

**Частное образовательное учреждение высшего образования  
Новосибирский медико-стоматологический институт  
ДЕНТМАСТЕР  
(ЧОУ ВО «НМСИ ДЕНТМАСТЕР»)**

**КЛЮЧИ  
К ОЦЕНОЧНЫМ МАТЕРИАЛАМ ДЛЯ  
РАБОЧЕЙ ПРОГРАММЫ  
дисциплины**

**Б1.Б.05  
МИКРОБИОЛОГИЯ**  
по основной профессиональной  
образовательной программе  
высшего образования - программе подготовки кадров  
высшей квалификации  
в ординатуре по специальности  
**31.08.73 Стоматология терапевтическая**

Квалификация  
**«Врач – стоматолог-терапевт»**  
Виды профессиональной деятельности,  
к которым готовятся выпускники, освоившие программу ординатуры:  
профилактическая;  
диагностическая;  
лечебная;  
реабилитационная;  
психолого-педагогическая;  
организационно-управленческая  
форма обучения - очная  
срок получения образования по программе ординатуры – 2 года

на 2024-2025 учебный год

Новосибирск, 2024

**СОГЛАСОВАНО:**  
Ученым советом  
ЧОУ ВО «НМСИ ДЕНТМАСТЕР»



**УТВЕРЖДАЮ:**  
**РЕКТОР**  
ЧОУ ВО «НМСИ ДЕНТМАСТЕР»

Протокол № 3 от «25» марта 2024 г

Б.В. Шеплев  
доктор медицинских наук  
«25» марта 2024 г

**КЛЮЧИ**  
**К ОЦЕНОЧНЫМ МАТЕРИАЛАМ ДЛЯ РАБОЧЕЙ ПРОГРАММЫ ДИСЦИПЛИНЫ**  
**Б1.Б.05 «МИКРОБИОЛОГИЯ»**

**1. КЛЮЧИ К ОЦЕНОЧНЫМ МАТЕРИАЛАМ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ (ОРДИНАТОРОВ) ПО ДИСЦИПЛИНЕ**

Тестовые задания представлены в документе «Оценочные материалы к рабочей программе дисциплины Б1.Б.05 МИКРОБИОЛОГИЯ» (см. пункт 6.1.1, стр. 7-11).

1 – б, в, г	11 – а, б, в, г, д	21 – а, б, в, г, д, е
2 – а, б, в, г, д, е, ж	12 – г	22 – а
3 – а, б, в, г	13 – а	23 – б
4 – а, б, в, г	14 – г	24 – а
5 – а, б, в, г, д, е	15 – б, в	25 – а, б, в, г
6 – а	16 – б	26 – а
7 – а	17 – а	27 – в
8 – в	18 – д	28 – в
9 – б	19 – а	29 – е
10 – б	20 – д	30 – д

**Критерии оценки тестового контроля:**

Оценка «отлично» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок более 85 % заданий.

Оценка «хорошо» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок более 65 % заданий.

Оценка «удовлетворительно» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок более 50 % заданий.

Оценка «неудовлетворительно» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок равного или менее 50 % заданий.

## 2. КЛЮЧИ К ОЦЕНОЧНЫМ МАТЕРИАЛАМ ДЛЯ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ УСПЕВАЕМОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ (ОРДИНАТОРОВ) ПО ДИСЦИПЛИНЕ

2.1 Ключи к тестовым заданиям для текущего контроля успеваемости обучающихся (ординаторов) по дисциплине:

Тестовые задания представлены в документе «Оценочные материалы к рабочей программе дисциплины Б1.Б.05 МИКРОБИОЛОГИЯ» (см. пункт 6.2.1, стр. 12-16).

1 – б, в, г	11 – а, б, в, г, д	21 – а, б, в, г, д, е
2 – а, б, в, г, д, е, ж	12 – г	22 – а
3 – а, б, в, г	13 – а	23 – б
4 – а, б, в, г	14 – г	24 – а
5 – а, б, в, г, д, е	15 – б, в	25 – а, б, в, г
6 – а	16 – б	26 – а
7 – а	17 – а	27 – в
8 – в	18 – д	28 – в
9 – б	19 – а	29 – е
10 – б	20 – д	30 – д

### Критерии оценки тестового контроля:

Оценка «отлично» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок более 85 % заданий.

Оценка «хорошо» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок более 65 % заданий.

Оценка «удовлетворительно» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок более 50 % заданий.

Оценка «неудовлетворительно» выставляется обучающемуся (ординатору) при выполнении без ошибок равного или менее 50 % заданий.

2.2 Ключи к ситуационным задачам для текущего контроля успеваемости обучающихся (ординаторов) по дисциплине:

Ситуационные задачи представлены в документе «Оценочные материалы к рабочей программе дисциплины Б1.Б.05 МИКРОБИОЛОГИЯ» (см. пункт 6.2.2, стр. 16-18).

#### Ответ к ситуационной задаче №1.

*Neisseria gonorrhoeae* (вариант ответа 5)

#### Ответы к ситуационной задаче №2.

1. Проводят метод гомогенизации и проводят метод флотации (варианты ответов 2, 3).
2. Мазки и окрашивают по Цилю-Нильсену и посев на среду Левенштейна-Йенсена (варианты ответов 2, 4).
3. 14-40 суток (вариант ответа 4).

#### Ответы к ситуационной задаче №3.

1. Возбудитель туляремии относится к роду *Francisella*.
2. Возбудитель туляремии - мелкие Гр (-) палочки, коккобактерии.

3. Источник - грызуны; механизм - оральный, кровяной, контактный, аэрогенный; факторы - пищевые продукты, кровь, инфицированные субстраты, объекты внешней среды, воздух; пути - алиментарный, водный, трансмиссивный, контактно-бытовой, воздушно-капельный.

4. Пунктат бубона, отделяемое глаз, мокрота, испражнения, кровь. Основной метод лабораторной диагностики - серологический; для выделения чистой культуры применяется биологический метод исследования.

5. Специфическая профилактика туляремии проводится живой вакциной по эпидемиологическим показаниям.

#### **Ответ к ситуационной задаче № 4**

1. Возбудители сибирской язвы относятся к роду бацилл.

2. Возбудитель сибирской язвы, выделенный из организма больного - палочки, расположенные цепочкой (стрептобациллы), покрытые общей капсулой.

3. Источник инфекции - больные домашние животные; механизмы - контактный, аэрогенный, оральный; факторы - инфицированный материал животного происхождения (шерсть, шкурки, кисточки для бритья и др.); пути передачи - контактно-бытовой, реже трансмиссивный, воздушно-пылевой, алиментарный.

4. У больного кожной формой сибирской язвы делают мазок-отпечаток с язвенного карбункула.

5. Специфическая профилактика сибирской язвы по эпидпоказаниям проводится живой вакциной СТИ, полученной из бескапсульного варианта палочек сибирской язвы.

#### **Ответ к ситуационной задаче № 5**

1. *B. anthracis*.

2. Возбудитель сибирской язвы может существовать в вегетативной форме в макроорганизме, а во внешней среде в виде спор.

3. Различные формы возбудителя сибирской язвы можно обнаружить бактериоскопическим методом. Вегетативные формы в микроскопических препаратах из исследуемого материала больного в виде стрептобацилл, окруженных общей капсулой, споры округлой формы в препарате из колоний с питательной среды могут находиться центрально в каждой палочке стрептобациллы или одиночно.

4. Возбудители сибирской язвы очень устойчивы во внешней среде, благодаря способности к спорообразованию, сохраняясь в почве десятками лет.

5. Обеззараживание инфицированного материала проводится автоклавированием или сжиганием.

#### **Критерии оценки ответа на ситуационную задачу:**

Оценка «**отлично**» – правильная оценка предложенной клинической ситуации; знание теоретического материала, полный ответ на поставленные вопросы;

Оценка «**хорошо**» – правильная оценка предложенной ситуации, незначительные затруднения при ответе на вопросы;

Оценка «**удовлетворительно**» – затруднения с оценкой предложенной ситуации; неполный ответ, требующий наводящих вопросов преподавателя;

Оценка «**неудовлетворительно**» выставляется ординатору, если работа не выполнена; неверная оценка ситуации; неправильный ответ на вопросы.

### 3. КЛЮЧИ К ОЦЕНОЧНЫМ МАТЕРИАЛАМ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ ОБУЧАЮЩИХСЯ (ОРДИНАТОРОВ) ПО ДИСЦИПЛИНЕ В ФОРМЕ ЗАЧЁТА

#### 3.1 Ключи к вопросам для проведения промежуточной аттестации обучающихся (ординаторов) по дисциплине в форме зачёта

Вопросы представлены в документе «Оценочные материалы к рабочей программе дисциплины **Б1.Б.05 МИКРОБИОЛОГИЯ**» (см. пункт 6.3.1, стр. 19-20).

#### Ответ к вопросу № 1

**Разделы микробиологии:** бактериология, микология, вирусология и т. д.

**В составе обширной науки микробиологии выделяют разделы:**

\*Общая микробиология – изучает закономерности жизнедеятельности всех групп микроорганизмов, выясняет роль и значение в природном круговороте.

\*Частная микробиология – изучает систематику бактерий, возбудителей отдельных заболеваний и методы их лабораторной диагностики.

Предметом изучения микробиологии являются бактерии, плесневые грибы, дрожжи, актиномицеты, риккетсии, микоплазмы, вирусы. Но поскольку вирусы абсолютно не могут существовать без живого организма, изучением их занимается самостоятельная наука, называемая «вирусологией».

#### Ответ к вопросу № 2

**Согласно современной систематике, микроорганизмы относятся к трём царствам:**

Vira — к ним относятся вирусы.

Eucariotae — к ним относятся простейшие и грибы.

Procariotae — к ним относятся истинные бактерии, риккетсии, хламидии, микоплазмы, спирохеты, актиномицеты.

Основные отличия прокариот от эукариот состоят в том, что прокариоты не имеют:

- морфологически оформленного ядра (нет ядерной мембраны и отсутствует ядрышко), его эквивалентом является нуклеоид, или генофор;
- сетчатого аппарата Гольджи;
- эндоплазматической сети;
- митохондрий.

#### Ответ к вопросу № 3

**Вид** — совокупность микроорганизмов, имеющих общий корень происхождения и максимально близкие фенотипические признаки и свойства.

**Штамм** — чистые культуры микробов одного вида, полученные из разных источников или из одного источника в разное время.

**Чистая культура** — популяция, состоящая из особей одного вида. (из одной микробной клетки на искусственной питательной среде).

#### Ответ к вопросу № 4

**Микроскопический метод диагностики инфекционных заболеваний** включает приготовление мазка, его окраску с использованием простых и сложных методов окраски, проведение иммерсионной микроскопии для изучения морфологических (формы и расположения) и тинкториальных свойств (отношение к красителю) с целью идентификации до рода (*Staphylococcus*, *Streptococcus*) или семейства (*Enterobacteriaceae*).

**Ответ к вопросу № 5****Методы окраски.**

Окраску мазка производят простыми или сложными методами. Простые заключаются в окраске препарата одним красителем; сложные методы (по Граму, Цилю — Нильсену и др.) включают последовательное использование нескольких красителей и имеют дифференциально-диагностическое значение. Отношение микроорганизмов к красителям расценивают как тинкториальные свойства. Существуют специальные методы окраски, которые используют для выявления жгутиков, клеточной стенки, нуклеоида и разных цитоплазматических включений.

При простых методах мазок окрашивают каким-либо одним красителем, используя красители анилинового ряда (основные или кислые).

Сложные методы окраски применяют для изучения структуры клетки и дифференциации микроорганизмов.

**Ответ к вопросу № 6**

Бактериальная клетка состоит из клеточной стенки, цитоплазматической мембраны, цитоплазмы с включениями и ядра, называемого нуклеоидом. Имеются дополнительные структуры: капсула, микрокапсула, слизь, жгутики, пили. Некоторые бактерии в неблагоприятных условиях способны образовывать споры.

Клеточная стенка. В клеточной стенке грамположительных бактерий содержится небольшое количество полисахаридов, липидов, белков. Основным компонентом толстой клеточной стенки этих бактерий является многослойный пептидогликан (муреин, мукопептид), составляющий 40-90 % массы клеточной стенки. С пептидогликаном клеточной стенки грамположительных бактерий ковалентно связаны теихоевые кислоты (от греч. *teichos* — стенка).

В состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий входит наружная мембрана, связанная посредством липопротейна с подлежащим слоем пептидогликана. На ультратонких срезах бактерий наружная мембрана имеет вид волнообразной трехслойной структуры, сходной с внутренней мембраной, которую называют цитоплазматической. Основным компонентом этих мембран является бимолекулярный (двойной) слой липидов. Внутренний слой наружной мембраны представлен фосфолипидами, а в наружном слое расположен липополисахарид.

**Ответ к вопросу № 7**

Жизнедеятельность бактерий характеризуется ростом — формированием структурно-функциональных компонентов клетки и увеличением самой бактериальной клетки, а также размножением — самовоспроизведением, приводящим к увеличению количества бактериальных клеток в популяции.

Бактерии размножаются путем бинарного деления пополам, реже путем почкования. Грамположительные бактерии делятся путем вставания синтезирующихся перегородок деления внутрь клетки, а грамотрицательные — путем перетяжки, в результате образования гантелевидных фигур, из которых образуются две одинаковые клетки.

Делению клеток предшествует репликация бактериальной хромосомы по полуконсервативному типу (двухспиральная цепь ДНК раскрывается, и каждая нить достраивается комплементарной нитью), приводящая к удвоению молекул ДНК бактериального ядра — нуклеоида.

**Ответ к вопросу № 8**

В основу классификации вирусов положены следующие категории:

- тип нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК), ее структура, количество нитей (одна или две), особенности воспроизводства вирусного генома;
- размер и морфология вирионов, количество капсомеров и тип симметрии;

- наличие суперкапсида;
- чувствительность к эфиру и дезоксирибонуклеату;
- место размножения в клетке;
- антигенные свойства и пр.

### **Ответ к вопросу № 9**

Простые, или безоболочечные, вирусы состоят из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки, называемой капсидом. Капсид состоит из повторяющихся морфологических субъединиц — капсомеров. Нуклеиновая кислота и капсид взаимодействуют друг с другом, образуя нуклеокапсид.

Сложные, или оболочечные, вирусы снаружи капсида окружены липопротеиновой оболочкой (суперкапсидом, или пеплосом). Эта оболочка является производной структурой от мембран вирус-инфицированной клетки. На оболочке вируса расположены гликопротеиновые шипы, или шипики (пепломеры). Под оболочкой некоторых вирусов находится матриксный М-белок.

### **Ответ к вопросу № 10**

Вирусологический метод включает культивирование вирусов, их индикацию и идентификацию. Материалами для вирусологического исследования могут быть кровь, различные секреты и экскреты, биоптаты органов и тканей человека. Исследование крови часто проводят в целях диагностики арбовирусных заболеваний. В слюне могут быть обнаружены вирусы бешенства, эпидемического паротита, простого герпеса. Носоглоточные смывы служат для выделения возбудителя гриппа, кори, риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, аденовирусов. В смывах с конъюнктивы обнаруживают аденовирусы. Из фекалий выделяют различные энтеровирусы, адено-, рео- и ротавирусы.

Для выделения вирусов используют культуры клеток, куриные эмбрионы, иногда лабораторных животных.

Источник получения клеток — ткани, извлечённые у человека при операции, органы эмбрионов, животных и птиц.

### **Ответ к вопросу № 11**

В основе всех метаболических реакций в бактериальной клетке лежит деятельность ферментов, которые принадлежат к 6 классам:

- а) гидролазы - расщепляют белки, углеводы, липиды путем присоединения воды;
- б) оксидоредуктазы - катализируют окислительно-восстановительные реакции;
- в) трансферазы - осуществляют перенос отдельных атомов от молекулы к молекуле;
- г) лиазы - отщепляют химические группы негидролизным путем;
- д) изомеразы - принимают участие в обмене углеводов;
- е) лигазы - оказывают содействие биосинтетическим реакциям клетки.

Ферменты, образуемые бактериальной клеткой, могут локализоваться как внутри клетки — эндоферменты, так и выделяться в окружающую среду — экзоферменты. Экзоферменты играют большую роль в обеспечении бактериальной клетки доступными для проникновения внутрь источниками углерода и энергии. Большинство гидролаз является экзоферментами, которые, выделяясь в окружающую среду, расщепляют крупные молекулы пептидов, полисахаридов, липидов до мономеров и димеров, способных проникнуть внутрь клетки. Ряд экзоферментов, например, гиалуронидаза, коллагеназа и другие, являются ферментами агрессии. Некоторые ферменты локализованы в периплазматическом пространстве бактериальной клетки. Они участвуют в процессах переноса веществ в бактериальную клетку. Ферментативный спектр является таксономическим признаком, характерным для семейства, рода и — в некоторых случаях — для видов. Поэтому определением спектра ферментативной активности пользуются при установлении таксономического положения бакте-

рий. Наличие экзоферментов можно определить при помощи дифференциально-диагностических сред, поэтому для идентификации бактерий разработаны специальные тест-системы, состоящие из набора дифференциально-диагностических сред.

### Ответ к вопросу № 12

#### Принципы культивирования бактерий:

**Питательность.** Они должны содержать вещества, причем находящиеся в легко усвояемом виде, необходимые микроорганизмам для питания и пополнения энергии. К ним относят органогены и минеральные вещества.

**Оптимальный уровень рН.** Он влияет на проницаемость клеточной оболочки и, соответственно, на возможность усвоения питательных веществ бактерией. Чаще всего значение водородного показателя должно быть на уровне 7,2–7,4.

**Изотоничность.** Осмотическое давление в питательной среде для культивирования бактерий должно иметь те же значения, что и внутри микробных клеток. Обычно оно соответствует 0,5 % раствору NaCl.

**Стерильность.** Связано это с тем, что появление посторонних бактерий исказит результаты изучения анализируемого штамма.

**Уровень влажности.** Этот показатель наряду с консистенцией среды должен иметь оптимальные характеристики для конкретного вида бактерий.

**Окислительно-восстановительный потенциал (RН2).** Он показывает соотношение веществ, которые отдают и которые принимают электроны, а также уровень насыщения кислородом питательной среды.

**Унифицированность.** Важно, чтобы питательная среда содержала неизменные количества отдельных ее ингредиентов. Кроме того, предпочтительны прозрачные растворы, на которых легче отслеживать рост культуры или заметить ее загрязнение.

### Ответ к вопросу № 13

С современных позиций нормальную микрофлору следует рассматривать как совокупность множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих определенный биотоп в организме. К нормальной микрофлоре человека относят микробные ассоциации, сформировавшиеся в процессе эволюции, в результате селекции наиболее адаптированных штаммов микроорганизмов.

Организм человека и его микрофлора находятся в состоянии динамического равновесия (эубиоза) и являются единой экологической системой.

Микрофлора человека и ее значение.

Ребенок развивается в организме матери в норме в стерильных условиях. Формирование новой экологической системы начинается в момент рождения, причем основой ее является микрофлора матери и окружающей ребенка внешняя среда (прежде всего воздуха). В течение короткого времени кожные покровы и слизистые оболочки, сообщаемые со внешней средой, заселяются разнообразными микроорганизмами. В формировании микрофлоры детей первого года (главным образом- бифидобактерии и лактобактерии) существенную роль имеет (грудное) вскармливание.

Через 4—12 ч после родов в составе микрофлоры полости рта обнаруживают зеленящие (альфа-гемолитические) стрептококки, которые сопутствуют человеку в течение всей его жизни.

#### К этим микроорганизмам уже в раннем детстве добавляются:

- стафилококки;
- грамотрицательные диплококки (нейссерии);
- коринебактерии (дифтероиды);
- иногда молочнокислые бактерии (лактобациллы).

#### Во время прорезывания зубов на слизистых оболочках поселяются:

- анаэробные спирохеты;



- бактериоиды;
- фузобактерии;
- лактобациллы.

**Нормальная микрофлора отдельных биотопов различна, но подчиняется ряду основных закономерностей:**

- она достаточно стабильна;
- образует биопленку;
- представлена несколькими видами, среди которых выделяют доминантные виды и виды-наполнители;
- преобладающими являются анаэробные бактерии.

Микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору, образуют четкую морфологическую структуру — биопленку.

Биопленка представляет собой полисахаридный каркас, состоящий из микробных полисахаридов и муцина, который продуцирует клетки макроорганизма. В этом каркасе иммобилизованы микро-колонии бактерий - представителей нормальной микрофлоры, которые могут располагаться в несколько слоев.

В состав нормальной микрофлоры входят как анаэробные, так и аэробные бактерии, соотношение которых в большинстве биоценозов составляет 10: 1—100: 1.

Заселение бактериями различных областей тела начинается в момент рождения человека и продолжается на протяжении всей его жизни.

**В составе нормальной микрофлоры различают:**

- постоянную микрофлору, — представлена относительно стабильным составом микроорганизмов, обычно обнаруживаемых в определенных местах тела человека у людей определенного возраста;
- временную микрофлору, — попадает на кожу или слизистые оболочки из окружающей среды, не вызывая заболеваний и не обитая постоянно на поверхностях тела человека. Она представлена сапрофитными условно-патогенными микроорганизмами, которые обитают на коже или слизистых оболочках в течение нескольких часов, дней или недель.

В норме многие ткани и органы здорового человека свободны от микроорганизмов, т. е. стерильны. К ним относятся:

- внутренние органы;
- головной и спинной мозг;
- альвеолы легких;
- внутреннее и среднее ухо;
- кровь, лимфа, спинномозговая жидкость;
- матка, почки, мочеточники и моча в мочевом пузыре.

Это обеспечивается наличием неспецифических клеточных и гуморальных факторов иммунитета, препятствующих проникновению микробов в эти ткани и органы.

**Нормальная микрофлора кожи.**

Наиболее заселены микроорганизмами места, защищенные от действия света и высыхания. Наиболее постоянен состав микрофлоры в области устьев сально-волосяных фолликулов. Чаще выявляют *Staphylococcus epidermidis* и *S.saprophyticus*, грибы рода *Candida*.

**Микрофлора дыхательных путей.**

Слизистые оболочки гортани, трахеи, бронхов и альвеолы здорового человека не содержат микроорганизмов. Основная масса микрофлоры рото- и носоглотки приходится на зеленого стрептококка, реже выявляются нейссерии, дифтероиды и стафилококки.

**Микрофлора мочевого тракта.**

Микробный биоценоз скуден, верхние отделы обычно стерильны. Во влагалище здоровой женщины преобладают молочнокислые палочки Додерлейна (лактобактерии), создающие кислую рН, угнетающую рост грамотрицательных бактерий и стафилококков.

**Микрофлора ЖКТ.**

В желудке с кислой реакцией среды и верхних отделов тонкой кишки количество микроорганизмов не превышает 1000 в мл, чаще обнаруживают лактобациллы, энтерококки, дрожжи, бифидобактерии, E.coli.

Микрофлора толстого кишечника наиболее стабильна и многообразна. Доминирующей группой в норме являются бесспорные анаэробные бактерии (бифидобактерии и бактероиды)- до 99%. Выделяют (пристеночную) и просветную микрофлору.

Нормальная микрофлора и особенно микрофлора толстого кишечника оказывает существенное влияние на организм. Основные ее функции:

- защитная;
- иммуностимулирующая;
- пищеварительная;
- метаболическая

#### **Ответ к вопросу № 14**

**Физические факторы.** Высокая температура уничтожает микроорганизмы (см. методы стерилизации), высушивание тоже губительно для большинства из них. Такое же влияние на микроорганизмы оказывают высокие дозы излучения. При этом ультрафиолетовые лучи обладают большим антимикробным действием, чем солнечные, и по бактерицидному эффекту в диапазоне длины волны от 230 до 330 мкм превосходят даже ионизирующую радиацию. В связи с этим они широко используются для дезинфекции воздуха в операционных, палатах родильных домов, больничных и лабораторных боксах.

Несколько меньшим микробоцидным действием обладает ультразвук. Практическое использование нашли ультразвуковые – волны с частотой колебаний 20 000 Гц/с и больше – для консервации продуктов. Антибактериальное действие обнаружено и у аэроионов – большее у отрицательно заряженных, меньшее – у несущих положительный заряд

**Химические вещества.** В больших концентрациях ряд химических веществ используют как дезинфицирующие средства. Под дезинфекцией понимают полное или частичное (селективное) уничтожение патогенных микробов. В соматических больницах, инфекционных клиниках, эпидемических очагах проводят текущую или многократную ежедневную дезинфекцию выделений больного, его белья, посуды и заключительную однократную, осуществляемую после выздоровления и выписки из больницы или удаления больного (носителя) из помещения.

