених блох і вошей при розчісуванні шкіри). Захворюваність щурячим висипним тифом серед людей звичайно носить ендемічний і спорадичний характер. В деяких випадках залежно від епізоотичного стану можуть виникати місцеві спалахи. Хвороба характеризується сезонністю, щонайбільша кількість захворювань доводиться на серпень - листопад (період збільшення кількості і активності гризунів).

Захворювання у людини багато в чому схоже з епідемічним висипним тифом. Хвороба характеризується лихоманкою, появою висипу на лиці, грудях, животі, спині, долонях, підшовах, висип спочатку має розеольозний, а пізніше папульозний характер; рідко буває петехіальним.

Після хвороби розвивається порівняно стійкий імунітет, перехресний з імунітетом при епідемічному висипному тифі.

Для диференціації з епідемічним висипним тифом паралельно ставлять реакцію аглютинації з відповідними антигенами. Лікування хворих ендемічним щурячим тифом проводять тетрацикліном, левоміцетином.

Боротьба з цим рикетсіозом полягає в систематичному знищенні крис і мишей, попередженні проникнення гризунів в порти з суден, що прибувають, захисті харчових

продуктів від крис, знищенні щурячих блох, вошей і кліщів. В деяких випадках роблять щеплення людям, що живуть в ендемічних районах.

ГРУПА КЛІЩОВИХ ПЛЯМИСТИХ ЛИХОМАНОК

Збудник марсельної лихоманки.

Рикетсії мають паличкоподібну форму. Вони поліморфні. Довжина їх 1 – 1,75 мкм і ширина 0,3-0,4 мкм. Рикетсії добре культивуються на курячих ембріонах.

Характеризується ендемічністю і сезонністю (літній період). Передається при укусі кліщів *Rhipicephalus sanguineus*, в організмі яких збудник зберігається в різних фазах їхнього розвитку. Зараження можливе через кон'юнктиву очей шляхом втирання рикетсій в слизові оболонки.

Хвороба супроводжується висипом, який спочатку має розеолезний характер, далі стає макуло-папулезним, іноді з повторними петехіями. В більшості випадків марсельська лихоманка протікає доброякісно, без рецидивів.

Лабораторну діагностику і лікування проводять як і при висипному тифі.

Збудник везикульозного або осповидного рикетсіозу.

Збудник - *Rickettsia akari*, переносник - *Allodermamyssus sanguineus*. Інкубаційний період 10 - 12 днів. Характеризується лихоманкою; на 3 - 4-й день з'являється рясний везикульозно-папулезний висип, який нагадує висипання при вітряній віспі.

Рикетсії виявляють в крові хворих в період лихоманки.

Попередження везикульозного рикетсіозу проводиться так само, як і щурячого висипного тифу (винищування гризунів, застосування інсектицидних засобів для знищення кліщів).

Лабораторну діагностику і лікування проводять як і при висипному тифі.

ГРУПА ЛИХОМАНКИ ЦУЦУГАМУШІ

Збудник – *Rickettsia tsutsugamushi* - представляє собою дрібні поліморфні нерухомі бактерії, схожі з іншими рикетсіями кліщової групи; паразитує внутрішньоклітинно; 0,3 – 0,5 мкм завширшки і 0,8 – 2 мкм в довжину. В мазках-відбитках, забарвлених за Романовським - Гімзою, мають пурпурне забарвлення і розташовуються в цитоплазмі мононуклеарних клітин; грамнегативні. В електронному мікроскопі виразно видно поверхнева оболонка і розсіяні щільні гранули в цитоплазмі.

Рикетсії цуцугамуші розмножуються в культурах тканин клітин ссавців, в курячих ембріонах, утворюють токсин, введення якого білим мишам викликає загибель їх через декілька годин.

Переносниками є кліщі – *Trombicula akamushi*, *Trombicula schueffneri* в личинковій стадії, у яких спостерігається трансваріальна передача рикетсій. Людина заражається в результаті нападу заражених личинок кліщів. Захворювання протікає з лихоманкою тривалістю 2 – 3 тижні; з'являється макулезний або макуло-папулезний висип: на місці проникнення збудника утворюється невелика язва, покрита темною кіркою (струп); розвивається регіональний аденіт. У важких випадках вражається серцево-судинна і центральна нервова системи, часто можуть бути ускладнення (пневмонія).

Лабораторна діагностика: реакція аглютинації з протеєм ОХ-К, яка досить часто стає позитивною до кінця 2-го тижня хвороби унаслідок накопичення аглютининів в крові хворих людей. В період гарячкового стану кров'ю хворих заражають білих мишей; за наявності рикетсій в крові хворих людей більшість заражених тварин гине протягом 2 тижнів.

Лікування проводять антибіотиками тетрациклінового ряду, завдяки яким летальність знизилася до нуля.

Профілактика побудована на заходах щодо винищування кліщів, а також захисту людини від їхнього нападу.

ГРУПА КУ-ЛИХОМАНКИ

Морфологія. Збудник хвороби (*Coxiella burnetii*) представляє собою дрібні (0,25 - 0,5 мкм) ланцетоподібні поліморфні; встановлені і форми, що фільтруються. Рикетсії Бернета нерухомі, грамнегативні, добре забарвлюються за Романовським – Гімзою, а також за Здродовським.

