



**Кафедра микробиологии имени  
доцента Б.М. Зельмановича**

**Общая вирусология. Бактериофаги.  
Вирусы – возбудители инфекционных  
заболеваний человека.  
Методы лабораторной диагностики  
вирусных инфекций.**

**Лекция для студентов III курса, обучающихся по специальности  
30.05.03 – Медицинская кибернетика**

**К.б.н., доцент Афанасова Е.Н.**

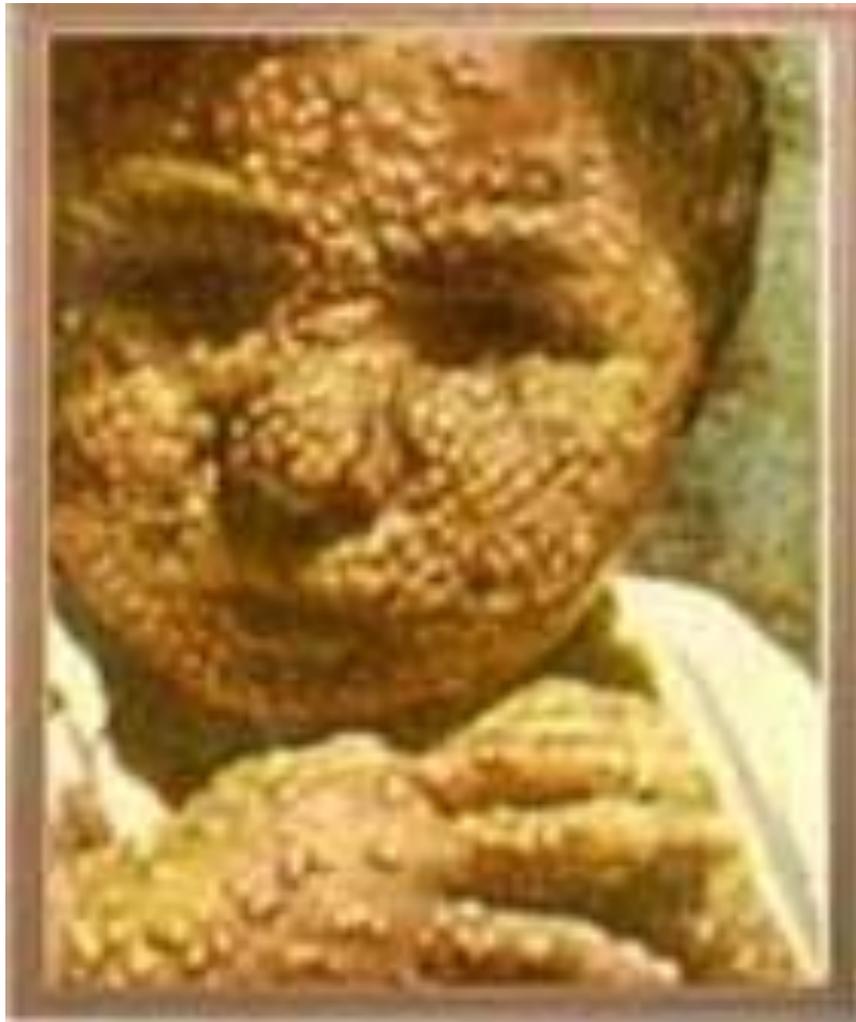
**Красноярск, 2022**

## **План лекции**

- **Вирусы. История открытия. Особенности строения и биологии вирусов.**
- **Типы взаимодействия вируса с клеткой-хозяином.**
- **Методы диагностики вирусных инфекций.**
- **Бактериофаги. Особенности строения и взаимодействия с клеткой.**
- **Практическое использование бактериофагов в микробиологии и медицине.**

# Цель лекции

- Изучить особенности строения и биологии вирусов и понять их значение в инфекционно-патологических процессах.
- Изучить основные методы диагностики вирусных инфекций.
- Изучить строение и биологию бактериофагов, их практическое использование.





# ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИРУСОВ



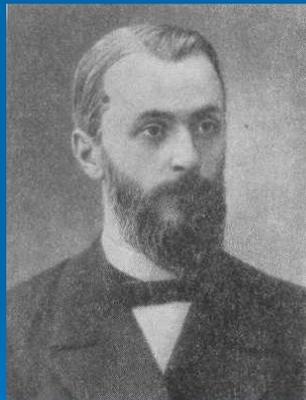
Первым, кто начал систематически использовать лабораторных животных при изучении вирусов, был Луи Пастер, который еще в 1881 г. проводил исследования по инокуляции материала от больных **бешенством** в мозг кролика.



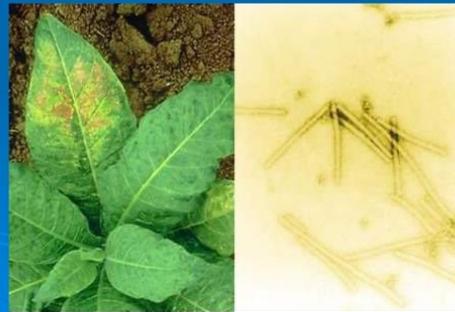
**В 1892 г. Д.И. Ивановский** установил, что сок пораженных мозаичной болезнью растений табака, пропущенный через фарфоровый бактериальный фильтр и свободный от бактерий, сохраняет инфекционность.

Он доказал, что возбудитель мозаичной болезни не способен расти на искусственных питательных средах и может размножаться только в клетках растения.

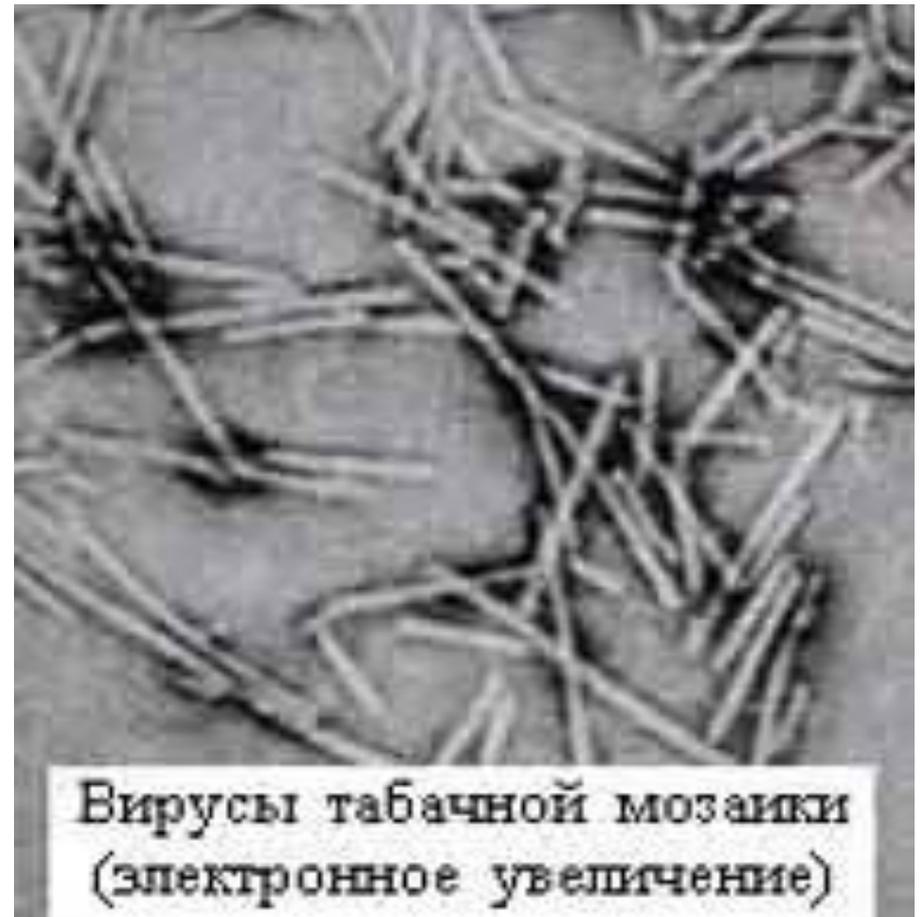
Дмитрий Иосифович Ивановский



1892 год



- Термин «вирус» (от латинского *virus* - яд) появился позже.
- Ц. *Vira*
- Сейчас насчитывается более 1000 вирусов.