**Биологические факторы.** К антимикробным факторам биологического происхождения относят иммуноглобулины, антибиотики и другие химиопрепараты, фитонциды, фаги, бактерии–конкуренты – симбионты организма, которые составляют основной арсенал этиотропных препаратов, применяемых для проведения антисептики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

#### **Ответ к вопросу № 15**

**Антибиотики** — химиотерапевтические вещества, продуцируемые микроорганизмами, животными клетками, растениями, а также их производные и синтетические продукты, которые обладают избирательной способностью угнетать и задерживать рост микроорганизмов, а также подавлять развитие злокачественных новообразований.

**В основу главной классификации** антибиотиков положено их химическое строение.

Наиболее важными классами синтетических антибиотиков являются хинолоны и фторхинолоны (например, ципрофлоксацин), сульфаниламиды (сульфадиметоксин), имидазолы (метронидазол), нитрофураны (фурадонин, фурагин).

**По спектру действия** антибиотики делят на пять групп в зависимости от того, на какие микроорганизмы они оказывают воздействие. Кроме того, существуют противоопухолевые антибиотики, продуцентами которых также являются актиномицеты. Каждая из этих групп включает две подгруппы: антибиотики широкого и узкого спектра действия.

Антибактериальные антибиотики составляют самую многочисленную группу препаратов. Преобладают в ней антибиотики широкого спектра действия, оказывающие влияние на представителей всех трех отделов бактерий. К антибиотикам широкого спектра действия относятся аминогликозиды, тетрациклины и др. Антибиотики узкого спектра действия эффективны в отношении небольшого круга бактерий, например, полет-миксины действуют на грациликотные, ванкомицин влияет на грамположительные бактерии.

В отдельные группы выделяют противотуберкулезные, противолепрозные, противосифилитические препараты.

Противогрибковые антибиотики включают значительно меньшее число препаратов. Широким спектром действия обладает, например, амфотерицин В, эффективный при кандидозах, бластомикозах, аспергиллезах; в то же время нистатин, действующий на грибы рода *Candida*, является антибиотиком узкого спектра действия.

Антипротозойные и противовирусные антибиотики насчитывают небольшое число препаратов.

Противоопухолевые антибиотики представлены препаратами, обладающими цитотоксическим действием. Большинство из них применяют при многих видах опухолей, например, митомицин С.

Действие антибиотиков на микроорганизмы связано с их способностью подавлять те или иные биохимические реакции, происходящие в микробной клетке.

**В зависимости от механизма действия различают пять групп антибиотиков:**

1. антибиотики, нарушающие синтез клеточной стенки. К этой группе относятся, например,  $\beta$ -лактамы. Препараты этой группы характеризуются самой высокой избирательностью действия: они убивают бактерии и не оказывают влияния на клетки микроорганизма, так как последние не имеют главного компонента клеточной стенки бактерий — пептидогликана. В связи с этим  $\beta$ -лактамы являются наименее токсичными для макроорганизма;
2. антибиотики, нарушающие молекулярную организацию и синтез клеточных мембран. Примерами подобных препаратов являются полимиксины, полиены;
3. антибиотики, нарушающие синтез белка; это наиболее многочисленная группа препаратов. Представителями этой группы являются аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, левомицетин, вызывающие нарушение синтеза белка на разных уровнях;
4. антибиотики — ингибиторы синтеза нуклеиновых кислот. Например, хинолоны нарушают синтез ДНК, рифампицин — синтез РНК;
5. антибиотики, подавляющие синтез пуринов и аминокислот. К этой группе относятся, например, сульфаниламиды.

### **Ответ к вопросу № 16**

Рациональная антибиотикотерапия заключается в следующем:

1. применение антибиотиков лишь в случае необходимости;
2. учет противопоказаний для назначения антибиотиков;
3. начало лечения с антибиотиков ШСД, после установления возбудителя выбирают антибиотик, к которому чувствителен данный возбудитель;
4. определение антибиотикорезистентности;
5. комбинации антибиотиков;
6. выбор оптимальной дозы.

Профилактика развития осложнений состоит, прежде всего, в соблюдении принципов рациональной антибиотикотерапии (антимикробной химиотерапии):

• **Микробиологический принцип.** До назначения препарата следует установить возбудителя инфекции и определить его индивидуальную чувствительность к антимикробным химиотерапевтическим препаратам. По результатам антибиотикограммы больному назначают препарат узкого спектра действия, обладающий наиболее выраженной активностью в

отношении конкретного возбудителя, в дозе, в 2—3 раза превышающей минимальную ингибирующую концентрацию. Если возбудитель пока неизвестен, то обычно назначают препараты более широкого спектра, активные в отношении всех возможных микробов, наиболее часто вызывающих данную патологию. Коррекцию лечения проводят с учетом результатов бактериологического исследования и определения индивидуальной чувствительности конкретного возбудителя (обычно через 2-3 дня). Начинать лечение инфекции нужно как можно раньше (во-первых, в начале заболевания микробов в организме меньше, во-вторых, препараты активнее действуют на растущих и размножающихся микробов).

- **Фармакологический принцип.** Учитывают особенности препарата — его фармакокинетику и фармакодинамику, распределение в организме, кратность введения, возможность сочетания препаратов и т. п. Дозы препаратов должны быть достаточными для того, чтобы обеспечить в биологических жидкостях и тканях микростатические или микробоцидные концентрации. Необходимо представлять оптимальную продолжительность лечения, так как клиническое улучшение не является основанием для отмены препарата, потому что в организме могут сохраняться возбудители, и может быть рецидив болезни. Учитывают также оптимальные пути введения препарата, так как многие антибиотики плохо всасываются из ЖКТ или не проникают через гематоэнцефалический барьер.

- **Клинический принцип.** При назначении препарата учитывают, насколько безопасным он будет для данного пациента, что зависит от индивидуальных особенностей состояния больного (тяжесть инфекции, иммунный статус, пол, наличие беременности, возраст, состояние функции печени и почек, сопутствующие заболевания и т.п.). При тяжелых, угрожающих жизни инфекциях особое значение имеет своевременная антибиотикотерапия. Таким пациентам назначают комбинации из двух-трех препаратов, чтобы обеспечить максимально широкий спектр действия. При назначении комбинации из нескольких препаратов следует знать, насколько эффективным против возбудителя и безопасным для пациента будет сочетание данных препаратов, т. е. чтобы не было антагонизма лекарственных средств в отношении антибактериальной активности и не было суммирования их токсических эффектов.

- **Эпидемиологический принцип.** Выбор препарата, особенно для стационарного больного, должен учитывать состояние резистентности микробных штаммов, циркулирующих в данном отделении, стационаре и даже регионе. Следует помнить, что антибиотикорезистентность может не только приобретаться, но и теряться, при этом восстанавливается природная чувствительность микроорганизма к препарату. Не изменяется только природная устойчивость.

- **Фармацевтический принцип.** Необходимо учитывать срок годности и соблюдать правила хранения препарата, так как при нарушении этих правил антибиотик может не только потерять свою активность, но и стать токсичным за счет деградации. Немаловажна также и стоимость препарата.

### Ответ к вопросу № 17

Патогенность — видовой признак, передающийся по наследству, закрепленный в геноме мик-роорганизма, в процессе эволюции паразита, т. е. это генотипический признак, отражающий потенциальную возможность микроорганизма проникать в макроорганизм (инфективность) и размножаться в нем (инвазионность), вызывать комплекс патологических процессов, возникающих при заболевании.

Фенотипическим признаком патогенного микроорганизма является его вирулентность, т.е. свойство штамма, которое проявляется в определенных условиях (при изменчивости микроорганизмов, изменении восприимчивости макроорганизма и т.д.). Вирулентность можно повышать, понижать, измерять, т.е. она является мерой патогенности. Количественные показатели вирулентности могут быть выражены в DLM (минимальная летальная доза), DL (доза, вызывающая гибель 50 % экспериментальных животных). При этом учитывают вид животных, пол, массу тела, способ заражения, срок гибели.

К факторам патогенности относят способность микроорганизмов прикрепляться к клеткам (адгезия), размещаться на их поверхности (колонизация), проникать в клетки (инвазия) и противостоять факторам защиты организма (агрессия).

**Адгезия** является пусковым механизмом инфекционного процесса. Под адгезией понимают способность микроорганизма адсорбироваться на чувствительных клетках с последующей колонизацией. Структуры, ответственные за связывание микроорганизма с клеткой называются адгезинами и располагаются они на его поверхности. Адгезины очень разнообразны по строению и обуславливают высокую специфичность - способность одних микроорганизмов прикрепляться к клеткам эпителия дыхательных путей, других - кишечного тракта или мочеполовой системы и т.д. На процесс адгезии могут влиять физико-химические механизмы, связанные с гидрофобностью микробных клеток, суммой энергии притяжения и отталкивания. У грамотрицательных бактерий адгезия происходит за счет пилей I и общего типов. У грамположительных бактерий адгезины представляют собой белки и тейхоевые кислоты клеточной стенки. У других микроорганизмов эту функцию выполняют различные структуры клеточной системы: поверхностные белки, липополисахариды, и др.

**Инвазия.** Под инвазивностью понимают способность микробов проникать через слизистые, кожу, соединительно-тканые барьеры во внутреннюю среду организма и распространяться по его тканям и органам. Проникновение микроорганизма в клетку связывается с продукцией ферментов, а также с факторами, подавляющими клеточную защиту. Так фермент гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту, входящую в состав межклеточного вещества, и, таким образом, повышает проницаемость слизистых оболочек и соединительной ткани. Нейраминидаза расщепляет нейраминовою кислоту, которая входит в состав поверхностных рецепторов клеток слизистых оболочек, что способствует проникновению возбудителя в ткани.

**Агрессия.** Под агрессивностью понимают способность возбудителя противостоять защитным факторам макроорганизма. К факторам агрессии относятся: протеазы - ферменты, разрушающие иммуноглобулины; коагулаза - фермент, свертывающий плазму крови; фибринолизин - растворяющий сгусток фибрина; лецитиназа - фермент, действующий на фосфолипиды мембран мышечных волокон, эритроцитов и других клеток. Патогенность может быть связана и с другими ферментами микроорганизмов, при этом они действуют как местно, так и генерализовано.

**Токсины.** Многие факторы вирулентности — это белки, которые патоген вырабатывает, а затем выделяет (секретирует) в окружающую среду и которые вызывают повреждение тканей хозяина. Например, при пищевых отравлениях именно токсины вызывают симптомы заболевания.

### Ответ к вопросу № 18

Для характеристики вирулентности пользуются количественными показателями, определяющими способность исследуемой микробной культуры вызывать гибель искусственно зараженных ею подопытных животных. Изучение вирулентности бывает сопряжено с рядом трудностей, так как она определяется не только комплексом культурно-морфологических, токсигенных и биологических свойств микроба, но и резистентностью микроорганизма, подверженной большим колебаниям в связи с видом, возрастом животных, режимом их питания, температурой внешней среды, а также способом заражения, принятым в опыте. Поэтому при установлении вирулентности микроба очень важно вести исследование, точно соблюдая стандартность всех условий опыта.

Для определения вирулентности микробных культур чаще всего используют белых мышей. В том случае, когда белые мыши невосприимчивы к исследуемому возбудителю заболевания, пользуются другими видами животных: крысами, морскими свинками или кроликами. Для определения вирулентности применяют молодую культуру микроба, так как старые культуры содержат большое количество мертвых клеток.

Культуру микроба для заражения выращивают на мясопептонном агаре или другой плотной питательной среде, так как бульон, представляя собой сложный белковый субстрат, небезразличен для животного организма и может извращать результаты опыта. Исследуемую культуру микроба, выращенную на скошенном мясопептонном агаре, смывают изотоническим раствором хлорида натрия и стандартизируют по оптическому стандарту так, чтобы в 1 мл этого раствора содержалось определенное количество микробных тел. В зависимости от вида культуры, патогенности ее для животных, взятых в опыт, а также от цели и задач исследования количество микробных тел, содержащееся в 1 мл взвеси, может колебаться от единиц до миллиардов. В тех случаях, когда по каким-либо причинам получить агаровую культуру невозможно, пользуются суточной бульонной культурой. Для определения минимальной летальной дозы из бульонной культуры готовят ряд последовательных десятикратных разведений: 1:10, 1:100, 1:1000, 1:10000, 1:100000 и т.д.