Культивування. Вирощують рикетсії Бернета за методом Коксу при 35°C в жовточному мішку курячого ембріона, в якому відбувається накопичення великої кількості збудника, який використовують для приготування як діагностикума, так і вакцинних препаратів. При першому пасажі ембріони гинуть на 9 - 12-у добу, при подальших пасажах - через 5 - 7 діб.

Ферментативними здібностями рикетсії Бернета не володіють. Наявність токсину у них не доведена, проте вони містять алергени і сенсibiliзують організм з утворенням васкулітів і гранульом.

Резистентність *Coxiella burnetii* тривало зберігаються в зовнішньому середовищі, пастеризація молока їх не вбиває, зберігаються в сирі, кефірі і інших молочних продуктах. Висушені рикетсії в ампулах під вакуумом в рефрижераторі зберігаються протягом декількох років; вони не гинуть в 1% розчині фенолу протягом 1 доби, в 0,5% розчині формаліну - 4 доби, стійкі до дії шлункового соку, ефіру, толуолу, хлороформу.

Патогенність для тварин. У вогнищах Ку-лихоманки збудник виявляють у корів, кіз, овець, собак, коней, ослів, мулів, піщанок, птахів, кліщів. Хвороба характеризується природною осередковістю і є зооозною. Тварини виділяють збудник з молоком, сечею, плацентою, навколоплідною рідиною і випорожненнями.

Патогенез захворювання у людини. Зараження відбувається при укусах іксодових кліщів; вони виділяють з фекаліями величезну кількість збудників, які можуть поступати в організм разом з їжею, водою і повітряно-пиловим шляхом. Вони легко проникають через слизові оболонки, дихальні шляхи і пошкоджену шкіру. Встановлений зв'язок захворювань з роботою на бойнях, в м'ясній промисловості, на молочних фермах. Люди заражаються при обробці шерсті, під час перебування поблизу скотних дворів і молочних ферм, при вживанні сирого молока і молочних продуктів від хворих тварин. Захворювання частіше реєструється в квітні - травні. Хвора людина може виділяти збудник з мокротою, яка повинна знешкоджуватися.

Ку-лихоманка характеризується поліморфізмом клінічних проявів. Розрізняють три форми хвороби: пневмонічну, гарячкову, або грипозну, і менингоенцефалітичну; кожна з них відрізняється рядом особливостей. Хвороба розвивається раптово, після інкубаційного періоду в 7 - 28 діб. Починається вона гостро, з бурхливого підйому температури тіла до 39 – 40°C і супроводжується ознобом, сильним головним болем, міалгіями, слабкістю і безсонням. Летальних результатів, як правило, не буває або вони спостерігаються досить рідко.

Імунітет. У людей утворюється міцний і тривалий постінфекційний імунітет. У тварин хвороба протікає хронічно (декілька місяців), що свідчить про слабке вироблення імунітету в період захворювання.

Лабораторна діагностика. Полягає в наступному:

- 1) реакція аглютинації із специфічним антигеном, приготованим з культур рикетсій, стає позитивною з 2-го тижня хвороби; максимальні титри з'являються на 3 – 5-му тижні;
- 2) реакція зв'язування комплементу із специфічним антигеном рикетсій Бернета (більш чутлива і специфічна);
- 3) постановка алергічної проби, яка є строго специфічною;
- 4) щеплення досліджуваного матеріалу морським свинкам підшкірно або в яєчко;
- 5) внутрішньочеревне зараження морських свинок введенням 3 - 5 мл крові хворого, взятої в період лихоманки, з подальшим зараженням курячих ембріонів емульсією з селезінки

від пасажної морської свинки. Таким же чином проводиться виділення рикетсій від кліщів і тварин.

Лікування. Застосовуються антибіотики - тетрациклін, левоміцетин.

Профілактика. Зводиться до проведення систематичної дезінфекції приміщень для крупної і дрібної рогатої худоби, особливо в період отелення. Молоко від заражених тварин кип'ятять, оскільки при пастеризації молока рикетсії Бернета не знешкоджуються. Хворих людей госпіталізують, виділення обеззаражують.

В місцях з високою захворюваністю проводять імунізацію живою вакциною з рикетсій Бернета.

ГРУПА ПАРОКСИЗМАЛЬНИХ РИКЕТСІОЗІВ

1. **Волинська, або траншейна, лихоманка.** Збудник – *Rochalimae quintana* – позаклітинний паразит кишечника вошей. Резервуар інфекції - хвора людина. Переносник – платтяна воша. Волинська лихоманка - епідемічне захворювання, зв'язане із вошивістю населення. Захворювання протікає доброякісно, без висипу, з болями в кишечнику і кістках і рецидивуючою лихоманкою. Лабораторна діагностика не розроблена.

Волинська лихоманка наголошувалася у вигляді значних спалахів в першу світову війну, а також в період другої світової війни на різних фронтах Європи.