Вирусы табачной мозаики  
(электронное увеличение)

**Вирусы** – мельчайшие , неклеточные организмы, их размеры колеблются от 12 до 500 нанометров (нм).

### **ОСОБЕННОСТИ ВИРУСОВ:**

1. Содержат в своем составе только один из типов нуклеиновых кислот: либо (РНК), либо (ДНК), а все клеточные организмы, в том числе и самые примитивные бактерии, содержат и ДНК, и РНК одновременно.

**2. Не обладают собственным обменом веществ, имеют очень ограниченное число ферментов. Для размножения используют обмен веществ клетки-хозяина, ее ферменты и энергию.**

**3. Могут существовать только как внутриклеточные паразиты и не размножаются вне клеток тех организмов, в которых паразитируют.**

# ПРОИСХОЖДЕНИЕ ВИРУСОВ

Три гипотезы:

1) вирусы — примитивные доклеточные формы жизни; 2) вирусы возникли из патогенных бактерий в результате их крайней дегенерации (регрессивной эволюции), в связи с облигатным паразитизмом; 3) вирусы возникли из нормальных клеточных компонентов, вышедших из-под контроля клеточных регулирующих механизмов, и превратились в самостоятельные единицы.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ХОЗЯИНУ**

### **Вирусы:**

- **человека**
- **растений**
- **ЖИВОТНЫХ**
- **микроорганизмов**

# СТРОЕНИЕ ВИРУСОВ

Вирусы существуют в двух основных формах: внеклеточной (вирусная частица, **вирион**) и внутриклеточной (**репродуцирующийся вирус**).

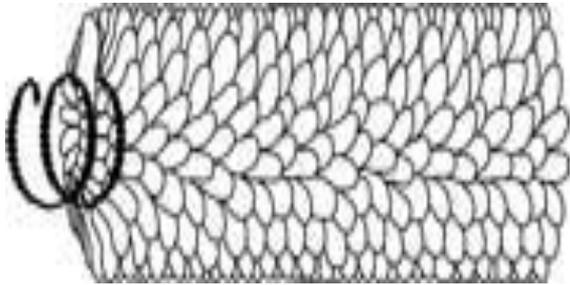
Вирусы состоят из следующих основных компонентов:

- 1. «Сердцевина» - генетический материал (**ДНК** либо **РНК**), который несет информацию о нескольких типах белков, необходимых для образования нового вируса.
- 2. Белковая оболочка, которую называют **капсидом** (от латинского капса - ящик). Она часто построена из идентичных повторяющихся субъединиц - **капсомеров**. Капсомеры образуют структуры с высокой степенью симметрии.
- 3. Дополнительная **липопротеидная оболочка (суперкапсид)**. Она образована из плазматической мембраны клетки-хозяина и встречается только у сравнительно больших вирусов (грипп, герпес).
- Вирусы с дополнительной оболочкой называются **сложные**.