Исследуемую взвесь бактерий вводят различными способами: внутривенно, внутрибрюшинно, внутримышечно, подкожно, интраназально — в зависимости от целей и задач исследования.

Отстандартизованную взвесь микробов в изотоническом растворе хлорида натрия, а также разведения бульонной культуры готовят с таким расчетом, чтобы различные дозы микроба, используемые в опыте, содержались в одинаковых объемах жидкости.

Каждую дозу культуры вводят одновременно нескольким животным. При определении минимальной смертельной дозы учитывают и отмечают в протоколе опыта следующие данные:

- количество микробов, введенных в организм животного;
- способ их введения;
- масса тела зараженного животного;
- сроки гибели после заражения.

Степень вирулентности чаще всего характеризуют тремя следующими показателями:

- Минимальная смертельная доза D<sub>lm</sub> (Dosis letalis minima), т.е. наименьшая доза микробов, которая при определенном способе заражения, в определенных условиях опыта вызывает гибель около 95% подопытных животных.
- Наименьшая безусловно смертельная доза D<sub>ll</sub> (Dosis letalis) — наименьшая доза микробов, являющаяся смертельной для всех 100% животных, взятых в опыт.
- Средняя смертельная доза микробов LD<sub>50</sub> (Dosis letalis 50%) — доза микробов, вызывающая гибель 50% зараженных животных.
- Показатель LD<sub>50</sub> позволяет получить более достоверные результаты, и потому он чаще других используется в практике экспериментальных исследований.

В отличие от D<sub>lm</sub> и D<sub>ll</sub>, определявшихся непосредственно по результатам опыта, LD<sub>50</sub> вычисляется путем довольно сложных математических расчетов. Более прост метод Кербера, в котором простота расчета удачно сочетается с достаточно высокой точностью получаемых результатов.

### Ответ к вопросу № 19

**Под инфекционной болезнью** следует понимать индивидуальный случай определяемого лабораторно и/или клинически инфекционного состояния данного макроорганизма, обусловленного действием микробов и их токсинов, и сопровождающегося различными степенями нарушения гомеостаза. Это частный случай проявления инфекционного процесса у данного конкретного индивидуума. Об инфекционной болезни говорят тогда, когда происходит нарушение функции макроорганизма, сопровождающееся формированием патологического морфологического субстрата болезни.

**Для инфекционного заболевания характерны определенные стадии развития:**

**1. Инкубационный период** — время, которое проходит с момента заражения до начала клинических проявлений болезни. В зависимости от свойств возбудителя, иммунного статуса

макроорганизма, характера взаимоотношений между макро- и микроорганизмом инкубационный период может колебаться от нескольких часов до нескольких месяцев и даже лет;

**2. Продромальный период** — время появления первых клинических симптомов общего характера, неспецифических для данного заболевания, например, слабость, быстрая утомляемость, отсутствие аппетита и т. д.;

**3. Период острых проявлений заболевания** — разгар болезни. В это время проявляются типичные для данного заболевания симптомы: температурная кривая, высыпания, местные поражения и т. п.;

**4. Период реконвалесценции** — период угасания и исчезновения типичных симптомов и клинического выздоровления.

Не всегда клиническое выздоровление сопровождается освобождением макроорганизма от микроорганизмов. Иногда на фоне полного клинического выздоровления практически здоровый человек продолжает выделять в окружающую среду патогенные микроорганизмы, т.е. наблюдается острое носительство, иногда переходящее в хроническое носительство (при брюшном тифе — пожизненное).

### Ответ к вопросу № 20

Серологический метод диагностики инфекционных заболеваний особую ценность имеет в том случае, если выделить возбудителя не представляется возможным. При этом необходимо выявить повышение титров АТ, в связи с чем исследуют парные образцы сыворотки, взятые в интервале 10 – 20 суток (иногда этот интервал может быть более длительным). Антитело обычно появляется в крови на 1-2ю неделю заболевания и циркулирует в организме относительно долго, что позволяет использовать их выявление для ретроспективных эпидемиологических исследований. Определение классов Ig четко характеризует этапы инфекционного процесса, а также может служить косвенным прогностическим критерием. Особое значение имеют методы выявления микробных Ag. В значимых количествах они появляются уже на самых ранних сроках, что делает их идентификацию важным инструментом экспресс – диагностики инфекционных заболеваний, а количественное их определение в динамике инфекционного процесса служит критерием эффективности проводимой антимикробной терапии.

**Сущность серологических методов исследования** состоит в определении титра антител в сыворотке крови больного в динамике болезни по отношению к известному антигену, вводимому в серологическую реакцию.

**В клинической практике чаще всего используется реакция агглютинации (РА) Видаля**, ее разновидности, РНГА, РСК и более информативные современные методы (ИФА, РИА, ЛИФА и др.).

**РА** — определение неизвестных антител с помощью известных антигенов и установление вида возбудителя с помощью известных антител. **РИГА и РНГА** — более специфичны, используются меченные эритроциты. **РТГА** — основан на способности некоторых вирусов агглютинировать эритроциты. **РИ** — реакция иммунодиффузии, различная способность антигенов и антител диффундировать в геле. **РСК** титрование антигенов или антител по степени фиксации комплекта с комплексом антиген-антитело. **РН** - способность антител нейтрализовать токсины и антигены вирусов. **ИФА** — используются антитела, конъюгированные с ферментом. **РИА** — используется радиоактивная метка антигенов или антител. **ЛИФА** — лантанидный иммунофлюоресцентный анализ — используются в качестве метки элементы редкоземельных металлов.

### Ответ к вопросу № 21

**В диагностических целях** при обнаружении антител в сыворотке крови больных, реконвалесценто́в и бактерионосителей используются серологические реакции.

**Для постановки таких реакций** применяются диагностикумы - препараты, содержащие взвесь обезвреженных микроорганизмов или определенные антигены.

Необходимость использования диагностикумов для серологических реакций связана не только с явным их преимуществом перед живыми культурами микробов (безопасность в работе), но еще и потому, что для приготовления диагностикумов подбираются штаммы микроорганизмов с высокой чувствительностью к антителам и способностью длительно сохранять антигенные свойства.

**Для инактивации микроорганизмов** при приготовлении диагностикумов чаще всего используются химические вещества, особенно формалин, являющийся лучшим консервантом. Убитые нагреванием микробы хуже сохраняют антигенные свойства и применяются редко.

**В серологических реакциях** (реакции агглютинации, реакции пассивной гемагглютинации, реакции связывания комплемента, реакции торможения гемагглютинации) для выявления специфических антител применяются: бактериальные, эритроцитарные и вирусные диагностикумы.

Бактериальные диагностикумы могут содержать инактивированную микробную взвесь или отдельные антигенные компоненты бактерий: О, Н или Vi-антигены и используются в реакциях агглютинации.

Эритроцитарные диагностикумы представляют собой эритроциты (обработанные танином или формалином) с адсорбированными на них антигенами, извлеченными из бактерий, и применяются в РПГА (реакции пассивной гемагглютинации). В том случае, когда РПГА используется для выявления антигена в выделениях больных, в тканях и др., применяют «антительные диагностикумы», т. е. эритроциты, сенсibilизированные антителами.

Вирусные диагностикумы — препараты, содержащие инактивированные вирусосодержащие жидкости (культуральные, из куриных эмбрионов или организма животных, зараженных соответствующим вирусом), применяются в РСК (реакции связывания комплемента), реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и реакции нейтрализации.

## **Ответ к вопросу № 22**

Вакцинопрофилактика – иммунизация вакцинами с целью создания активного иммунитета. Используется для обязательной плановой профилактики (корь, БЦЖ) или по эпидемическим показаниям (лептоспироз). Срок действия до одного года, редко дольше.

Группы вакцин:

1. живые (аттенуированные, дивергентные и векторные рекомбинантные).
2. инактивированные (корпускулярные, субклеточные, молекулярные).
3. химические.

Аттенуированные вакцины – на основе авирулентных штаммов микроорганизмов, сохранивших антигенные свойства (туберкулёз, полиомиелит).

Дивергентные вакцины – из микроорганизмов родственных возбудителю, сходных по антигенам, но авирулентных для человека (оспа).

Векторные рекомбинантные (генно-инженерные). Например, вакцина против гепатита В (вирус коровьей оспы с встроенным геном НВs антигена).

Корпускулярные вакцины - из убитых цельных бактерий или вирусов (коклюш, грипп).

Субклеточные вакцины (субвирионные) из разрушенных микроорганизмов выделяют нужные антигенные комплексы (брюшной тиф).

Молекулярные вакцины (анатоксины) обезвреженные молекулы экзотоксина, сохранившие антигенность, но потерявшие токсичность (дифтерия, столбняк).

Вакцины могут быть моновакцины (против одного вида микроорганизмов) и поливакцины, а также ассоциированные (т.е. содержат смесь антигенов и анатоксинов различных микроорганизмов).



**Ответ к вопросу № 23**

Иммунопрофилактика и иммунотерапия являются разделами иммунологии, которые изучают и разрабатывают способы и методы специфической профилактики, лечения и диагностики инфекционных и неинфекционных болезней с помощью иммунобиологических препаратов, оказывающих влияние на функцию иммунной системы, или действие которых основано на иммунологических принципах.

Иммунопрофилактика направлена на создание активного или пассивного иммунитета к возбудителю инфекционной болезни, его антигену с целью предупреждения возможного заболевания путем формирования невосприимчивости к ним организма.

Иммунотерапия направлена на лечение уже развившейся болезни, в основе которой лежит нарушение функции иммунной системы.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия применяются, когда необходимо:

- а) сформировать, создать специфический иммунитет, активизировать деятельность иммунной системы;
- б) подавить активность звеньев иммунной системы;
- в) нормализовать работу иммунной системы.

Иммунопрофилактика и иммунотерапия применяются в профилактике и лечении инфекционных болезней, аллергий, иммунопатологических состояний, в онкологии, трансплантологии, при первичных и вторичных иммунодефицитах.

В лечении токсинемических инфекций (ботулизм, столбняк) значение имеет серотерапия, т.е. применение антитоксических сывороток, и иммуноглобулинов.

В терапии онкологических болезней применяются иммуноцитокнины.

Для всего этого – иммунобиологические препараты.

Нативные иммунные сыворотки содержат ненужные белки (альбумин), из этих сывороток выделяют и подвергают очистке специфические белки- иммуноглобулины.

**Ответ к вопросу № 24**

Род шигеллы (лат. *shigella*) входит в семейство энтеробактерии (лат. *enterobacteriaceae*), порядок энтеробактерии (лат. *enterobacteriales*), класс гамма-протеобактерии (лат. *γ proteobacteria*), тип протеобактерии (лат. *proteobacteria*), царство бактерии. В род шигеллы входит 4 вида, соответствующие четырем серогруппам:

- шигелла дизентерии (*shigella dysenteriae*), серогруппа А, включает 12 серотипов
- шигелла Флекснера (*shigella flexneri*), серогруппа В — 6 серотипов
- шигелла Бойда (лат. *shigella boydii*), серогруппа С — 23 серотипа
- шигелла Зонне (*shigella sonnei*), серогруппа D — 1 серотип

Основные свойства шигелл:

Морфологические свойства.

- Короткие неподвижные палочки, не образующие спор и капсул.

Тинкториальные свойства

- Грамотрицательны.

Культуральные свойства.

Хорошо растут на обычных питательных средах, не растут на голодной среде с цитратом или малонатом в качестве единственного источника углерода. Колонии на плотных средах – круглые, выпуклые, полупрозрачные, в случае диссоциации образуются шероховатые колонии R-формы. На МПБ в виде неравномерного помутнения, шероховатые формы образуют осадок. Свежевыделенные культуры шигелл Зонне обычно образуют колонии двух типов: мелкие круглые выпуклые (I фаза), крупные плоские (II фаза). Характер колонии зависит от наличия (I фаза) или отсутствия (II фаза) плазмиды, которая определяет вирулентность шигелл Зонне.