2. **Кліщовий пароксизмальний рикетсіоз.** Збудник – *Rochalimae quintana*. Захворювання описано в 1945 - 1947 рр. Н. Н. Сиротініним і співавт. Переносниками є іксодові кліщі – *Ixodes ricinus*, джерелом збудника є кліщі і гризуни (полівки). Хвороба представляє собою спорадичне доброякісне захворювання з пароксизмальною лихоманкою без первинного афекту і висипу; спостерігалася в деяких місцевостях України.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХЛАМІДІЙ

Хламідії – дрібні грамнегативні бактерії, які є облигатними внутрішньоклітинними паразитами, подібно вірусам, але відрізняються від них тим, що мають в своєму складі і РНК і ДНК, рибосоми, клітинну стінку і розмножуються бінарним поділом. Проте, вони відрізняються від більшості типових бактерій тим, що вони не мають пептидоглікану в клітинній стінці і не можуть утворювати власну АТФ. Вони вимагають використання АТФ господаря – отже, є енергетичними паразитами. Рід *Chlamydia* - єдиний в сімействі *Chlamydiaceae* і порядку *Chlamydiales*.

Морфологія. Хламідії – дрібні нерухомі бактерії, розмірами 300-350 нм, які погано забарвлюються за Грамом. Проте, вони добре виявляються в препаратах, забарвлених за Романовським-Гімзою або іншими методами у двох морфологічних формах: позаклітинній, інфекційній, метаболічно інертній, відомій як елементарне тільце, а, як тільки мікроорганізм інфікує клітку господаря, він збільшується у розмірі до 800-1000 нм, і ця неінфекційна але метаболічно активна частинка відома як ретикулярне тільце.

Існують три види, затверджених міжнародним комітетом: *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci* і *C. pneumoniae*. *C. trachomatis* може бути розділена на 13 сероварів: класична трахома викликається сероварами А, - С, тоді як кон'юнктивіт з включеннями і генітальні інфекції - сероварами D-K. Венеричну гранулему викликають, принаймні, три серовара (L1, L2, L3). *C. psittaci* і *C. pneumoniae* серологічно однорідні.

У хламідій є чотири білки зовнішньої мембрани, головний з яких має видоспецифічні епітопи. У хламідій є також білок (heat shock protein), антитіла до якого перехресно реагують з подібними білками інших мікроорганізмів, що робить важкою інтерпретацію серологічної відповіді при хламідійних інфекціях.

Культивування. В 1957 *C. trachomatis* була виділена шляхом культивування в жовтковому мішку курячого ембріона. Хоча цей метод тепер не використовується широко для виділення хламідій, він застосовується для виробництва антигену, особливо для реакції

імунофлюоресценції. Виділення в культурі клітин було успішне проведено в 1965 р. Реакція імунофлюоресценції з відповідними антисироватками дозволяє виявити родо- або видо-специфічні антигени.

Імунітет і патогенез.

При інфекціях у людини хламідії володіють здатністю до десквамації клітин епітелію, а також макрофагів легенів і шлунково-кишкового тракту.

Продукція антитіл йде в звичайній послідовності, спочатку IgM, потім – IgG. Утворюється сироватковий IgA, в слизі виявляється секреторний IgA (s-IgA). Чим вище рівень s-IgA, тим менш успішне виділення хламідій із статевого тракту.

Значення секреторних антитіл (або швидше їхня недостатність) добре видно у новонароджених, які мають материнські IgG. У частини дітей, інфікованих в родових шляхах *C. trachomatis*, розвивається кон'юнктивіт, не дивлячись на материнські IgG. Якщо інфекція не лікується відповідним чином, у них розвивається пневмонія у віці 4-12 тижнів, коли рівень материнських антитіл знижується, і новонароджені починають утворювати власні IgM і IgG. Присутність IgM антитіл або підвищення титрів IgG є ознакою хламідійної інфекції дихального тракту новонароджених.

Клітинна відповідь. Антитіла - не єдиний чинник, який потрібно розглядати при повторній інфекції. Клітинно-опосередкований імунітет також грає роль, який може бути але може і не бути корисним для організму господаря.

ТАБЛИЦЯ 1. ХЛАМІДІЙНІ ІНФЕКЦІЇ У ЛЮДИНИ

Вид	Характеристика	Серотип	Захворювання	Наслідки
<i>Chlamydia trachomatis</i>	утворює компактні включення, змішані з глікогеновим матриксом, чутливий до сульфаніламідів, природний патоген людини, залишає клітинну-хазяїна із рубцем	A, B, Ba, C	Трахома	Рубцювання кон'юктиви, трихіаз, сліпота
		D-K	Кон'юнктивіт з включеннями, офтальмія новонароджених, неонатальна пневмонія	
			Ч: неспецифічний уретрит, проктит, епідидиміт	Стриктура сечівника
			Ж: цервіцит, уретрит, ендометрит, сальпінгіт, загальне запалення органів малого таза, перигепатит.	Безпліддя внаслідок непрохідності маткових труб, позаматкова вагітність
		викидень, передчасні пологи		
L1, L2, L3	Венеричний лімфогранульоматоз	Рубці, лімфадема, стриктура прямої кишки		

<i>Chlamydia psittaci</i>	утворює дифузні вакуолізовані включення без глікогену, стійкий до сульфаніламідів, природний патоген птахів, залишає клітину хазяїна шляхом лізису	багато	Пситакоз, орнітоз	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	виключно людський патоген, утворює включення без глікогенового матриксу, стійкий до сульфаніламідів	тільки один	Фарингіт, бронхіт, пневмонія	

Трахома – важка форма хронічного кон'юнктивіту, що приводить до рубцювання і деформації вік, васкуляризації і помутніння рогівки, які можуть приводити до сліпоти. Хвороба поширена повсюдно, і більше 500 мільйонів людей інфіковано.