# ОСНОВНЫЕ ТИПЫ СИММЕТРИИ ВИРИОНОВ

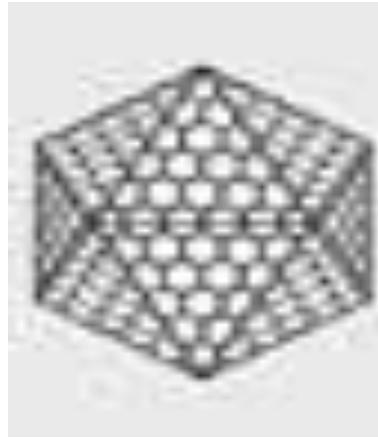
**спиральный**

*палочковидные  
нитевидные*

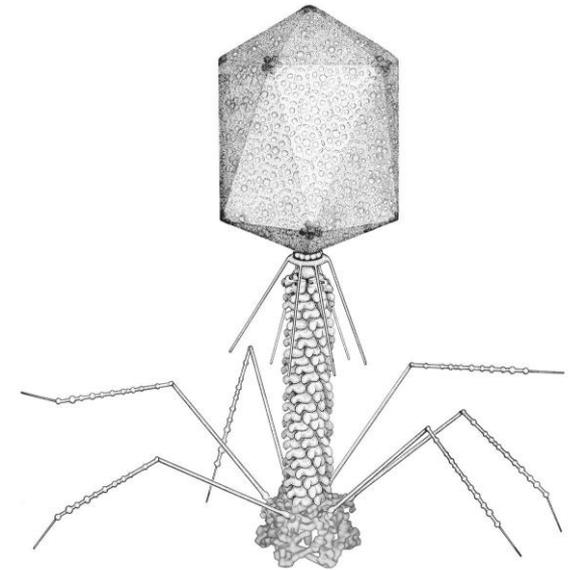


**кубический  
(икосаэдрический)**

*сферические  
кубические*

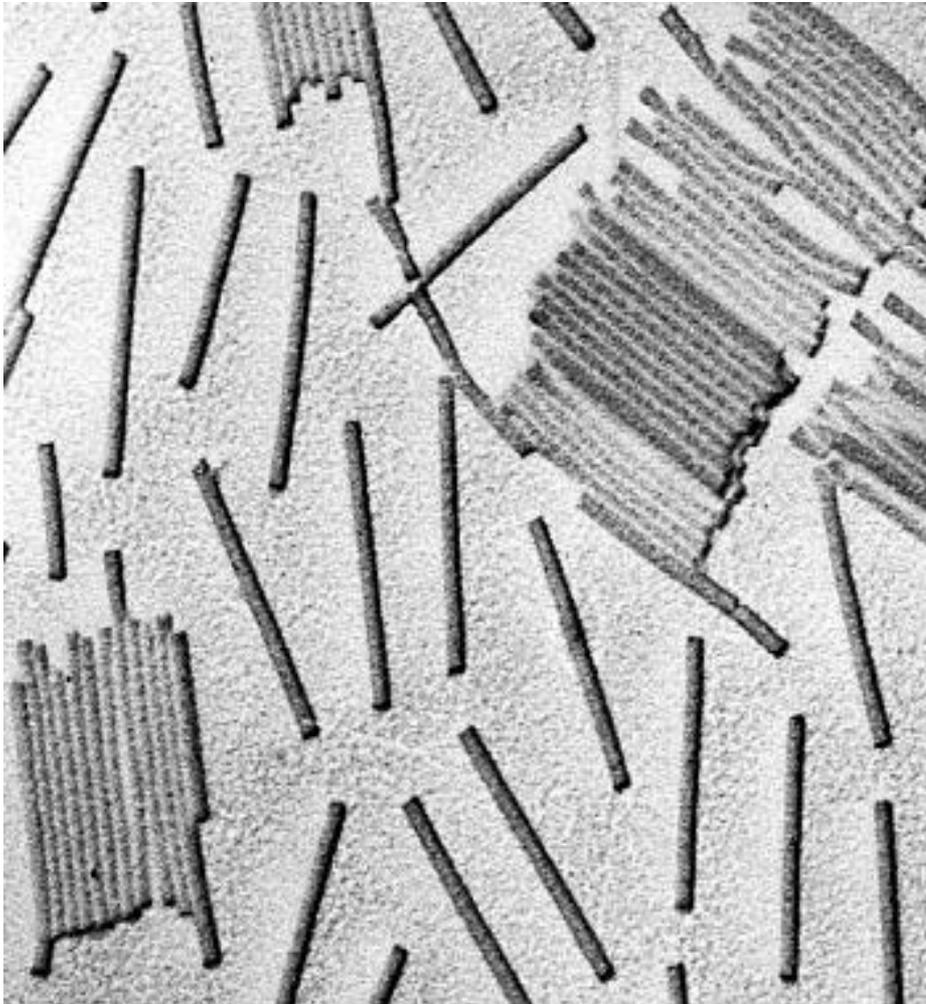


**смешанный**

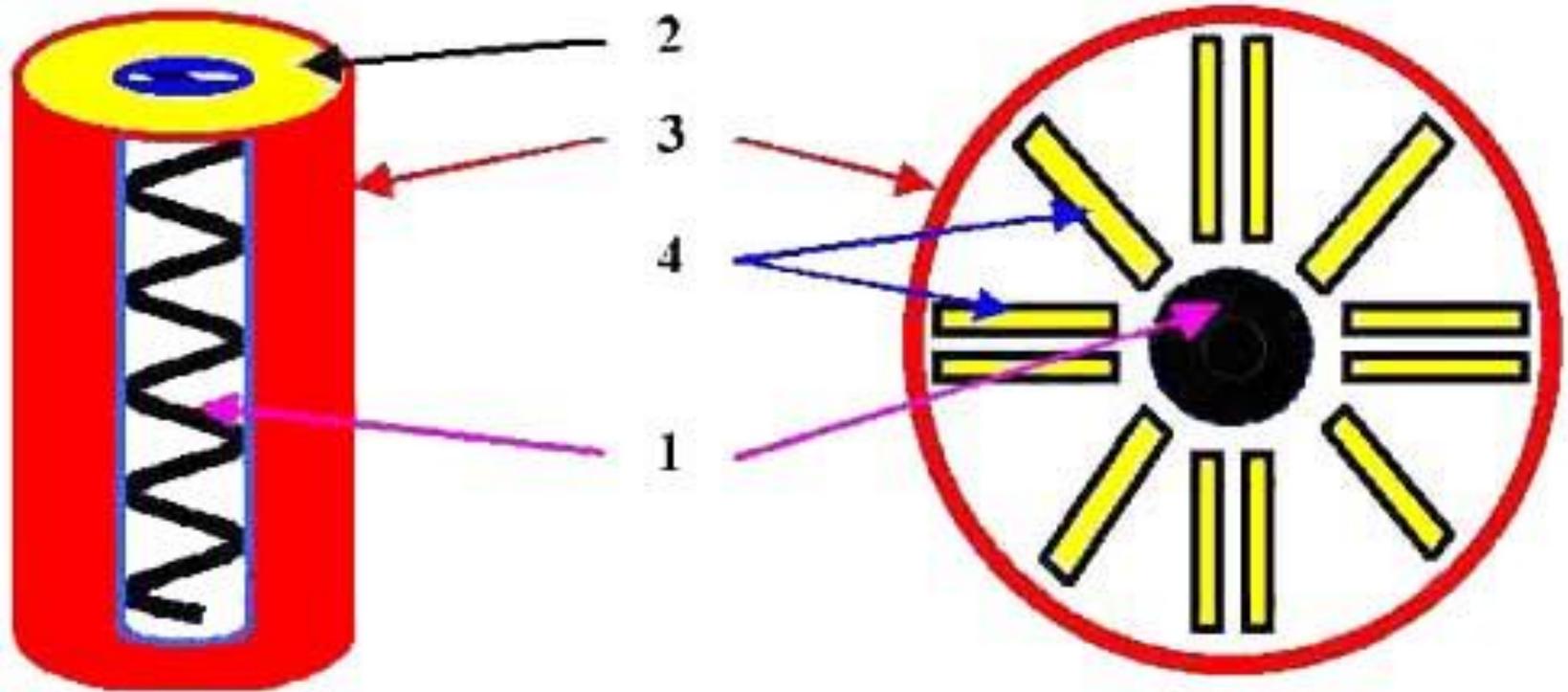


# ПАЛОЧКОВИДНЫЕ

Вирус табачной мозаики (слева) и вирус «лихорадки Эбола» (справа)

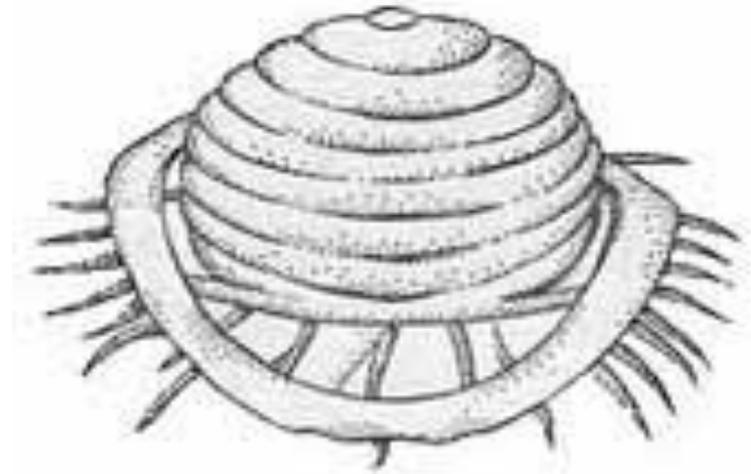


**Схематичное строение палочковидного вируса:**  
1 - сердцевина (однонитчатая РНК); 2 - белковая оболочка (капсид); 3 - дополнительная липопротеидная оболочка; 4 –капсомеры (структурные единицы капсида).



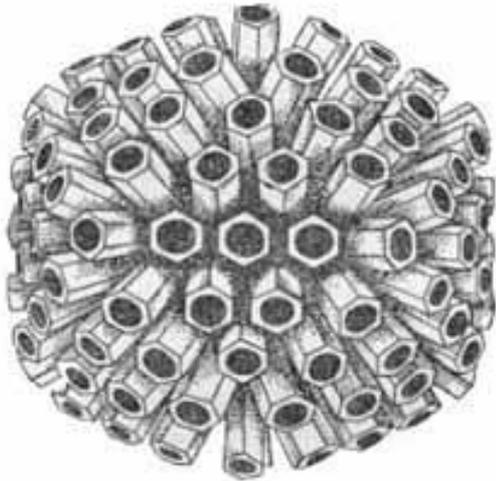
## ВИРУС ГРИППА

- Нуклеокапсид имеет спиральное строение, но он не палочковидный, а многократно закрученный. Окружен оболочкой, которая имеет на наружной стороне шипы для адсорбции вириона на поверхности клетки-хозяина.