Шигеллы – факультативные анаэробы, температурный оптимум для роста 37<sup>0</sup>, рН=6,7-7,2.

Биохимические свойства.

Не образуют  $H_2S$ , не имеют уреазы. Реакция Фогеса-Проскауэра отрицательна, глюкозу и некоторые другие углеводы ферментируют с образованием кислоты без газа (кроме *S.flexneri*, *S.manchester*, *S.newcastle*), как правило, не ферментируют лактозу (за исключением шигелл Зонне), адонит, салицин и инозит, не разжижают желатин, обычно образуют каталазу, не имеют лизиндекарбоксилазы и фенилаланиндезаминазы. Международная классификация шигелл построена с учётом их биохимических признаков (манит-неферментирующие, манит-ферментирующие, медленно ферментирующие лактозу шигеллы) и особенностей антигенной структуры.

#### Антигенные свойства.

У шигелл обнаружены разные по специфичности О-антигены: общие для семейства Enterobacteriaceae, родовые, видовые, групповые и типоспецифические, а также К-антигены. Н-антигенов у них нет. В классификации учитываются только групповые и типоспецифические О-антигены. В соответствии с этими признаками род *Shigella* подразделяется на 4 подгруппы или 4 вида и включает 44 серотипа.

В подгруппу А (вид *S.dysenteriae*) включены шигеллы, не ферментирующие маннита. Вид включает в себя 12 серотипов. Каждый серотип имеет свой особый типовой антиген.

К подгруппе В (вид *S.flexneri*) относятся шигеллы, обычно ферментирующие маннит. шигеллы этого вида серологически родственны друг другу, они содержат типоспецифические антигены, по которым разделяются на 6 серотипов и групповые антигены, по которым серотипы подразделяются на подсеротипы. Липополисахаридный антиген О к всех шигелл Флекснера содержит групповой антиген 3, 4 как главную первичную структуру.

К подгруппе С (вид *S.boydii*) относятся шигеллы, обычно ферментирующие маннит. Члены группы серологически отличаются друг от друга. Вид включает 18 серотипов, каждый из которых имеет свой главный типовой антиген.

В подгруппу D (вид *S.sonnei*) включены шигеллы, обычно ферментирующие маннит и способные медленно ферментировать лактозу и сахарозу. Вид включает в себя один серотип. Для внутривидовой классификации шигелл Зонне предложено два метода: 1) деление их на 14 биохимических типов и подтипов по способности ферментировать мальтозу, рамнозу и ксилозу; 2) деление на фаготипы по чувствительности к набору соответствующих фагов.

#### **Ответ к вопросу № 25**

Сальмонеллез — острая кишечная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, возбудителями которой являются многочисленные бактерии из рода *Salmonella* (кроме *S. typhi*, *S. paratyphi A*, *S. schottmuelleri*). Род *Salmonella* содержит более 2000 видов, большая часть которых может стать причиной сальмонеллезов. Чаще других обнаруживаются *Salmonella typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. heidelberg*, *S. newport*.

**Эпидемиология.** Основным источником заболевания — животные, преимущественно домашние (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи и др.) и птицы (куры, утки, гуси и др.). Носителями сальмонелл могут быть и другие представители фауны: мыши, голуби, черепахи, устрицы, тараканы и др. Реже источниками заболевания являются люди — больные и носители. Механизм заражения — фекально-оральный. Основным путем передачи инфекции — пищевой. Факторами передачи могут быть не только мясо животных и птиц, инфицированное при жизни животного либо при его обработке, но и яйца. Наиболее восприимчивы к заболеванию люди со сниженным иммунным статусом (в том числе грудные дети) и больные, получающие антибиотики. Заболевание широко распространено на всех континентах. Подъем заболеваемости наблюдается летом.

**Патогенез.** Сальмонеллы проникают в организм через рот, достигают тонкого кишечника, где и разворачивается патологический процесс. Бактерии благодаря факторам адгезии прикрепляются к слизистой оболочке, проникают в ее глубокие слои, где захватываются макрофагами. Сальмонеллы размножаются и погибают с освобождением эндотоксина, который, помимо общей интоксикации, вызывает диарею и нарушение водно-солевого обмена.

Находящаяся в нормальном состоянии микрофлора кишечника в значительной мере препятствует накоплению сальмонелл. В некоторых случаях (при снижении иммунного статуса и высокой вирулентности возбудителя) возможно развитие бактериемии и поражение костей, суставов, мозговых оболочек и других органов.

**Иммунитет** после перенесенного заболевания сохраняется менее года.

**Микробиологическая диагностика.** В качестве основного материала для исследования используют рвотные массы, испражнения, промывные воды желудка. Применяют бактериологический и серологический (РА, РПГА) методы диагностики.

**Лечение** сальмонеллеза заключается в промывании желудка, диете, введении жидкостей для нормализации водно-солевого обмена. Антибиотики при формах средней тяжести и легких не назначают, так как их применение приводит к дисбактериозу и в результате более длительному течению болезни; кроме того, очень велико число антибиотикорезистентных сальмонелл.

**Профилактика** неспецифическая — санитарно-гигиенические мероприятия, заключающиеся, в частности, в правильной кулинарной обработке мяса и яиц.

### Ответ к вопросу № 26

Возбудитель – *Vibrio cholerae*, серогрупп О1 и О139, характеризуется токсическим поражением тонкого кишечника, нарушением водно-солевого баланса.

Морфологические и культуральные свойства. Вибрион имеет один полярно расположенный жгутик. Под действием пенициллина образуются L-формы. Грамотрицательны, спор не образуют. Факультативный анаэроб. Не требователен к питательным средам. Температурный оптимум 37С.

На плотных средах вибрионы образуют мелкие круглые прозрачные S-колонии с ровными краями. На скошенном агаре образуется желтоватый налет. В непрозрачных R-колониях бактерии становятся устойчивыми к действию бактериофагов, антибиотиков и не агглютинируются O-сыворотками.

Биохимические свойства. Активны: сбраживают до кислоты глюкозу, мальтозу, сахарозу, маннит, лактозу, крахмал. Все вибрионы делятся на шесть групп по отношению к трем сахарам (манноза, сахароза, арабиноза). Первую группу, к которой относятся истинные возбудители холеры, составляют вибрионы, разлагающие маннозу и сахарозу и не разлагающие арабинозу: разлагают белки до аммиака и индола. H<sub>2</sub>S не образуют.

Антигенная структура. Термостабильный O-антиген и термолабильный H-антиген. H-АГ являются общими для большой группы вибрионов.

Возбудители классической холеры и холеры Эль-Тор объединяются в серогруппу О1. Антигены серогруппы О1 включают в различных сочетаниях А-, В - и С-субъединицы. Сочетание субъединиц АВ называется сероваром Огава, сочетание АС — сероваром Инаба, сочетание АВС — Гикошима. R-формы колоний утрачивают O-АГ.

Резистентность. Вибрионы плохо переносят высушивание. Долго сохраняются в водоемах, пищевых продуктах. Биовар Эль-Тор более устойчив в окружающей среде, чем классический вибрион.

Эпидемиология. Острая кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи. Путь передачи - водный, пищевой. Источник инфекции — больной человек или вибрионоситель.

Факторы патогенности. Пили адгезии; фермент муциназа, разжижающий слизь и обеспечивающий доступ к эпителию. Эпителиальные клетки выделяют щелочной секрет, который в сочетании с желчью является прекрасной питательной средой для размножения вибрионов. Токсинообразование вибрионов, которые вырабатывают эндо- и экзотоксины. *Экзотоксин (энтеротоксин) холероген* — термолабильный белок, чувствителен к протеолитическим ферментам. Холероген содержит 2 субъединицы: А и В. А активизирует внутриклеточную аденилатциклазу, происходит повышение выхода жидкости в просвет кишечника. Диарея, рвота. *Фермент нейраминидаза* усиливает связывание холерного экзотоксина с эпителием

слизистой кишечника. *Эндотоксин* запускает каскад арахидоновой кислоты, которая запускает синтез простагландинов (E, F). Они вызывают сокращение гладкой мускулатуры тонкого кишечника и подавляют иммунный ответ, чем обусловлены диарея.

Клинические проявления. Инкубационный период 2—3 дня. Боль в животе, рвота, диарея.

Иммунитет. Гуморально-клеточный. При выздоровлении возникает напряженный непродолжительный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Выделение и идентификация возбудителя. Материал для исследования - выделения от больных (кал, рвота), вода.

Для экспресс-диагностики используют РИФ, ПЦР. Бактериоскопический метод в настоящее время не используется.

Лечение:

а) регидратация (восполнение потерь жидкости и электролитов введением изотонических растворов, а также плазмозаменяющих жидкостей внутривенно;

б) антибактериальная терапия (тетрациклины, фторхинолоны).

Профилактика. Санитарно-гигиенические мероприятия. Экстренная профилактика антибиотиками широкого спектра действия, а также вакцинопрофилактика. Современная вакцина представляет собой комплексный препарат, состоящий из холероген-анатоксина и химического О-антигена, обоих биоваров и сероваров Огава и Инаба. Прививка обеспечивает выработку вибриоцидных антител и антитоксинов в высоких титрах.

## Ответ к вопросу № 27

### Классификация

К роду *Helicobacter* в настоящее время относится до 10 видов микроорганизмов (*Helicobacter pylori*, *Helicobacter heilmannii*, *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter felis* и т.д.). Основным возбудителем заболеваний у человека является *H. pylori*. Определенное значение в патологии имеет *H. heilmannii*. Считается, что *Helicobacter pylori* играет существенную роль в патогенезе острого и хронического гастритов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Кроме того, инфекция *Helicobacter pylori* является предрасполагающим фактором в развитии рака желудка и лимфоцитарной опухоли желудочно-кишечного тракта (мальтомы).

### Культуральные свойства

Хорошо растут в микроаэрофильных условиях, в аэробных и анаэробных условиях не растут. Температурный оптимум 37°C, не растут при температуре 25-28 и 42°C, хорошо растут на кровяном агаре, на средах, содержащих 10% сыворотки. Не растут на средах, содержащих глицерин, желчные соли и NaCl.

### Биохимические свойства

Оксидазо- и каталазоположительны, проявляют выраженную уреазную активность, обладают фосфатазой, образуют H<sub>2</sub>S, не свертывают молоко.

### Характеристика заболевания

Источник инфекции – больные люди.

### Патогенез

При пероральном попадании возбудителя большое число бактерий скапливается в антральной части желудка, так как там мало клеток, секретирующих соляную кислоту, что помогает выживанию бактерий на поверхности эпителия. Проникая через слой слизи, хеликобактеры прикрепляются к эпителиальным клеткам (в области межклеточных ходов адгезины микроба связываются с мембранными гликолипидами, компонентами слизи), проникают в железы слизистой оболочки, разрушают слизистый слой и обуславливают контакт желудочного сока со стенкой органа. ЛПС стимулирует выделение ИЛ-8, миграцию нейтрофилов и способствует развитию острого воспаления. Локализация в области межклеточных ходов обусловлена хемотаксисом к местам выхода мочевины и гемина. Под действием фермента уреазы мочевины превращается в аммиак, который повреждает слизистую оболочку

желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, аммиак нейтрализует соляную кислоту желудка, способствуя выживанию хеликобактерий.

### **Клиническая картина**

Клинические проявления не отличаются от симптомов гастродуоденитов. *Инкубационный период* – 7 суток. В острой фазе заболевания отмечается изменение pH желудочного сока, тошнота, рвота, в дальнейшем появляются симптомы язвенного гастродуоденита.

### **Лабораторная диагностика**

Материал для исследования: биоптаты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

*Бактериоскопический метод.* Выявляют бактерии в препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином или акридиновым оранжевым. В фазовоконтрастном микроскопе определяют характерную подвижность.

*Бактериологический метод.* Производят посев материала на кровяной агар с амфотерицином, культивируют в термостате 5-7 суток при 37° в микрофильных, аэробных и анаэробных условиях. Вид микроба определяют по характерной морфологии и виде колоний, способности к росту только в микроаэрофильных условиях, по наличию оксидазной и уреазной активности.

### **Лечение**

Для лечения используются схемы, включающие ингибиторы желудочной секреции (блокатор протонного насоса омепразол), антибиотики (кларитромицин, азитромицин, доксициклин, метронидазол), коллоидный субцитрат висмута (Де-нол).