Реєструється п'ять відібраних ключових ознак, ілюструючих прогресування захворювання:

1. Середнє трахоматозне запалення з фолікулярним кон'юнктивітом.
2. Інтенсивне запалення з дифузним потовщенням кон'юнктиви
3. Рубцювання кон'юнктиви
4. Трихіаз (неправильне зростання вій)
5. Помутніння рогівки.

Захворювання розповсюджується мухами, що попадають, в око, а також руками від одного хворого до іншого. Діти також виділяють мікроорганізми через дихальний і шлунково-кишковий тракт, забезпечуючи таким чином ще один спосіб розповсюдження.

Кон'юнктивіт з включеннями дорослих (паратрахома) викликається сероварами D-K. Він найбільш поширений серед сексуально активних молодих людей і розповсюджується з геніталій в очі.

Хламідійна офтальмія новонароджених (бленорея з включеннями) розвивається у новонароджених на 5-21 день життя. Захворювання виявляється припухлістю вік, гіперемією і гнійною інфільтрацією кон'юнктиви. У частини нелікованих дітей розвивається пневмонія. Джерело інфекції - інфікований статевий тракт матері, і дитина заражається під час проходження через родові шляхи.

Генітальна інфекція.

Чоловіки.

C. trachomatis сероварів D-K - найчастіша причина негонококового уретриту у чоловіків, складаючи принаймні 30 % випадків.

У хворих звичайно є гнійно-слизові виділення різної інтенсивності, і, хоча стан звичайно локалізується, у деяких захворювання може прогресувати до епідидиміту, особливо у хворих після 35 років. Представники цієї групи хламідій були також виділені з прямої кишки чоловіків-гомосексуалістів і асоціюються з деякими випадками проктиту. Для хламідійного проктиту характерний ректальний біль, кровотеча з прямої кишки, слизово-гнійні виділення і діарея.

Венерична лімфогранулема (паховий лімфогранулематоз).

C. trachomatis сероваров L1-L3 може викликати венеричну лімфогранулему у чоловіків і жінок. Захворювання виявляється в тропіках і субтропіках, хоча окремі випадки завозяться і в інші райони. Хвороба починається з появи в області статевих органів язви, супроводжуваної лімфаденопатією регіональних лімфатичних вузлів. У хворих спостерігаються бубони (збільшені і хворобливі лімфатичні вузли), якщо інфекція персистує, вона може розповсюджуватися на шлунково-кишковий і сечостатевої тракти, викликаючи звуження, і, в деяких випадках, слоновість статевого члена і мошонки.

У жінок *C. trachomatis* D-K може викликати слизово-гнійний цервіцит і уретрит. Ці ж серовари асоціюються з частиною випадків вагиніту. За відсутності лікування такі жінки складають групу ризику не тільки для своїх статевих партнерів і для потомства. Поразка труб при таких інфекціях може приводити до позаматкової вагітності і безплідності. За сальпінгітом можуть розвиватися периапендицит і перигепатит.

Респіраторні інфекції.

Chlamydia pneumoniae

Серологічні дослідження показали, що у госпіталізованих пацієнтів *C. pneumoniae* була третьою причиною пневмонії, після *Streptococcus pneumoniae* і *Haemophilus influenzae*. Інфекція починається з запалення зівя, прогресуючого через 2-3 тижнів в пневмонію. Одуjuanня проходить поволі, з кашлем, що зберігається, протягом 1-2 місяців, але прискорене при адекватній антибіотикотерапії, тому що у лікованих пеніциліном або ампіциліном розвивалася повторна пневмонія через 3 тижні – 3 місяця. *C. pneumoniae* має виключно людину в якості господаря, на відміну від *C. psittaci*. Вона розповсюджується між людьми повітряно-краплинним шляхом.

Chlamydia psittaci

Орнітоз у людини викликається пташиними штамми *C. psittaci*. Інкубаційний період приблизно 10 діб. Хвороба може проявлятися від «грипоподібного» синдрому із загальним нездужанням, лихоманкою, втратою апетиту, ознобами, запаленням горла, головним болем і фотофобією до важкого захворювання з тифозним статусом, маренням і пневмонією, при якій спостерігаються численні чітко відмежовані області ущільнення. Хоча легенева форма хвороби клінічно виразна, мікроорганізм попадає в легені гематогенним шляхом, і можуть бути менінгоенцефаліт, артрит, перикардит або міокардит, а також status typhosus із збільшенням печінки і селезінки і навіть висипаннями, які схожі на висип при черевному тифі. Овечий штам *C. psittaci* викликає респіраторну інфекцію у пастухів.

Лабораторна діагностика.

Культивування. Хламідії можна виділити в курячих ембріонах або культурах клітин. Присутність мікроорганізму виявляють шляхом фарбування включень або елементарних тельць. Фарбування мазків за Романовським-Гімзою або флюоресцентними антитілами дозволяє виявляти елементарні тельця, а ІФА – хламідійні антигени. Використовують також ПЛР. Серодіагностика використовується при респіраторних інфекціях.

Лікування. При лікуванні хламідійних інфекцій антибіотиками вибору є тетрациклін еритроміцин, азітроміцин та інші.

Профілактика. До справжнього часу вакцинація не була успішною.