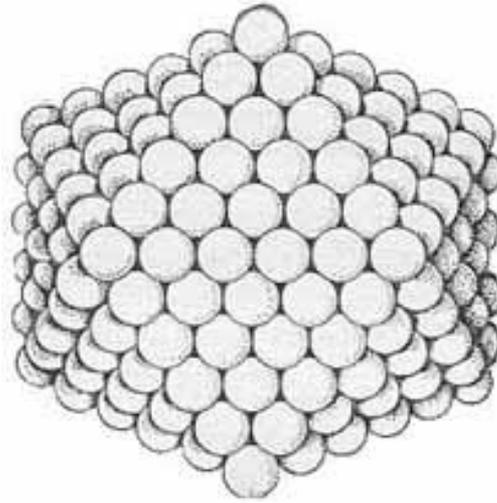


# КУБИЧЕСКИЕ, СФЕРИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ

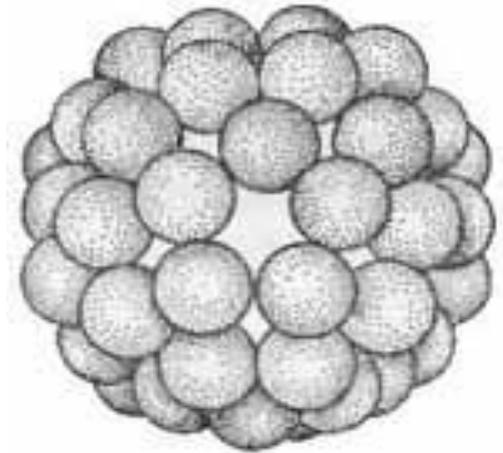
герпеса



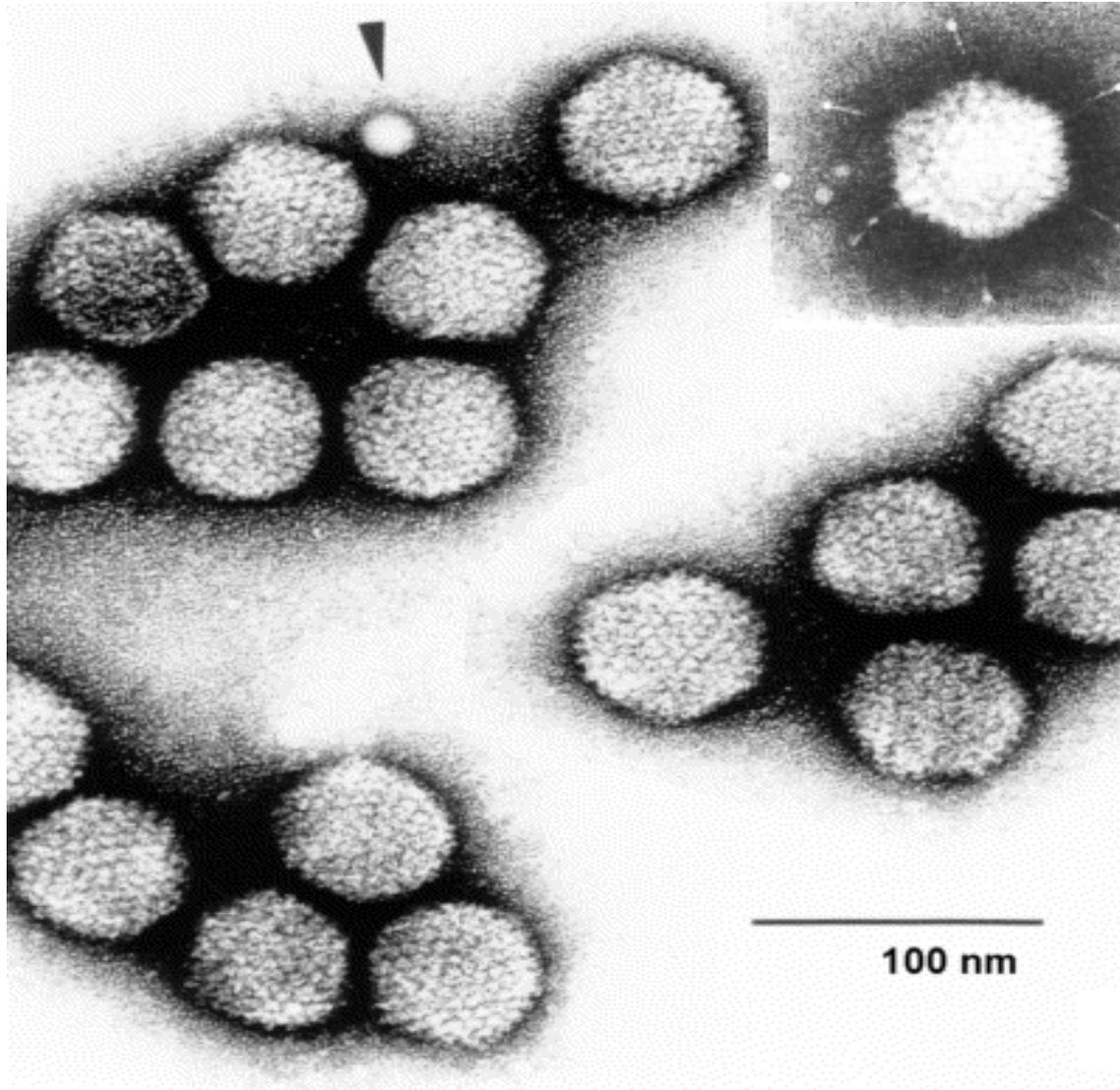
аденовирус



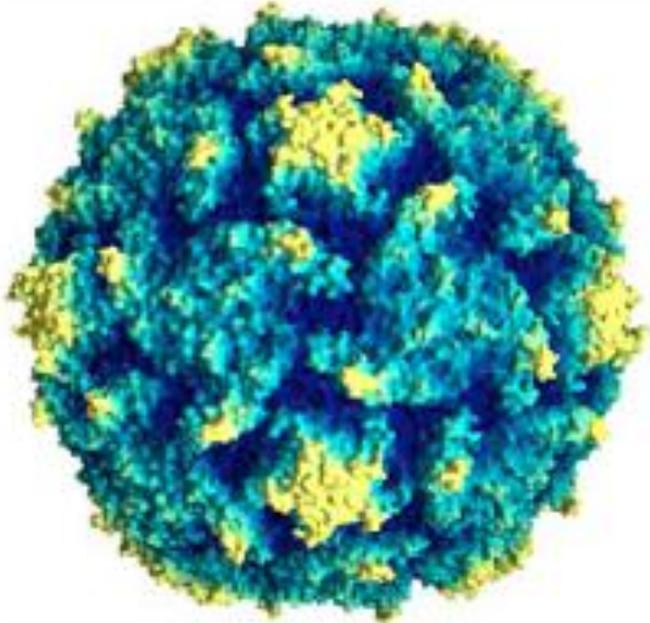
полиомиелита



# Аденовирусы (электронная микрофотография)



# Энтеровирус и энтеровирусный везикулярный стоматит



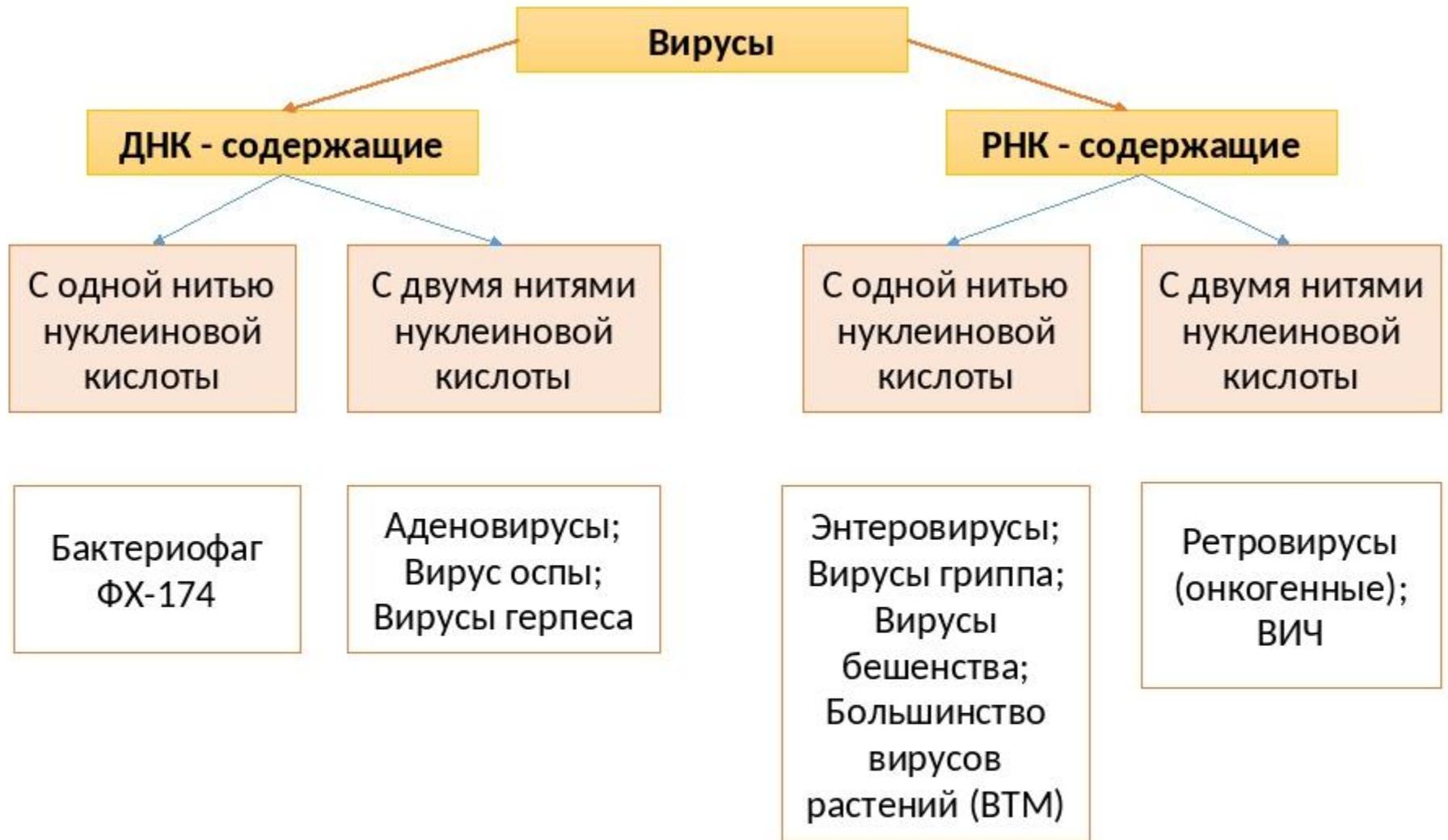
# КЛАССИФИКАЦИЯ ПО ГЕНОМУ

Различают две большие группы вирусов:

**ДНК-геномные и РНК-геномные.**

- 1. Вирусы, содержащие **двухцепочечную ДНК**
- 2. Вирусы, содержащие **одноцепочечную ДНК**
- 3. Вирусы, содержащие **двухцепочечную РНК**
- 4. Вирусы, содержащие **одноцепочечную РНК**
- 5. **Ретровирусы** Это самые необычные из всех известных **РНК**-содержащих вирусов, т.к. у них при транскрипции синтезируется не РНК, как обычно, а **ДНК**, которая, в свою очередь, служит матрицей для синтеза м РНК.

- Характерная особенность ретровирусов – наличие **обратной транскриптазы** (РНК-зависимой ДНК-полимеразы). Приставка «ретро» (лат. обратный) обозначает **обратную направленность потока генетической информации: от РНК к ДНК.**
- Ретровирусы вызывают онкологические заболевания, СПИД.