### **Профилактика**

Специфическая профилактика не разработана.

## **Ответ к вопросу № 28**

**Газовая гангрена** — раневая инфекция, вызываемая бактериями рода *Clostridium*, характеризуется быстро наступающим некрозом преимущественно мышечной ткани, тяжелой интоксикацией и отсутствием выраженных воспалительных явлений.

Морфологические и культуральные свойства. Палочковидные, грамположительные бактерии, образующие споры. В пораженных тканях клостридии газовой гангрены формируют капсулы, обладающие антифагоцитарной активностью, при попадании в окружающую среду образуют споры.

Биохимические свойства. Обладают высокой ферментативной активностью, расщепляют углеводы с образованием кислоты и газа; проявляют гистолитическую активность.

Антигенные свойства и токсинообразование. Каждый вид клостридии разделяется на серовары, продуцирующие экзотоксины и различающиеся по антигенным свойствам. Например, токсин *C. perfringens* подразделяется на 6 сероваров: А, В, С, D, Е и F. Из них патогенными для человека являются А и F, остальные патогенны для животных. *C. novii* по антигенным свойствам токсина разделяются на серовары А, В, С и D. Некоторые токсины обладают свойствами ферментов.

Патогенез. Возникновению газовой гангрены способствует ряд условий: попадание микробов в рану (заболевание обычно вызывается ассоциацией нескольких видов анаэробов и реже одним из них), наличие некротических тканей, снижение резистентности. В некротических тканях анаэробы часто находят условия гипоксии, благоприятные для их размножения. Образуемые ими токсины и ферменты приводят к повреждению здоровых тканей и тяжелой общей интоксикации организма; а-токсин, лецитиназа, расщепляет лецитин — важный компонент клеточных мембран. Выделяемые гиалуронидаза и коллагеназа увеличивают проницаемость тканей, а также способствуют распространению микроба в окружающей ткани.

Клиника. Инкубационный период короткий — 1—3 дня. Отеки, газообразованием в ране, выраженной интоксикацией организма. Течение болезни усугубляют сопутствующие бактерии.

Иммунитет. Перенесенная инфекция не оставляет иммунитета. Ведущая роль в защите от токсина принадлежит антитоксинам.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования (кусочки пораженных тканей, раневое отделяемое) микроскопируют. Диагноз подтверждается при обнаружении грам «+» палочек в материале в отсутствии лейкоцитов. Проводят бактериологическое исследование – обнаружение *S. perfringens* в фекалиях – пищевая токсикоинфекция;

Лечение. Хирургическое: удаляют некротические ткани. Вводят антитоксические сыворотки, применяют антибиотики и гипербарическую оксигенацию.

Антитоксические сыворотки - в жидком и сухом виде после очистки методом ферментативного гидролиза анатоксических сывороток, полученных при иммунизации лошадей анатоксинами. Применяют для экстренной профилактики и специфической терапии.

Профилактика. Хирургическая обработка ран, соблюдение асептики и антисептики при операциях. Для специфической активной иммунизации применяют анатоксин в составе секстана токсина, создающий приобретенный, искусственный, активный, антитоксический иммунитет.

### Ответ к вопросу № 29

**Ботулизм** — острое инфекционное заболевание, характеризующееся интоксикацией организма с преимущественным поражением центральной нервной системы. Болезнь возникает в результате употребления пищевых продуктов, содержащих токсина *Clostridium botulinum*.

Морфологические и тинкториальные свойства. *C. botulinum* — грамположительные палочки с закругленными концами, образуют споры и имеют вид веретена. Капсулой не обладают, перитрихи.

Культуральные свойства. Строгий анаэроб. Оптимальными для его роста являются температура 30С. На кровяном агаре образует небольшие прозрачные колонии. В столбике сахарного агара можно обнаружить R-формы формы зерен чечевицы и S-формы – пушинок.

Биохимическая активность. Выделяют 4 группы: бактерии I группы – выраженные протеолитические свойства, гидролизуют желатину, ферментируют глк. и мальтозу; II группы – проявляют сахаролитическую активность, протеолитической – нет. III группа – проявляют липазную активность, гидролизуют желатину. VI – гидролизуют желатину, не проявляют сахаролитических свойств.

Все типы образуют желатиназу, лецитиназу,  $H_2S$ . Бактерии типа А, В, Е, F – ферментируют глк., фруктозу, мальтозу, сахарозу. Типа С, D – глк, мальтозу.

Антигенные свойства. Имеются группоспецифические жгутиковые – Н и типоспецифические О-АГ бактерий, не проявляющие токсических свойств. По структуре экзотоксинов бактерии разделяют на 8 сероваров: А, В, С1, С2, D, Е, F и G.

Эпидемиология. Широко распространен в природе. Его обнаруживают в организме животных, рыб, откуда он попадает в почву и воду. В почве *C. botulinum* долгое время сохраняется в виде спор и даже может размножаться, что позволяет отнести ботулизм к сапронозным инфекциям. Из почвы возбудитель попадает в пищевые продукты и при наличии анаэробных условий размножается там и выделяет экзотоксин. Путь заражения ботулизмом — пищевой. Чаще всего фактором передачи этой инфекции являются консервы (как правило, домашнего приготовления) — грибные, овощные, мясные, рыбные.

Патогенез. Ботулинический токсин попадает с пищей в ЖКТ. Устойчивый к действию пищеварительных ферментов и хлористоводородной кислоты, токсин всасывается через стенку кишечника в кровь и обуславливает длительную токсинемию. Токсин связывается нервными клетками и блокирует передачу импульсов через нервно-мышечные синапсы. В результате развивается паралич мышц гортани, глотки, дыхательных мышц, что приводит к нарушению глотания и дыхания; наблюдаются изменения со стороны органа зрения.

**Иммунитет.** После перенесенной болезни иммунитет не формируется. Однако введение ботулинических анатоксинов создает прочный искусственный вариантоспецифический анти-токсический иммунитет.

**Лабораторная диагностика.** Исследуют промывные воды желудка, рвотные массы, остатки пищи, кровь. Применяют бактериологический метод, биологический (реакцию нейтрализации токсина антитоксином), с помощью реакции обратной непрямой гемагглютинации, и серологический (РПГА) методы, позволяющие выявить в исследуемом материале ботулинический токсин.

**Лечение.** Антитоксические противоботулинические гетерологичные сыворотки и гомологичные иммуноглобулины.

**Профилактика.** Соблюдение правил приготовления продуктов, домашних консервов. Для специфической активной профилактики ботулизма разработаны и применяются по показаниям тетра- и трианатоксины, в состав которых входят ботулинические анатоксины типов А, В и Е. Для экстренной пассивной профилактики используют противоботулинические анти-токсические сыворотки.

### **Ответ к вопросу № 30**

Все виды стафилококков представляют собой округлые клетки диаметром 0,5—1 мкм. В мазке располагаются обычно несимметричными гроздьями («гроздь винограда»), но встречаются одиночные клетки, пары клеток. Грамположительны. Спор не образуют, жгутиков не имеют. У некоторых штаммов можно обнаружить капсулу. Могут образовывать L-формы. Клеточная стенка содержит большое количество пептидогликана, связанных с ним тейхоевых кислот, протеин А.

**Иммунитет** после перенесенной инфекции нестойкий и, в общем-то, несущественен, так как при встрече с новым подвидом стафилококка, производящим другие токсины, все предыдущие иммунные «приобретения» значимой защитной роли не несут.

**Эпидемиология.** Эпидермальный и другие коагулазоотрицательные стафилококки являются частью нормальной микрофлоры кожных покровов, слизистых оболочек и нижнего отдела кишечника. Здоровое носительство золотистого стафилококка в нижних носовых ходах наблюдается у 70-90% обследованных, у некоторых из них (20%) носительство может продолжаться длительное время. Носительство чаще наблюдается у медицинского персонала. В отдельных случаях стафилококковое заболевание может возникнуть за счет эндогенной инфекции, при ослаблении защитных сил макроорганизма или при дисбактериозе. Так, при лечении антибиотиками широкого спектра действия возможны тяжелые стафилококковые энтероколиты. Возможна передача инфекции с инструментами, перевязочным материалом, предметами ухода, а также пищевыми продуктами.

### **Микробиологическая диагностика**

бактериологическая диагностика, то есть выделение чистой культуры и идентификация. Материал от больных и бактерионосителей засевают немедленно или не позднее 3-4 ч после взятия при условии хранения его на холоде. делают посева на кровяной агар и элективные для стафилококков среды или молочно-желтково-солевой агар. Чашки с посевами инкубируют при 37 ° С в течение 48 часов. На второй день производят высеивание из сахарного бульона на указанные элективные среды, исследуют массивность роста и характер колоний после посевов других материалов. На кровяном агаре стафилококки образуют непрозрачные, слегка выпуклые колонии средних размеров с гладкой, блестящей, словно полированной поверхностью, четко очерченным краем, маслянистой консистенции.

Бактериоскопический. Из патологического материала готовят мазки, окрашивают по Граму, микроскопируют. Прямая микроскопия позволяет дать только предварительный ответ. Одновременно сеют материал в чашки с кровяным, молочно-солевым и желточно-солевым агаром.

Выявляют летальные свойства культуры на кроликах и проводят дерматонекротическую пробу.

**Лечение** стафилококковых инфекций обычно проводят антибиотиками и сульфаниламидными препаратами. В последние годы от больных часто выделяют стафилококки, резистентные к большинству химиотерапевтических препаратов. В таких случаях для лечения используют антитоксическую противостафилококковую плазму или иммуноглобулин, полученные из крови доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином. Для активной иммунизации (плановых хирургических больных, беременных женщин) может быть использован адсорбированный стафилококковый анатоксин.

**Специфическая профилактика:**

- 1) получен препарат из экзотоксина - анатоксин, его используют для вакцинации беременных женщин, у них возникает антитоксический иммунитет, который передается через плаценту ребенку.
- 2) стафилококковый-глобулин - получают из крови доноров, иммунизированных анатоксином, создают пассивный иммунитет (используют так и для лечения).
- 3) стафилококковая аутовакцина - получают из штаммов staph, выделенных от больных. Используют при хронических инфекциях для активации иммунитета.
- 4) лечить носителей и больных.
- 5) разделение гнойного и чистого отделений в больнице
- 6) прививают рожиц анатоксином, который трансплацентарно передаётся плоду.

**Ответ к вопросу № 31**

Менингококковая инфекция — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся поражением слизистой оболочки носоглотки, оболочек головного мозга и септицемией; антропоз.

Морфологические свойства. Мелкие диплококки. Характерно расположение в виде пары кофейных зерен, обращенных вогнутыми поверхностями друг к другу. Неподвижны, спор не образуют, грамтрицательные, имеют пили, капсула непостоянна.

Культуральные свойства. Относятся к аэробам, культивируются на средах, содержащих нормальную сыворотку или дефибринированную кровь лошади, растут на искусственных питательных средах, содержащих специальный набор аминокислот. Элективная среда должна содержать ристомицин. Повышенная концентрация CO<sub>2</sub> в атмосфере стимулирует рост менингококков.

Антигенная структура:

Имеет несколько АГ: *родовые*, общие для рода нейссерии (белковые и полисахаридные, которые представлены полимерами аминасахаров и сиаловых кислот); *видовой* (протеиновый); *группоспецифические* (гликопротеидный комплекс); *типоспецифические* (белки наружной мембраны), которые разграничивают серотипы внутри серогрупп В и С. По капсульным АГ выделяют девять серогрупп (А, В, С, D, X, Y, Z, W<sub>135</sub> и E). Капсульные АГ некоторых серогрупп иммуногенны для человека. Штаммы серогруппы А вызывают эпидемические вспышки. В, С и Y - спорадические случаи заболевания. На основании различий типоспецифических АГ выделяют серотипы, которые обозначают арабскими цифрами (серотипы выявлены в серогруппах В, С, Y, W<sub>135</sub>). Наличие АГ серотипа 2 рассматривается как фактор патогенности. Во время эпидемий преобладают менингококки групп А и С, которые являются наиболее патогенными.

Эпидемиология, патогенез

Человек — единственный природный хозяин менингококков. Носоглотка служит входными воротами инфекции, здесь возбудитель может длительно существовать, не вызывая воспаления (носительство). Механизм передачи инфекции от больного или носителя воздушно-капельный.