МІКОПЛАЗМИ

Мікоплазми – найдрібніші прокаріотичні мікроорганізми, виявлені у людини, тварин, рослин, комах, ґрунті і стічних водах, які здатні розмножуватися в безклітинних поживних середовищах. Здатні проходити через грубі антибактеріальні фільтри.

Сімейство *Mycoplasmataceae* підрозділено на два роди: рід *Mycoplasma*, який містить приблизно 90 видів, і рід *Ureaplasma*, які розщеплюють сечовину і називаються уреаплазмами.

Уреаплазми, виділені від людини, належать до виду *Ureaplasma urealyticum*, який включає принаймні 14 сероварів.

Вони вимогливі до поживних середовищ, але мають повністю незалежну метаболічну активність. Вони містять і ДНК і РНК. Мікроорганізми мають цитоплазматичну мембрану, але не мають щільної клітинної стінки. Вони сприйнятливі до деяких антибіотиків типу тетрацикліну, але стійкі до інших, типу пеніциліну, які впливають на синтез клітинної стінки.

Культуральні властивості. Мікоплазми ростуть на рідких і щільних поживних середовищах, збагачених екстрактами дріжджів і високим змістом сироватки (20 % або більше). Сироватка забезпечує джерело холестерину і інших ліпідів, які є необхідними живильними речовинами для більшості мікоплазм. Пеніцилін і інші інгібітори звичайно додаються до поживних середовищ для придушення супутньої бактерійної флори.

Утворюють колонії центр яких востає в агар, а периферія розповсюджується по поверхні, утворюючи так звану «яєчню».

Мікоплазми поширені повсюдно і часто забруднюють культури тканин.

Морфологія. Найдрібніші життєздатні клітини мають розміри приблизно 200 нм. Вони перетворюються в неправильної форми тільця, які розмножуються брунькуванням з утворенням дочірніх клітин. Відсутність щільної клітинної стінки пояснює їхній надзвичайний плеоморфізм.

Мікоплазми грамнегативні, але забарвлюються погано. Вони фарбуються добре за Романовським – Гімзою, найдрібніші форми не видно в звичайний мікроскоп. При електронній мікроскопії видно, що індивідуальні клітини обмежені тришаровою мембраною, яка оточує рибосоми і розсіяний зернистий ядерний матеріал.

Резистентність. Більшість штамів гине при температурі 45 – 55°C протягом 15 хв. Мікоплазми дуже чутливі до всіх дезінфікуючих речовин, до висушування, ультразвуку і інших фізичних дій, стійкі до пеніциліну, ампіциліну, метициліну, чутливі до еритроміцину і інших макролідів.

Класифікація. Різні види частково диференціюються за загальними біологічними властивостями, але точна ідентифікація проводиться серологічними методами. Зростання мікоплазм інгібується специфічними антитілами, і тести гальмування росту довели велику цінність при ідентифікації видів. Тест проводиться шляхом посіву мікоплазм на пластинчатий агар, відзначаючи, чи з'являються зони гальмування росту навкруги паперових дисків, змочених специфічною антисироваткою. Реакція імуофлюоресценції, при якій інтактні колонії обробляються специфічними антисироватками, має значення для швидкої діагностики.

Одинадцять видів з роду *Mycoplasma*, один з роду *Acholeplasma* (*A. laidlawii*) і один вид з роду *Ureaplasma* було виділено від людей, головним чином, з ротоглотки. Тільки три з них безумовно викликають захворювання, а саме *M. pneumoniae*, *M. hominis* і *U. urealyticum*.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae відрізняється від інших видів серологічними методами, а також такими характеристиками як β-гемоліз баранячих еритроцитів і здатність рости у присутності метиленової сині.

M. pneumoniae – найчастіша причина небактерійної пневмонії. Інфекція цією мікоплазмою може також викликати бронхіт або помірну респіраторну лихоманку.

Широко поширені безсимптомні інфекції. Часто спостерігаються сімейні спалахи, великі спалахи захворювання відбувалися у військових учбових центрах. Інкубаційний період – приблизно два тижні.

M. pneumoniae може бути виділена при посіві мокроти і мазків із зіва, але більш просто діагноз ставиться серологічними методами

Інші мікоплазми, патогенні для людини.

Мікоплазми в нормі є мешканцями статевого тракту чоловіків і жінок. Найбільш часто доводиться стикатися з видом *M. hominis*, яка є відповідальною за деякі випадки вагінальних виділень, уретриту, сальпінгиту і тазового сепсису. Вона – найчастіша причина післяпологового сепсису.

Мікроорганізм може поступати в кров матері під час пологів і локалізуватися в суглобах. Уреаплазми розглядаються як можлива причина негонококового уретриту у осіб обох статей. Інші види в нормі є нормальними комменсалами порожнини рота і носоглотки.

Профілактика. Зводиться до збереження на високому рівні загальної резистентності організму людей. В США отримана вакцина з вбитих мікоплазм для специфічної профілактики атипових пневмоній.

Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, тести, ситуаційні задачі і т.п.:

Питання для обговорення під час лекції:

Проблемне питання: «Хламідії та рикетсії є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, що суттєво ускладнює їхнє культивування та діагностику звичайними методами. Як ця біологічна особливість впливає на вибір методів лабораторної діагностики та чому серологічні та молекулярно-генетичні методи (ПЛР) стали переважними у клінічній практиці?»