# ОТНОШЕНИЕ ВИРУСОВ К УСЛОВИЯМ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

- Устойчивы к *протеолитическим ферментам*, легко гидролизующим тканевые белки.
- Более высокая устойчивость к действию ряда *физических и химических* факторов по сравнению с белками клеток.

*Например, вирус полиомиелита выдерживает изменения рН от 1,6 до 10,0, обработку 0,5%-ным раствором фенола, 50%-ным сернокислым аммонием, а также эфиром, ацетоном, уксуснокислым свинцом, таннином.*

# МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ

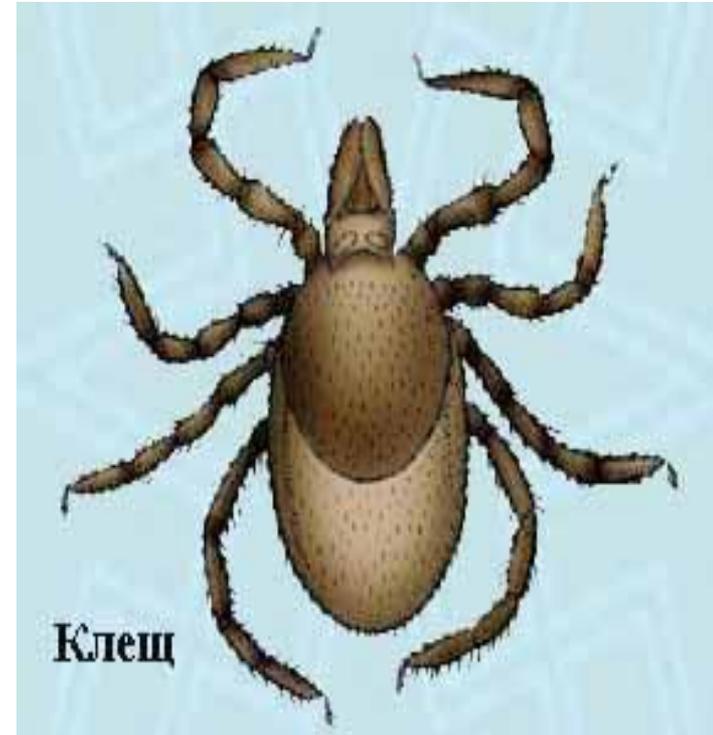
- **фекально-оральный** - возбудитель локализуется в кишечнике, передача **алиментарным путем** - с пищей, водой
- **аэрогенный** - возбудитель локализуется в дыхательных путях, передается **воздушно-капельным, воздушно-пылевым путем**
- **кровяной** - возбудитель локализуется в кровеносной системе передается кровососущими насекомыми – **(трансмиссивный)** или при нарушении целостности кожи и слизистых – **(парентеральный)**
- **контактный**: - возбудитель локализуется на наружных покровах (кожа и слизистые) а) **прямой** - передача возбудителя происходит при непосредственном соприкосновении б) **непрямой** - через зараженные предметы окружающей обстановки
- **вертикальный** - передача возбудителя через плаценту плоду от инфицированной матери (внутриутробное заражение)