Иммунитет. Постинфекционный иммунитет при генерализованных формах болезни стойкий, напряженный.

Микробиологическая диагностика:

Материал для исследования - кровь, спинномозговая жидкость, носоглоточные смывы.



Бактериоскопический метод – окраска мазков из ликвора и крови по Граму для определения лейкоцитарной формулы, выявления менингококков и их количества. Наблюдают полинуклеарные лейкоциты, эритроциты, нити фибрина, менингококки – грам «-», окружены капсулой.

Бактериологический метод – выделение чистой культуры. Носоглоточная слизь, кровь, ликвор. Посев на плотные, полужидкие питательные среды, содержащие сыворотку, кровь. Культуры инкубируют в течение 20 ч. При 37С с повышенным содержанием CO<sub>2</sub>. Оксидозаполжительные колонии – принадлежат в данному виду. Наличие *N.meningitidis* подтверждают образованием уксусной кислоты при ферментации глк. и мальтозы. Принадлежность к серогруппам – в реакции агглютинации (РА).

Серологический метод – используют для обнаружения растворимых бактериальных АГ в ликворе, или АТ в сыворотке крови. Для обнаружения АГ применяют ИФА, РИА. У больных, перенесших менингококк – в сыворотке специфические АТ: бактерицидные, агглютинины, гемагглютинины.

Лечение. В качестве этиотропной терапии используют антибиотики - бензилпенициллин (пенициллины, левомецетин, рифампицин), сульфамиды.

Профилактика. Специфическую профилактику проводят менингококковой химической полисахаридной вакциной серогруппы А и дивакциной серогрупп А и С по эпидемическим показаниям. Неспецифическая профилактика сводится к соблюдению санитарно-противоэпидемического режима в дошкольных, школьных учреждениях и местах постоянного скопления людей.

### **Ответ к вопросу № 32**

Нейссерии – грамотрицательные аэробные кокки, относящиеся к роду *Neisseria*, включающему 8 видов: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. flava*, *N. subflava*, *N. perflava*, *N. sicca*.

Культуральные свойства: аэробы, хемоорганотрофы; для роста требуют свежеприготовленные влажные среды с добавлением нативных белков крови, сыворотки или асцитической жидкости. Не вызывают гемолиза на средах, содержащих кровь; на средах с добавлением молока, желатина и картофеля не растут. На плотных питательных средах через 24ч, при содержании протеина II образуют слегка мутные бесцветные колонии, не содержащие его, образуют круглые прозрачные колонии в виде капель росы, на жидких питательных средах растут диффузно и образуют плёнку, через несколько часов оседающую на дно.

Биохимическая активность: крайне низкая – разлагают только глюкозу, продуцируют каталазу и цитохромоксидазу, протеолитическая активность отсутствует, H<sub>2</sub>S, аммиака, индола не образует.

Антигенная структура: Содержит А и К антигены, ЛПС обладают сильной иммуногенностью, основную антигенную нагрузку несут пили и белки мембраны. Наружная мембрана содержит протеины I, II, III классов, проявляющих сильные иммуногенные свойства

Факторы патогенности: капсула, пили, эндотоксин, белки мембраны

Капсула обладает антифагоцитарным действием. Пили обеспечивают адгезию к эпителию. Клеточная стенка содержит эндотоксин. Поверхностный белок I класса – обеспечивает устойчивость к бактерицидным факторам слизистых оболочек. Класса II – (протеины мутности, ОРА-протеины) обуславливают прикрепление к эпителию, препятствуют фагоцитозу. *N.* синтезируют IgA протеазу, расщепляющую Ig.

Патогенез: Входные ворота – цилиндрический эпителий мочеполовых путей. Гонококки прикрепляются к эпителию посредством поверхностных белков, вызывают гибель и слушивание клеток, захватываются клетками, где размножаются, попадают на БМ, после чего попадают на соед. ткань и вызывают воспаление или попадают в кровь с возможным дессиминированием.

Иммунитет – почти отсутствует.

Микробиологическая диагностика:

Бактериоскопическое исследование: Материалом для исследования служит гнойное отделяемое из уретры, влагалища, прямой кишки, глотки, сыворотки крови. Готовят мазки, окраска по Граму, при «+» результате – обнаруживают гонококки – грам+ диплококки бобовидной формы., находятся внутри лейкоцитов. Положительный диагноз ставится при острой форме гонореи до применения антибиотиков.

Бактериологическое исследование. Материал засевают на чашки Петри со специальными питательными средами — КДС, сывороточным агаром. Среда КДС содержит питательный агар с добавлением в определенной концентрации казеина, дрожжевого экстракта и сыворотки крови. Посевы инкубируют при 37°C в течение 24—72 ч. Гонококки образуют круглые прозрачные колонии, напоминающие капли росы, в отличие от более мутных колоний стрептококков или пигментированных колоний стафилококков, которые также могут расти на этих средах. Подозрительные колонии пересевают в пробирки на соответствующие среды для получения чистых культур, которые идентифицируют по сахаролитическим свойствам на средах «пестрого» ряда (полужидкий агар с сывороткой и углеводом). Гонококк ферментирует только глюкозу с образованием кислоты.

Серодиагностика. В некоторых случаях ставят РСК Борде — Жангу. В качестве антигена используют взвесь убитых гонококков. Реакция Борде—Жангу имеет вспомогательное значение при диагностике гонореи. Она положительна при хронической и осложненной гонорее.

Лечение: антибиотикотерапия (пенициллин, тетрациклин, канамицин), иммунотерапия - Гонококковая вакцина - взвесь гонококков, убитых нагреванием, используется для вакцино-терапии хронической гонореи.

### Ответ к вопросу № 33

**Туберкулез**—хроническое заболевание человека, сопровождающееся поражением органов дыхания, лимфатических узлов, кишечника, костей и суставов, глаз, кожи, почек и мочевыводящих путей, половых органов, центральной нервной системы.

Болезнь вызывается 3 видами микобактерий: *Mycobacterium tuberculosis* — человеческий вид, *Mycobacterium bovis* — бычий вид, *Mycobacterium africanum* — промежуточный вид.

Таксономия. отдел Firmicutes, род *Mycobacterium*. Родовой признак — кислото-, спирто- и щелочеустойчивость.

Морфология, тинкториальные и культуральные свойства. Выраженный полиморфизм. Они имеют форму длинных, тонких (*M.tuberculosis*) или коротких, толстых (*M.bovis*), прямых или слегка изогнутых палочек с гомогенной или зернистой цитоплазмой; грамположительны, неподвижны, спор не образуют, имеют микрокапсулу. Для их выявления применяют окраску по Цилю—Нильсену. Микобактерии могут образовывать различные морфовары (L-формы бактерий), которые длительно персистируют в организме и индуцируют противотуберкулезный иммунитет.

Возбудители туберкулеза характеризуются медленным ростом, требовательны к питательным средам. *M.tuberculosis* относятся к аэробам, глицеринзависимы. На жидких питательных средах дают рост в виде сухой пленки кремового цвета. При внутриклеточном развитии, а также при росте на жидких средах выявляется характерный корд-фактор, благодаря которому микобактерии растут в виде «жгутов». На плотных средах рост в виде кремового, сухого чешуйчатого налета с неровными краями (R-формы). По мере роста колонии приобретают бородавчатый вид. Под влиянием антибактериальных средств возбудители изменяют культуральные свойства, образуя гладкие колонии (S-формы). *M.bovis* —растут на средах медленнее, чем *M.tuberculosis*, пируватзависимы; на плотных питательных средах образуют мелкие шаровидные, серовато-белые колонии (S-формы).

Ферментная активность. Высокая каталазная и пероксидазная активность. Каталаза термолабильна. *M.tuberculosis* в большом количестве синтезирует ниацин (никотиновая кислота), который накапливается в культуральной среде и определяется в пробе Конно.

Химический состав: Основными химическими компонентами микобактерии являются белки, углеводы и липиды. Липиды (фосфатиды, корд-фактор, туберкулостеариновая кислота) - обуславливают устойчивость к кислотам, спиртам и щелочам, препятствуют фагоцитозу, нарушают проницаемость лизосом, вызывают развитие специфических гранул, разрушают митохондрии клеток. Микобактерии индуцируют развитие реакции гиперчувствительности IV типа (туберкулин).

Эпидемиология. Основным источником инфекции — человек, больной туберкулезом органов дыхания, выделяющий микробы в окружающую среду с мокротой. Основные пути передачи инфекции — воздушно-капельный и воздушно-пылевой.

Патогенез и клиника. Возникновению заболевания способствуют различные иммунодефициты. Инкубационный период составляет от 3—8 нед. до 1 года и более. В развитии болезни выделяют первичный, диссеминированный и вторичный туберкулез, который является результатом эндогенной реактивации старых очагов. В зоне проникновения микобактерий возникает первичный туберкулезный комплекс, состоящий из воспалительного очага, пораженных регионарных лимфатических узлов и измененных лимфатических сосудов между ними. Диссеминация микробов может происходить бронхо-, лимфо- и гематогенно. В основе специфического воспаления при туберкулезе лежит реакция гиперчувствительности IV типа, что препятствует распространению микробов по организму.

Различают 3 клинические формы: первичная туберкулезная интоксикация у детей и подростков, туберкулез органов дыхания, туберкулез других органов и систем. Основными симптомами легочного туберкулеза являются субфебрильная температура тела, кашель с мокротой, кровохарканье, одышка.

Иммунитет. Противотуберкулезный иммунитет нестерильный инфекционный, обусловлен наличием в организме L-форм микобактерий.

Микробиологическая диагностика. Диагностику проводят с помощью бактериоскопии, бактериологического исследования и постановки биологической пробы. Все методы направлены на обнаружение микобактерий в патологическом материале: мокроте, промывных водах бронхов, плевральной и церебральной жидкостях, кусочках тканей из органов.

К обязательным методам обследования относится бактериоскопическое, бактериологическое исследование, биологическая проба, туберкулинодиагностика, основанная на определении повышенной чувствительности организма к туберкулину. Чаще для выявления инфицирования и аллергических реакций ставят внутрикожную пробу Манту с очищенным туберкулином в стандартном разведении. Для экспресс-диагностики туберкулеза применяют РИФ (реакция иммунофлюоресценции) и ПЦР (полимеразная цепная реакция). Для массового обследования населения, раннего выявления активных форм туберкулеза можно использовать ИФА (иммуноферментный анализ), направленный на обнаружение специфических антител.

Лечение. По степени эффективности противотуберкулезные препараты делят на группы: группа А — изониазид, рифампицин; группа В — пиразинамид, стрептомицин, флоримидин; группа С — ПАСК, тиоацетозон. При наличии сопутствующей микрофлоры и множественной лекарственной устойчивости микобактерий применяют фторхинолоны и альдозон.

Профилактика. Специфическую профилактику проводят путем введения живой вакцины — ВСГ(БЦЖ), внутрикожно на 2—5-й день после рождения ребенка. Проводят последующие ревакцинации. Предварительно ставят пробу Манту для выявления туберкулиннегативных лиц, подлежащих ревакцинации.

### **Ответ к вопросу № 34**

Вирус гепатита А. Острая инфекционная болезнь, с лихорадкой, поражением печени. Антропоноз.

Таксономия, морфология, антигенная структура:

Семейство *Picornaviridae* род *Hepatovirus*. Типовой вид — имеет один серотип. Это РНК-содержащий вирус, просто организованный, имеет один вирусоспецифический антиген.

Культивирование: Вирус выращивают в культурах клеток. Цикл репродукции более длительный, чем у энтеровирусов, цитопатический эффект не выражен.

Резистентность: Устойчивостью к нагреванию; инактивируется при кипячении в течение 5 мин. Относительно устойчив во внешней среде (воде).

Эпидемиология. Источник-больные. Механизм заражения — фекально-оральный. Вирусы выделяются с фекалиями в начале клинических проявлений. С появлением желтухи интенсивность выделения вирусов снижается. Вирусы передаются через воду, пищевые продукты, руки.

Болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет.

Патогенез: Обладает гепатотропизмом. После заражения репликация вирусов происходит в кишечнике, а оттуда через портальную вену они проникают в печень и реплицируются в цитоплазме гепатоцитов. Повреждение гепатоцитов возникает в результате иммунопатологических механизмов.