Клінічне питання: «Молодий пацієнт скаржиться на слизисто-гнійні виділення з уретри та дискомфорт при сечовипусканні, проте при культивуванні на звичайних бактеріальних середовищах та мікроскопії мазка специфічних бактерій не виявляється. Як розуміння можливої хламідійної або мікоплазмової етіології спонукає лікаря направляти пацієнта на ПЛР-діагностику, та чому необхідне одночасне лікування обох статевих партнерів?»

Питання для роздумів: «Атипові пневмонії, спричинені *Mycoplasma pneumoniae*, характеризуються мінімальними аускультативними змінами при виразних радіологічних змінах, що призводить до затримки діагностики та емпіричного лікування β-лактамами антибіотиками. Як лікар повинен розуміти це явище «клініко-рентгенологічної диссоціації» та правильно інтерпретувати клінічні та лабораторні дані?»

Епідеміологічне питання: «Урогенітальні хламідійні інфекції часто мають бессимптомний або мало симптомний перебіг, особливо у жінок, що призводить до подальшого поширення інфекції в популяції. Які стратегії скринінгу (особливо у вагітних) та раннього лікування в молодіжних групах могли б зменшити поширеність та запобігти серйозним ускладненням (безплідність, позаматкова вагітність)?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Дайте визначення рикетсій та їхніх морфологічних особливостей.
2. Охарактеризуйте облігатний внутрішньоклітинний паразитизм рикетсій та особливості їхньої реплікації.
3. Назвіть основні роди рикетсій, що мають медичне значення (*Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*).
4. Опишіть *Rickettsia rickettsii* та плямисту лихоманку скелястих гір: шляхи передачі, клінічні прояви, летальність.
5. Охарактеризуйте *Rickettsia prowazekii* та висипний тиф: епідеміологія, клінічні особливості, ускладнення.
6. Дайте визначення окопної лихоманки (*Bartonella quintana*) та *Orientia tsutsugamushi* (японська річна лихоманка).
7. Опишіть морфологію та культуральні властивості хламідій.
8. Охарактеризуйте цикл розвитку хламідій: елементарне тільце (інфекційна форма)

та ретикулярне тільце (реплікуюча форма).

9. Назвіть основні роди *Chlamydia* та *Chlamydomydia* та асоційовані з ними захворювання.

10. Опишіть *Chlamydia trachomatis*: серовари, клінічне значення, шляхи передачі.

11. Охарактеризуйте трахому як найпоширеніше інфекційне захворювання очей у світі.

12. Дайте визначення уrogenітальних хламідійних інфекцій: уретрит, цервіцит, запальні захворювання органів малого тазу.

13. Назвіть ускладнення нелікованої уrogenітальної хламідійної інфекції у жінок (безплідність, позаматкова вагітність).

14. Опишіть *Chlamydomydia pneumoniae* та розвиток атипової пневмонії.

15. Охарактеризуйте *Chlamydomydia psittaci* та орнітоз (попугаї-лихоманка).

16. Дайте визначення мікоплазм та їхніх унікальних морфологічних особливостей.

17. Опишіть відсутність клітинної стінки у мікоплазм та наявність плазматичної мембрани зі стеролами.

18. Охарактеризуйте *Mycoplasma pneumoniae*: морфологія, культуральні властивості, факторинезацію патогенності.

19. Назвіть клінічні прояви атипової пневмонії, спричинені *M. pneumoniae* (субфебрилітет, сухий кашель, мінімальні аускультативні зміни).

20. Опишіть позаелементарні прояви мікоплазмової інфекції (міокардит, артрит, енцефаліт, синдром Гієна-Барре).

21. Охарактеризуйте *Mycoplasma genitalium* та роль у уrogenітальних інфекціях.

22. Дайте визначення *Ureaplasma* та їхнього клінічного значення.

23. Опишіть механізм резистентності мікоплазм до β -лактамних антибіотиків (відсутність клітинної стінки).

24. Охарактеризуйте принципи лабораторної діагностики рикетсіозів (серологічні методи, ПЛР, культивування).

25. Назвіть основні серологічні тести для діагностики рикетсіозів (реакція Велла-Філікса, НРАТ).

26. Опишіть ПЛР-діагностику рикетсіозів, хламідіозів і мікоплазмових інфекцій.

27. Охарактеризуйте культивування внутрішньоклітинних бактерій у культурах клітин та вибір субстратів.

28. Дайте визначення чутливості рикетсій, хламідій та мікоплазм до антибіотиків.

29. Назвіть основні групи антибіотиків для лікування внутрішньоклітинних інфекцій (макроліди, тетрациклінові, фторхінолони).

30. Опишіть принципи профілактики рикетсіозів (захист від комарів та кліщів) та уrogenітальних хламідійних інфекцій (безпека статевих контактів).

Список джерел до теми:

Основні:

9. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.

10. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелсон Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.

11. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.

12. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

7. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.
8. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).
9. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.