# Пути заражения вирусами

Путь заражения	Вирус	Заболевание
Вертикальный	Вирус гепатита С Вирус иммунодефицита человека	Гепатит С ВИЧ, СПИД
Трансфузионный	Вирус гепатита С Вирус иммунодефицита человека	Гепатит С ВИЧ, СПИД
Через зараженную слюну	Вирус Эпштейна – Барр Вирус бешенства	Инфекционный мононуклеоз и Лимфома Бёркитта Бешенство
Фекально-оральный	Норовирус	Гастроэнтерит
Воздушно-капельный	Вирус гриппа Варицелла-зостер	Грипп Ветряная оспа
Трансмиссивный	Арбовирусы	Лихорадка денге
Контактно-бытовой	Вирус папилломы человека Вирус контагиозного моллюска	Бородавки Контагиозный моллюск

# ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСАМИ

- Через кожу; при укусах насекомых и клещей; через слюну и другие выделения больного; через воздух; с пищей; половым путем и др.
- Многочисленная группа вирусов переносится членистоногими - комарами, москитами, клещами. Они называются **"арбовирусы"**, что означает "вирусы, переносимые членистоногими".



# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ

- Процесс вирусной инфекции состоит из нескольких этапов:
- 1. Адсорбция и проникновение вируса в клетку.
- 2. Репродукция вируса.
- 3. Самосборка.
- 4. Выведение вируса из клетки.

- 1. Разрушение белковой оболочки («раздевание» вируса) под действием протеаз.
- *Освобождение нуклеиновой кислоты от белков при заражении клетки является доказательством того, что вся информация о репродукции вирусных частиц закодирована в нуклеиновой кислоте.*
- 2. С этого момента биосинтетическими процессами клетки-хозяина начинает управлять генетическая информация, закодированная в нуклеиновой кислоте вируса, т.е. для создания компонентов своих частиц вирусы используют питательные вещества и метаболические системы инфицированных ими клеток.

- 3. Этот процесс напоминает кристаллизацию. В клетке-хозяине осуществляется отдельный синтез оболочки и НК вируса. В дальнейшем они объединяются и образуют новый вирион (полностью сформированный зрелый вирус). *Количество вирионов в одной клетке может достигать нескольких тысяч.*
- 4. При «взрывном» типе вирусные частицы покидают клетку более или менее одновременно вследствие полного ее разрушения (лизиса), вызываемого вирусными ферментами. Это **литический (продуктивный)** тип взаимодействия вирусов с клетками.

# ИНТЕГРАТИВНЫЙ ТИП ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ

Интегративный тип, или *виrogenия*, заключается в интеграции, т.е. в встраивании ДНК или РНК в виде *провируса* в хромосому клетки и их совместном существовании (совместная репликация).

Интегративный тип взаимодействия характерен для:

- *Онкогенных вирусов*
- Некоторых инфекционных вирусов как ДНК-содержащих (например, *вируса гепатита В*), так и РНК-содержащих (например, *вируса иммунодефицита человека*).

Провирус реплицируется в составе хромосомы и переходит в геном дочерних клеток, т. е. состояние вирогении наследуется.

Дополнительная генетическая информация провируса при вирогении сообщает клетке новые свойства, что может быть причиной онкогенной трансформации клеток и развития опухолей, а также развития аутоиммунных и хронических заболеваний. Сохранение вирусной информации в виде провируса в составе клеточного генома и передача ее потомству лежит в основе **персистенции** (лат. *persistence* — упорство, постоянство) вирусов в организме и развития **латентных** (скрытых) вирусных инфекций.

**Однако под влиянием некоторых физических или химических факторов провирус может исключаться из хромосомы клетки и переходить в автономное состояние с развитием продуктивного типа взаимодействия с клеткой.**

# МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Исследуемый материал: смывы из носоглотки, содержимое элементов сыпи, мокрота, ликвор, фекалии, кровь и т.д.

## ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- I. **Экспресс-методы** – выявление самого вируса, вирусных включений, АГ, специфических нуклетидных последовательностей генома
- II. **Вирусологические методы** – выделение вируса в клеточных системах (*культура клеток, КЭ, лаб. животные*), его индикация и идентификация
- III. **Серологический метод** – выявление АТ к вирусу

Выбор метода зависит от:

- биологических свойств вируса
- периода заболевания
- технической оснащённости лаборатории

- I. РИФ, ИФА, ПЦР, вирусоскопический метод.
- II. Выделение и накопление чистой культуры вируса, индикация, идентификация.
- III. Нарастание титра антител в 4 и более раз; определение классов Ig (Ig M, Ig G, Ig A); ИФА, РТГА, РН и др.

## ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИРУСОВ

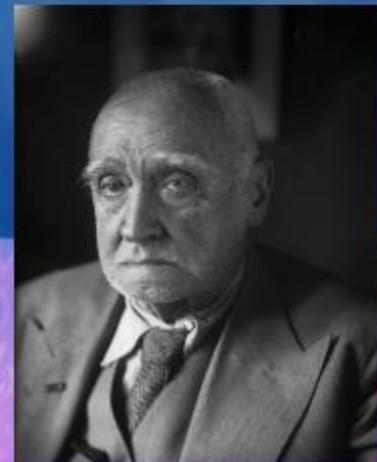
- Используются для изготовления вакцин.
- Вирусы применяются для борьбы с грызунами и насекомыми-вредителями.
- Вирусы используются в генной инженерии.
- Получены вирусы, убивающие опухолевые клетки человека.