Вирус гепатита В - семейство *Hepadnaviridae* род *Orthohepadnavirus*.

Морфология: ДНК-содержащий вирус сферической формы. Состоит из сердцевинки, состоящей из 180 белковых частиц, составляющих сердцевинный НВс-антиген и липидсодержащей оболочки, содержащей поверхностный НВс-антиген. Внутри сердцевинки находятся ДНК, фермент ДНК-полимераза, обладающая ревертазной активностью, и концевой белок НВе-антиген.

Геном представлен двунитевой ДНК кольцевой формы.

Антигенная структура Сложная. В суперкапсиде вируса находится НВс-антиген, который локализован в гидрофильном слое на поверхности вириона. В формировании НВс-антигена участвуют 3 полипептида в гликозилированной форме: preS1 — большой полипептид; preS2 — средний полипептид; S — малый полипептид.

Эпидемиология Развитие инфекционного процесса при попадании в кровь. Заражение происходит при парентеральных манипуляциях (инъекциях, хирургических вмешательствах), переливании крови.

Патогенез и клиника заболевания Инкубационный период 3—6 месяцев. Инфекционный процесс наступает после проникновения вируса в кровь. ВГВ из крови эндоцитозом проникает в гепатоцит. После проникновения вируса происходит достраивание плюс-нити ДНК ДНК-полимеразой до полноценной структуры. Клиническая картина характеризуется симптомами поражения печени, в большинстве случаев сопровождается развитием желтухи.

Вирус гепатита С относится к семейству *Flaviviridae* роду *Hepacivirus*.

Морфология Сложноорганизованный РНК-содержащий вирус сферической формы. Геном представлен одной линейной «+» цепью РНК, обладает большой вариабельностью.

Антигенная структура Вирус обладает сложной антигенной структурой. Антигенами являются:

1. Гликопротеины оболочки
2. Сердцевинный антиген НСс-антиген
3. Неструктурные белки.

Культуральные свойства ВГС не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью.

Резистентность чувствителен к эфиру, УФ-лучам, нагреванию до 50С.

Эпидемиология Заражение ВГС аналогично заражению ВГВ. Наиболее часто ВГС передается при переливаниях крови, трансплацентарно, половым путем.

Вирус гепатита D дефектный вирус, не имеющий собственной оболочки. Вирион имеет сферическую форму, который состоит из однонитчатой РНК и сердцевинного НДс-антигена. Эти белки регулируют синтез генома вируса: один белок стимулирует синтез генома, другой — тормозит. Различают три генотипа вируса. Все генотипы относятся к одному серотипу.

Резервуаром BFD в природе являются носители ВГВ. Заражение BFD аналогично инфицированию ВГВ.

#### Гепатит Е

Антропоноз, фекально – оральным механизмом передачи.

Таксономия семейство *Caliciviridae*. Недавно переведен из семейства в группу гепатит Е-подобных вирусов.

Структура Вирион безоболочечный, сферический. Геном — однонитевая плюс-РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, папаинподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий внедрение вируса в клетку.

Эпидемиология, клиника Основной путь передачи — водный. Инкубационный период 2—6 недели. Поражение печени, интоксикацией, желтухой.

Иммунитет После перенесенного заболевания стойкий.

### **Ответ к вопросу № 35**

#### Гепатит А

Иммунитет После инфекции - стойкий пожизненный иммунитет, связанный с IgG. В начале заболевания в крови IgM, которые сохраняются в организме в течение 4 месяцев и имеют диагностическое значение. Помимо гуморального, развивается и местный иммунитет в кишечнике.

Микробиологическая диагностика Материал для исследования - сыворотка и испражнения. Диагностика основана главным образом на определении в крови IgM с помощью ИФА, РИА и иммунной электронной микроскопии. Этими же методами можно обнаружить вирусный антиген в фекалиях. Вирусологическое исследование не проводят.

Лечение Симптоматическое.

Профилактика Неспецифическая профилактика. Для специфической пассивной профилактики используют иммуноглобулин. Иммунитет сохраняется около 3 мес. Для специфической активной профилактики – инактивированная культуральная концентрированная вакцина. Рекомбинантная генно – инженерная вакцина.

#### Вирус гепатита В

Иммунитет Гуморальный иммунитет, представленный антителами к HBs-антигену, защищает гепатоциты от вируса, элиминируя его из крови.

Клеточный иммунитет освобождает организм от инфицированных гепатоцитов благодаря цитолитической функции Т-киллеров. Переход острой формы в хроническую обеспечивается нарушением Т-клеточного иммунитета.

Микробиологическая диагностика Используют серологический метод и ПЦР. Методами ИФА и РНГА в крови определяют маркеры гепатита В: антигены и антитела. ПЦР определяют наличие вирусной ДНК в крови и биоптатах печени. Для острого гепатита характерно обнаружение HBs антигена, HBe антигена и анти-HBc-IgM антитела.

Лечение Использование интерферона, интерферонов: виферона, амиксина, ингибитора ДНК-полимеразы, препарата аденинрибозиды.

Профилактика Исключение попадания вируса при парентеральных манипуляциях и переливаниях крови (применением одноразовых шприцев, проверкой на гепатит В по наличию HBs-антигена в крови доноров крови).

Специфическая профилактика осуществляется вакцинацией рекомбинантной генно-инженерной вакциной, содержащей HBs-антиген. Вакцинации подлежат все новорожденные в первые 24 часа жизни. Длительность поствакцинального иммунитета — не менее 7 лет.

#### Вирус гепатита С

Микробиологическая диагностика: используются ПЦР и серологическое исследование. Подтверждением активного инфекционного процесса является обнаружение в крови вирусной РНК ПЦР. Серологическое исследование направлено на определение антител к NS3 методом ИФА.

Профилактика и лечение для профилактики – тоже, что и при гепатите В. Для лечения применяют интерферон и рибовирин. Специфическая профилактика – нет.

#### Вирус гепатита D

Микробиологическая диагностика: осуществляется серологическим методом путем определения антител к ВFD методом ИФА.

Профилактика: все те мероприятия, которые используют для профилактики гепатита В. Для лечения используют препараты интерферона. Вакцина против гепатита В защищает и от гепатита D.

#### Гепатит E

Микробиологическая диагностика: 1) серологический метод — в сыворотке, плазме крови с помощью ИФА определяют: антитела к вирусу (анти-HEV IgM, анти-HEV IgG); 2) молекулярно-генетический метод — применяют ПЦР для определения РНК вируса (HEV RNA) в кале и в сыворотке крови больных в острой фазе инфекции.

Лечение: Симптоматическое. Беременным рекомендуется введение специфического иммуноглобулина.

Профилактика неспецифическая профилактика - улучшение санитарно-гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой. Созданы неживые цельновирионные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.

### **Ответ к вопросу № 36**

Вирус иммунодефицита человека вызывает ВИЧ-инфекцию, заканчивающуюся развитием синдрома приобретенного иммунного дефицита.

Возбудитель ВИЧ-инфекции — лимфотропный вирус, относящийся к семейству Retroviridae роду Lentivirus.

#### Микробиологическая диагностика

Вирусологические и серологические исследования включают методы определения антигенов и антител ВИЧ. Для этого используют ИФА, ИБ и ПЦР. Сыворотки больных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 содержат антитела ко всем вирусным белкам. Однако для подтверждения диагноза определяют антитела к белкам gp41, gp120, gp160, p24 у ВИЧ-1 и антитела к белкам gp36, gp105, gp140 у ВИЧ-2. ВИЧ-антитела появляются через 2—4 недели после инфицирования и определяются на всех стадиях ВИЧ.

Метод выявления вируса в крови, лимфоцитах. Однако при любой положительной пробе для подтверждения результатов ставится реакция ИБ. Применяют также ПЦР, способную выявлять ВИЧ-инфекцию в инкубационном и раннем клиническом периоде, однако ее чувствительность несколько ниже, чем у ИФА.

Клинический и серологический диагнозы подтверждаются иммунологическими исследованиями, если они указывают на наличие иммунодефицита у обследуемого пациента.

Диагностическая иммуноферментная тест-система для определения антител к ВИЧ – включает вирусный АГ, адсорбированный на носителе, АТ против Ig человека. Используется для серодиагностики СПИДа.

Лечение: применение ингибиторов обратной транскриптазы, действующих в активированных клетках. Препараты являются производные тимидина — азидотимидин и фосфазид.

Профилактика. Специфическая - нет.

### 3.2 Ключи к ситуационным задачам для текущего контроля успеваемости обучающихся (ординаторов) по дисциплине:

Ситуационные задачи представлены в документе «Оценочные материалы к рабочей программе дисциплины Б1.Б.05 МИКРОБИОЛОГИЯ» (см. пункт 6.3.2, стр. 20-22).

#### Ответ к ситуационной задаче №1.

*Neisseria gonorrhoeae* (вариант ответа 5)

#### Ответы к ситуационной задаче №2.

4. Проводят метод гомогенизации и проводят метод флотации (варианты ответов 2, 3).
5. Мазки и окрашивают по Цилю-Нильсену и посев на среду Левенштейна-Йенсена (варианты ответов 2, 4).
6. 14-40 суток (вариант ответа 4).

#### Ответы к ситуационной задаче № 3.

6. Возбудитель туляремии относится к роду *Francisella*.
7. Возбудитель туляремии - мелкие Гр (-) палочки, коккобактерии.
8. Источник - грызуны; механизм - оральным, кровяной, контактный, аэрогенный; факторы - пищевые продукты, кровь, инфицированные субстраты, объекты внешней среды, воздух; пути - алиментарный, водный, трансмиссивный, контактно-бытовой, воздушно-капельный.
9. Пунктат бубона, отделяемое глаз, мокрота, испражнения, кровь. Основным методом лабораторной диагностики - серологический; для выделения чистой культуры применяется биологический метод исследования.
10. Специфическая профилактика туляремии проводится живой вакциной по эпидемиологическим показаниям.

#### Ответ к ситуационной задаче № 4

6. Возбудители сибирской язвы относятся к роду бацилл.
7. Возбудитель сибирской язвы, выделенный из организма больного - палочки, расположенные цепочкой (стрептобациллы), покрытые общей капсулой.
8. Источник инфекции - больные домашние животные; механизмы - контактный, аэрогенный, оральным; факторы - инфицированный материал животного происхождения (шерсть, шкурки, кисточки для бритья и др.); пути передачи - контактно-бытовой, реже трансмиссивный, воздушно-пылевой, алиментарный.
9. У больного кожной формой сибирской язвы делают мазок-отпечаток с язвенного карбункула.
10. Специфическая профилактика сибирской язвы по эпидпоказаниям проводится живой вакциной СТИ, полученной из бескапсульного варианта палочек сибирской язвы.

#### Ответ к ситуационной задаче № 5

6. *B. anthracis*.
7. Возбудитель сибирской язвы может существовать в вегетативной форме в макроорганизме, а во внешней среде в виде спор.
8. Различные формы возбудителя сибирской язвы можно обнаружить бактериоскопическим методом. Вегетативные формы в микроскопических препаратах из исследуемого материала больного в виде стрептобацилл, окруженных общей капсулой, споры округлой формы в препарате из колоний с питательной среды могут находиться центрально в каждой палочке стрептобациллы или одиночно.

9. Возбудители сибирской язвы очень устойчивы во внешней среде, благодаря способности к спорообразованию, сохраняясь в почве десятками лет.

10. Обеззараживание инфицированного материала проводится автоклавированием или сжиганием.

#### **Критерии сдачи зачёта:**

**«Зачтено»** - выставляется обучающемуся (ординатору) при условии, если обучающийся (ординатор) показывает хорошие знания изученного учебного материала; самостоятельно, логично и последовательно излагает, и интерпретирует материалы учебного курса; полностью раскрывает смысл предлагаемого вопроса; владеет основными терминами и понятиями изученного курса; показывает умение переложить теоретические знания на предполагаемый практический опыт.

**«Не зачтено»** - выставляется обучающемуся (ординатору) при наличии серьёзных упущений в процессе изложения учебного материала; в случае отсутствия знаний основных понятий и определений курса или присутствии большого количества ошибок при интерпретации основных определений; если обучающийся (ординатор) показывает значительные затруднения при ответе на предложенные основные и дополнительные вопросы; при условии отсутствия ответа на основной и дополнительный вопросы.