ЛЕКЦІЯ

«МІКРОБІОТА ЛІКАРСЬКОЇ СИРОВИНИ І ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ФІТОПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ»

Актуальність теми: Мікробіологічна чистота лікарської рослинної сировини та готових лікарських засобів є критично важливим чинником безпеки і якості фармацевтичної продукції. Лікарські рослини під час вирощування, збору, сушіння, зберігання та переробки контамінуються мікроорганізмами з ґрунту, повітря, води, поверхонь і рук персоналу. У мікробіоті рослинної сировини можуть бути присутні умовно-патогенні та патогенні бактерії (зокрема представники родини *Enterobacteriaceae*), спороутворювальні мікроорганізми, а також мікроскопічні гриби, здатні продукувати мікотоксини.

Фітопатогенні мікроорганізми, що уражають лікарські рослини, не лише знижують урожайність та фармакологічну цінність сировини, а й змінюють вміст біологічно активних речовин, сприяють вторинному забрудненню токсичними метаболітами. Порухення вимог належної практики заготівлі та виробництва (GACP, GMP) може призводити до потрапляння небезпечної мікрофлори в готові лікарські засоби, що становить ризик для пацієнтів, особливо імунокомпрометованих осіб, дітей і людей похилого віку.

Для фармацевта принципово важливо розуміти джерела мікробної контамінації, принципи мікробіологічного контролю, фармакопейні вимоги до мікробіологічної чистоти лікарських засобів та роль належних практик у забезпеченні якості й безпеки продукції.

Мета

Навчальна мета

- Сформувані у здобувачів уявлення про мікробіоту лікарської рослинної сировини та готових лікарських засобів.
- Пояснити джерела та шляхи мікробної контамінації на етапах заготівлі, виробництва, зберігання і транспортування.
- Ознайомити з основними групами мікроорганізмів, що контамінують фармацевтичну продукцію (бактерії, спори, плісняві гриби, дріжджі).
- Розкрити фармакопейні вимоги до мікробіологічної чистоти лікарських засобів і принципи мікробіологічного контролю якості.
- Пояснити роль фітопатогенних мікроорганізмів у зміні якості та безпеки лікарської рослинної сировини.

Виховна мета

- Сформувані відповідальне ставлення до дотримання вимог належних практик (GACP, GMP, GDP).
- Виховати професійну культуру фармацевта у питаннях мікробіологічної безпеки лікарських засобів.
- Сприяти усвідомленню ролі фармацевта у профілактиці мікробної контамінації та інфекційних ризиків для пацієнтів.

Основні поняття (перелік питань)

- Мікробіота лікарської рослинної сировини.
- Первинна та вторинна мікробна контамінація.
- Сапрофітні, умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми.
- Спороутворювальні бактерії та їх значення для фармацевтичної якості.
- Плісняві гриби і мікотоксини (афлатоксини, охратоксин А тощо).
- Фітопатогенні мікроорганізми та їх вплив на лікарські рослини.
- Фармакопейні норми мікробіологічної чистоти.
- Методи мікробіологічного контролю якості.
- Роль GMP, GACP і GDP у профілактиці контамінації.
- Фармацевтичні ризики мікробного забруднення готових лікарських форм.

Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

МІКРОБІОТА ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Лікарські рослини у природних умовах перебувають у тісному контакті з мікроорганізмами ґрунту, повітря, води та комах. На поверхні та в тканинах рослин формуються специфічні мікробні угруповання, що включають бактерії, актиноміцети, дріжджі та плісняві гриби. Джерела первинної контамінації:

- ґрунт (спороутворювальні бактерії, ґрунтові гриби);
- атмосферне повітря та пил;
- вода для зрошення;
- фітопатогени рослин.
- Вторинна контамінація виникає під час:
 - збору (контакт із руками, інвентарем);
 - сушіння (підвищена вологість сприяє росту грибів);
 - зберігання (порушення температури та вологості);
 - транспортування і переробки.

Особливу небезпеку становлять мікроскопічні гриби, здатні продукувати мікотоксини, які не руйнуються під час технологічної обробки та можуть накопичуватися у готових препаратах.

МІКРОБІОТА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Готові лікарські форми можуть контамінуватися мікроорганізмами на етапах виробництва, фасування та зберігання. Рівень мікробної контамінації залежить від:

- типу лікарської форми (рідини, мазі, порошки, фітозбори);
- вмісту води та поживних субстратів;
- наявності консервантів;• дотримання санітарно-гігієнічних умов виробництва.
- Ризики мікробного забруднення:
 - інфекційні ускладнення у пацієнтів;
 - зниження терапевтичної ефективності;
 - хімічна деградація діючих речовин;
 - утворення токсичних метаболітів мікроорганізмів.

Фармакопейні вимоги регламентують допустимі рівні загального мікробного числа та відсутність окремих патогенних мікроорганізмів у нестерильних лікарських засобах.

ФІТОПАТОГЕННІ МІКРООРГАНІЗМИ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ

Фітопатогенні бактерії та гриби спричиняють хвороби лікарських рослин (гнилі, плямистості, в'янення), що:

- знижує врожайність і якість сировини;
- змінює вміст біологічно активних речовин;
- сприяє вторинній контамінації токсичними метаболітами;
- підвищує ризик мікробного забруднення готової продукції.

Контроль фітопатогенів передбачає дотримання агротехнічних заходів, фітосанітарний нагляд, правильний вибір місць заготівлі та карантинні заходи.

МІКРОБІОЛОГІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТА РОЛЬ НАЛЕЖНИХ ПРАКТИК

Мікробіологічний контроль якості включає:

- визначення загального мікробного числа;
- виявлення патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів;
- контроль наявності пліснявих грибів і дріжджів;
- оцінку стабільності мікробіологічної чистоти під час зберігання.

Дотримання GACP, GMP та GDP є основою профілактики контамінації та гарантією безпеки лікарських засобів.

РОЛЬ ФАРМАЦЕВТА

Фармацевт відіграє ключову роль у забезпеченні мікробіологічної безпеки:

- контроль умов зберігання лікарських засобів;
- оцінка якості лікарської рослинної сировини;
- інформування споживачів про правила зберігання фітопрепаратів;
- участь у фармаконагляді щодо небажаних реакцій, пов'язаних із контамінацією;
- дотримання санітарно-гігієнічних вимог у закладі фармації.

Матеріали для активізації здобувачів під час лекції

Проблемне питання: «Чому лікарська рослинна сировина є більш уразливою до мікробної контамінації, ніж синтетичні субстанції, і які технологічні заходи можуть мінімізувати ці ризики?»

Клінічне питання (для фармацевтів): «В аптеку надійшла серія фітопрепарату у вигляді водного екстракту з підозрою на мікробне забруднення (помутніння, зміна запаху). Які дії має здійснити фармацевт щодо оцінки якості, інформування керівництва та запобігання відпуску потенційно небезпечного препарату?»

Питання для роздумів: «Чи можуть сучасні біотехнологічні методи (біоконсервування, застосування природних антимікробних сполук) стати альтернативою традиційним консервантам у фітопрепаратах, і які фармакоеконімічні наслідки це може мати?»

Епідеміологічне питання: «Як порушення умов зберігання лікарської рослинної сировини на рівні постачальників і аптечних складів може впливати на мікробіологічну безпеку готових лікарських засобів та ризики для пацієнтів, особливо з імунодефіцитними станами?»

Питання для самоконтролю до теми:

1. Що таке мікробіота лікарської рослинної сировини та які фактори впливають на її формування?
2. У чому полягає різниця між первинною та вторинною мікробною контамінацією?
3. Які основні джерела первинної мікробної контамінації лікарських рослин?
4. Які етапи заготівлі та переробки лікарської рослинної сировини є критичними щодо вторинного мікробного забруднення?

5. Чим відрізняються сапрофітні, умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми за значенням для фармацевтичної якості?
6. Чому наявність умовно-патогенних мікроорганізмів у лікарській сировині може становити ризик для окремих груп пацієнтів?
7. Які біологічні властивості спороутворювальних бактерій ускладнюють забезпечення мікробіологічної чистоти лікарської сировини?
8. Чому спори бактерій є більш стійкими до факторів зовнішнього середовища, ніж вегетативні форми?
9. За яких умов найчастіше відбувається контамінація лікарської рослинної сировини пліснявими грибами?
10. У чому полягає небезпека мікотоксинів (зокрема афлатоксинів та охратоксину А) для здоров'я людини?
11. Чому мікотоксини є фармацевтично значущими навіть після технологічної обробки рослинної сировини?
12. Що таке фітопатогенні мікроорганізми та як вони впливають на якість і безпеку лікарських рослин?
13. Яким чином ураження лікарських рослин фітопатогенами впливає на вміст біологічно активних речовин?
14. Яке призначення фармакопейних норм мікробіологічної чистоти лікарської рослинної сировини та готових лікарських засобів?
15. Які показники враховують під час мікробіологічного контролю якості лікарської сировини?
16. Які основні методи мікробіологічного контролю застосовують у фармацевтичній практиці?
17. Яку роль відіграють принципи **GACP** у зменшенні первинної мікробної контамінації лікарської рослинної сировини?
18. Як дотримання вимог **GMP** впливає на мікробіологічну безпеку готових лікарських засобів?
19. Чому принципи **GDP** є важливими для збереження мікробіологічної якості під час транспортування і зберігання препаратів?
20. Які потенційні клінічні та фармацевтичні наслідки може мати використання мікробно контамінованих лікарських форм?

Список джерел до теми:

Основні:

1. Данилейченко В.В. Мікробіологія з основами імунології: підручник / Й.М. Федечко, О.П. Корнійчук, І.І. Солонинко: 3-є видання. – Київ: Медицина, 2020, – 376 с.
2. Майкл Р Барер. Медична мікробіологія, Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: 19-е видання: у двох томах // Вілл Ірвінг, Ендрю Свонн, Нелюн Перера – Київ: Медицина, 2021, – 434 с.
3. Широбоков В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: 3-тє видання, оновлено та доповнено за ред. – Вінниця: «Нова книга», 2021. – 920 с.
4. Широбоков В.П. Практична мікробіологія. / Климнюк С.І. – Київ: Медицина, 2018, – 584 с.

Додаткові:

1. Мікробіологія: підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за ред. Н. І. Філімонової. — 2-ге вид. — Харків :НФаУ: Золоті сторінки, 2019. — 676 с.; 8 с. кіл. вкл.

2. Rich, R. R. & Fleisher, T. A. Clinical Immunology (Fifth Edition) Principles and Practice. Clinical Immunology (2018).

3. Sandle, T. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control. Pharmaceutical Microbiology: Essentials for Quality Assurance and Quality Control (Elsevier Inc., 2015). doi:10.1016/C2014-0-00532-1.