# Открытие бактериофагов.

1915г – Фредерик Туорт



1917г – Феликс Д'Эрелль



1897г – Николай  
Фёдорович Гамалея

# История открытия бактериофагов

- **1898 г.- Н.Ф. Гамалея (Россия )**

- ✓ обнаруживает явление самопроизвольного лизиса бактерий сибирской язвы

- **1915 г.- Ф. Туорт (Англия)**

- ✓ описывает способность фильтрата стафилококков растворять свежую культуру этих же бактерий

- **1917 г. – Ф.Д'Эрелль (Франция)**

- ✓ выделил фильтрующийся агент из фекалий больных дизентерией

- **1923 г. – Г.Г. Элиава (Грузия)**

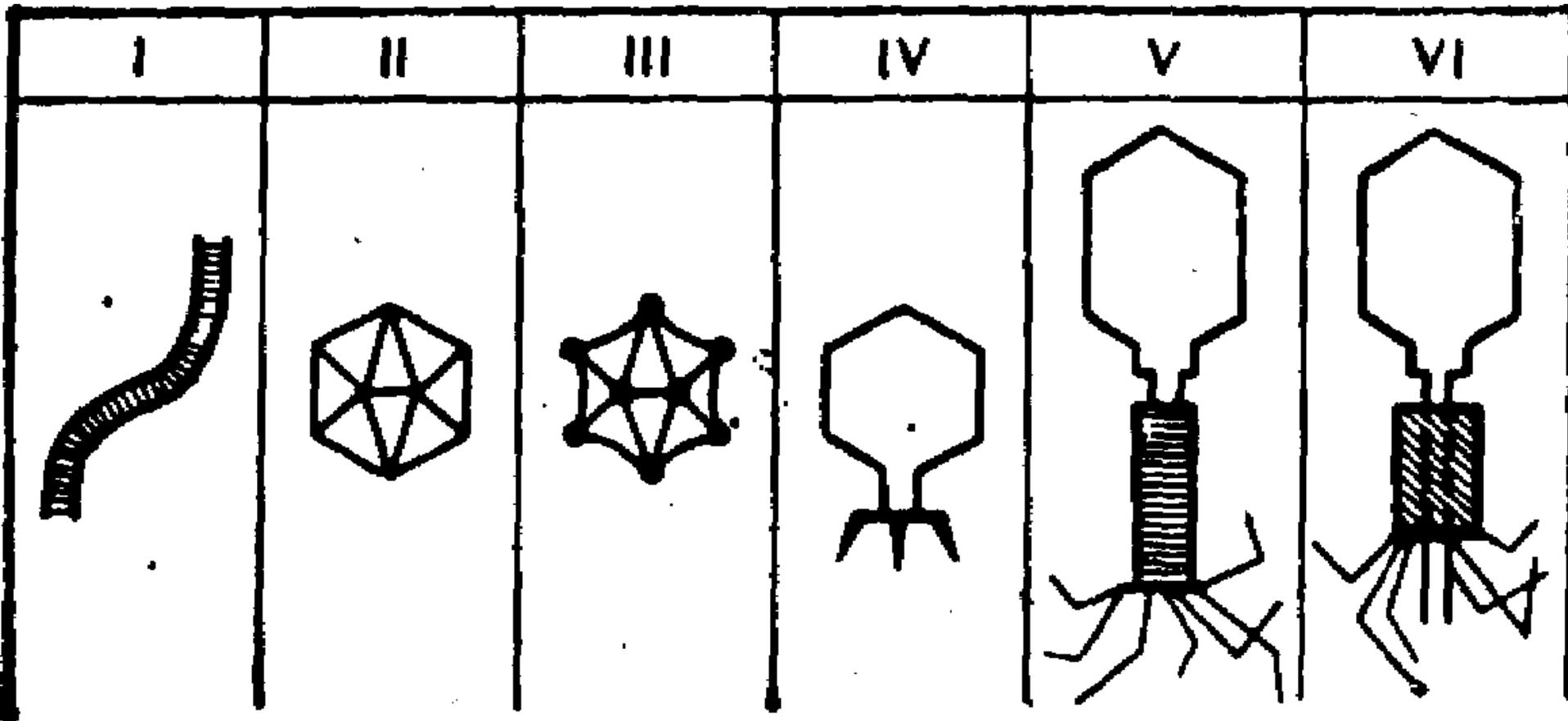
- ✓ первый в мире институт бактериофагов в Тбилиси

**Бактериофаги (фаги)** - "пожиратели бактерий," вирусы, заражающие бактериальные клетки.

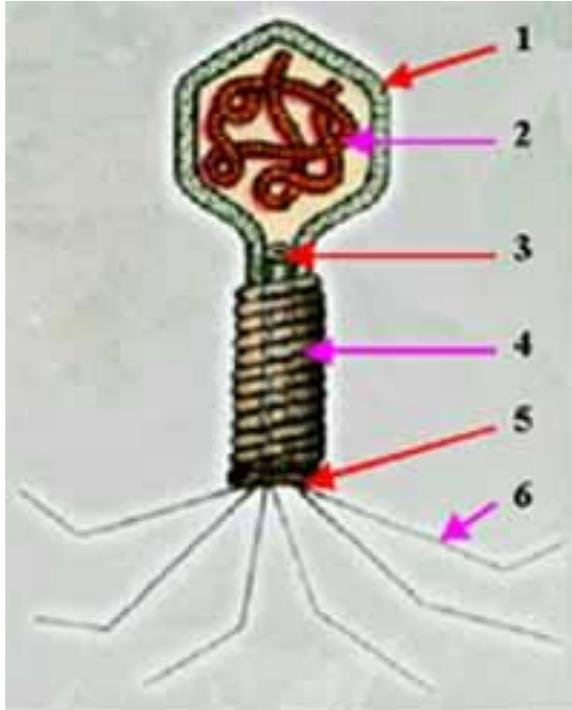
По форме частиц бактериофаги делятся на 6 групп:

- I нитевидные и палочковидные;
- II состоящие из одной головки в форме многогранника;
- III то же, но с небольшими выступами;
- IV с коротким отростком;
- V с длинным несокращающимся отростком;
- VI с длинным сократимым отростком.

# РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ БАКТЕРИОФАГОВ



# СТРОЕНИЕ БАКТЕРИОФАГА *E. COLI*



Схематичное строение Т-фага кишечной палочки со смешанным типом симметрии. 1 - кубоидальная капсидная головка, 2 - двухнитчатая ДНК, 3 - стержень, 4 - спиралеобразный сокращающийся капсид (чехол), 5- базальная пластинка, 6 - хвостовые фибриллы.

**ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОФОТОГРАФИЯ  
БАКТЕРИОФАГА (увеличение в 500.000 раз)**



- Бактериофаг имеет **головку** из белковой оболочки и заключенной в ней **ДНК** (реже РНК) , а также **отросток** ("хвост"). Отросток, состоит из сократительного белкового **чехла** и внутреннего полого белкового **стержня**. На конце чехла имеется **базальная пластинка** с **шипами** и **нитьями** (фибриллами).
- Отростки являются органами, при помощи которых фаги прикрепляются к поверхности бактерии-хозяина.
- Сокращение чехла способствует проникновению ДНК в клетку хозяина.

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИОФАГА С КЛЕТКОЙ

1. Специфическая адсорбция. Бактериофаги с отростками адсорбируются на рецепторных участках клеточной стенки с помощью нитей, отходящих от базальной пластинки. Нередко бактериофаги адсорбируются на ворсинках или на жгутиках.

*На одной бактериальной клетке может адсорбироваться до 300 фаговых частиц.*

Иногда геном фага может проникнуть в бактериальные клетки в виде свободных молекул ДНК. Это явление называют **трансфекцией**.

2. После адсорбции бактериофага на поверхности клетки изменяется конфигурация базальной пластинки, чехол отростка сокращается, из него освобождается белковый стержень, который упирается в клеточную стенку. Фермент лизоцим разрушает связи в пептидогликане клеточной стенки, в ней появляется маленькое отверстие, и ДНК по каналу отростка проникает в бактерию.

На поверхности клетки остаются пустые белковые оболочки фагов — «тени».

3. Затем начинается биосинтез компонентов бактериофага и самосборка новых бактериофагов.

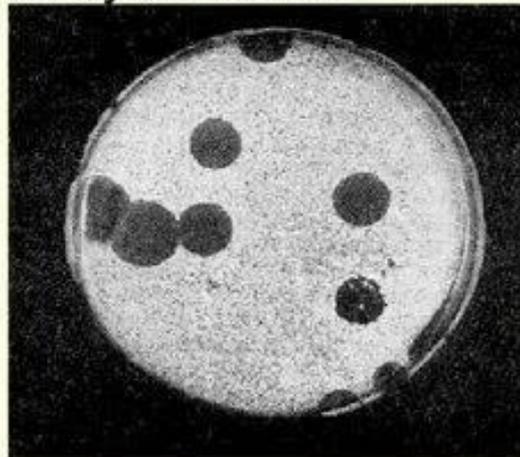
4. Бактериофаги выходят из клетки.

Это **продуктивный** тип инфекции, при котором клетки погибают.

Визуально это выражается в появлении негативных колоний на плотной питательной среде или просветлении жидкой среды.

Негативные колонии бактериофагов  
результат лизиса бактерий

■ *Shigella dysenteriae*



# Взаимодействие вирулентного фага с бактериальной клеткой

адсорбция фага на специальных рецепторах КС  
(на протопластах не происходит)

↓  
проникновение НК  
(депротеинизация)

↓  
репликация фаговой НК и синтез фаговых белков

↓  
сборка фаговых частиц

↓  
выход зрелых фагов

←  
лизис бактерии  
(«взрыв»)

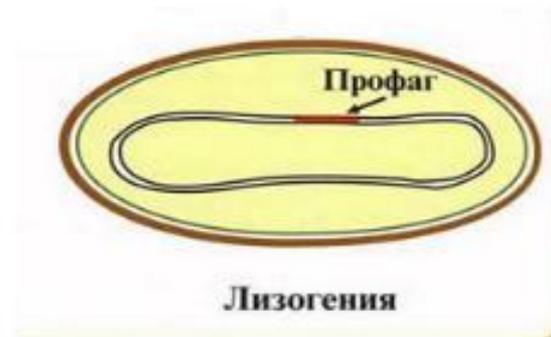
→  
бактерия не погибает  
(некоторые нитчатые фаги)

**ПРОДУКТИВНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

# ЛИЗОГЕНИЯ

ДНК бактериофага (в состоянии профага) после проникновения в клетку соединяется с геномом хозяина и реплицируется вместе с ним. Процесс репродукции интегрированного генома может происходить в течение неопределенного времени, не вызывая гибели клетки. Это явление получило название **лизогении**, культура **лизогенной**, а фаги – **умеренные**. Умеренные фаги могут переносить генетическую информацию из клетки донора в клетку реципиента. Это называется **трансдукция**.

- **Умеренные фаги**



**Фаговая конверсия**: процесс изменения свойств бактерии, под действием дополнительного набора генов, внесенных профагом в клетку, с приобретением ею **токсигенных свойств** (например, появление способности к образованию экзотоксина у возбудителей ботулизма, дифтерии, скарлатины, холеры).

Лизогенные бактерии, содержащие tox-ген, полученный в результате фаговой конверсии патогенны

---

Основным признаком бактериофагов является **специфичность**. Специфичность бактериофагов выражается в том, что каждый бактериофаг способен лизировать только определенный вид бактерий.

Поэтому бактериофаги обозначают буквами латинского или русского алфавита с цифровым индексом, перед которыми указывают название вида бактерий (например, фаги *E. coli* T2). Фаги, лизирующие дизентерийные бактерии, называются *дизентерийными бактериофагами*, лизирующие сальмонеллы - *сальмонеллезными бактериофагами*, лизирующие дифтерийные бактерии - *дифтерийными бактериофагами* и т. д. Бактериофаги не способны инфицировать эукариотические клетки.

По спектру литического действия выделяют следующие группы бактериофагов:- **типовые** (типоспецифические) бактериофаги (Т-фаги) взаимодействуют с отдельными типами (вариантами) бактерий внутри одного вида; - **моновалентные** бактериофаги (монофаги) взаимодействуют с бактериями одного вида; - **поливалентные** бактериофаги (полифаги) взаимодействуют с бактериями нескольких родственных видов.

## **Практическое применение бактериофагов:**

- *Фагодиагностика (фагоиндикация)* – выделение бактериофагов из организма больного и объектов внешней среды (косвенно свидетельствует о наличии в материале соответствующих бактерий).
- *Фаготерапия* – применение бактериофагов с целью лечения инфекционных заболеваний (например, пиобактериофаг, брюшнотифозный и холерный бактериофаги).
- *Фагопрофилактика* – применения бактериофагов с целью предупреждения заболеваний в эпидемическом очаге (например, дизентерийный, сальмонеллезный и стафилококковый бактериофаги).
- *Фагоидентификация:*
  - *фагодифференцировка* - установление вида (идентификация) бактерий по их чувствительности к известному фагу;
  - *фаготипирование* – установление типа - внутривидовое типирование бактерий по их чувствительности к типовым бактериофагам (важно для эпидемиологического анализа заболевания – установление источника и путей распространения заболевания).
- *Научные исследования.*
- *Генная инженерия* – использование бактериофагов в качестве векторов.

## **Актуальность применения препаратов - бактериофагов:**

- Профилактика и лечение ОКИ и гнойно-воспалительных заболеваний, лечение дисбактериозов
- При применении не нарушают нормального биоценоза человека
- Незаменимы при устойчивости возбудителей к антибиотикам
- Могут применяться в комплексной терапии с другими лекарственными средствами
- Назначаются взрослым и детям

Препараты бактериофагов выпускают жидкими и лиофильно высушенными в виде таблеток, кремов, мазей, свечей, в виде аэрозолей. Перед применением необходимо определить фагочувствительность возбудителя инфекции.

## Наиболее употребляемые препараты бактериофагов.

- Коли- протейный (смесь фаголизатов *P.vulgaris* и *P.mirabilis*)
- Стафилококковый бактериофаг
- Бактериофаг псевдомонас аеругиноза
- Сальмонеллезный бактериофаг
- Бактериофаг поливалентный (смесь фаголизатов стафилококков, стрептококков, *E.coli*, *P.vulgaris* и *P.mirabilis*)



# ЗАЩИТНЫЕ РЕАКЦИИ КЛЕТКИ

- Выработка антител
- Выработка интерферона
- **Интерферон** открыт в 1957 г. – это индуцибельный белок клеток позвоночных, осуществляющий в организме регуляторные функции, направленные на сохранение клеточного гомеостаза.
- Основным свойством интерферона является антивирусная активность. Интерферон блокирует репродукцию самых различных РНК- и ДНК- вирусов. Большие количества интерферона вырабатывают лейкоциты крови.

# **Литература**

## **Основная**

- 1. Поздеев О.К. Медицинская микробиология: учеб. пособие / ред. В.И. Покровский – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.**
- 2. Микробиология : учебник / ред. В. В. Зверев, М. Н. Бойченко - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014.**

## **Дополнительная**

- 1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник. т. 1, 2 / ред. В.В. Зверев, М.Н. Бойченко – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.**

Спасибо  
за внимание!