

В.Н.КИСЛЕНКО

**ЭКОЛОГИЯ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ**

Учебное пособие

НОВОСИБИРСК 2009

**Министерство сельского хозяйства и продовольствия РФ  
Департамент кадровой политики и образования  
Новосибирский государственный аграрный  
университет**

***В.Н.Кисленко***

***Экология патогенных микроорганиз-***  
***мов***

**Учебное пособие для студентов вузов  
по специальности "Ветеринария"**

**Новосибирск 2009**

УДК 619:616.982.2-036.2:633

Кисленко В.Н. Экология патогенных микроорганизмов: Учеб. пособие/Новосибирский государственный аграрный университет.- Новосибирск, 2009.- с.

Учебное пособие содержит сведения о взаимоотношениях патогенных микроорганизмов с животными, в том числе простейшими организмами, о влиянии физических и химических факторов на микроорганизмы. Подробно изложены адаптивные реакции патогенных микроорганизмов на действие стресс-факторов и генетико-биохимические механизмы сохранения видов в окружающей среде. Также дана подробная экологическая характеристика ряда возбудителей инфекционных болезней.

Пособие предназначено для студентов сельскохозяйственных вузов по специальности "Ветеринария" и может быть полезным для микробиологов и ветеринарных врачей.

Утверждено методической комиссией факультета ветеринарной медицины.

Рецензенты: К.П.Федоров вед. науч. сотр. ИСиЭЖ СОРАН д.б.н., профессор, Н.А. Шкиль д.вет.н., профессор.

Ответственный за выпуск декан факультета ветеринарной медицины доцент С.Н.Магер.

Печатается по решению Департамента кадровой политики и образования

Минсельхозпрода РФ

о выдаче рекомендательного грифа "Учебное пособие".

© Новосибирский государственный аграрный университет, 2009

## Оглавление

|  |     |
|--|-----|
| Оглавление .....   | 4   |
| Предисловие .....  | 6   |
| Введение .....   | 7   |
| Из истории изучения экологии патогенных микроорганизмов .....                        | 9   |
| Взаимоотношения бактерий с другими организмами .....                                 | 12  |
| ФОРМЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ МИКРООРГАНИЗМОВ .....  | 15  |
| ВЫЕДАНИЕ БАКТЕРИЙ БЕСПОЗВОНОЧНЫМИ .....  | 19  |
| ВЗАИМООТНОШЕНИЯ БАКТЕРИЙ С ПОЗВОНОЧНЫМИ .....  | 20  |
| БАКТЕРИИ-ПАРАЗИТЫ .....  | 25  |
| ПОПУЛЯЦИИ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ .....  | 38  |
| Популяционно-экологические взаимоотношения бактерий и животных .....                 | 40  |
| ПАРАЗИТИЗМ, ПАТОГЕННОСТЬ И ПАРАЗИТАРНЫЕ СИСТЕМЫ .....                                | 41  |
| РЕГУЛЯЦИЯ ЧИСЛЕННОСТИ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В<br>ЕСТЕСТВЕННЫХ ЭКОСИСТЕМАХ ..... | 63  |
| Методологические аспекты экологии патогенных микроорганизмов .....                   | 73  |
| ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК .....  | 73  |
| Влияние факторов среды .....   | 77  |
| ДЕЙСТВИЕ СВЕТА .....   | 77  |
| ГИДРОСТАТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ .....  | 86  |
| КОНЦЕНТРАЦИЯ ИОНОВ ВОДОРОДА .....  | 87  |
| МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КИСЛОРОД .....  | 90  |
| СОЕДИНЕНИЯ И ИОНЫ, ТОКСИЧНЫЕ ДЛЯ БАКТЕРИЙ .....                                      | 94  |
| ВЛАЖНОСТЬ .....  | 104 |
| ТЕМПЕРАТУРА .....  | 110 |

|   |                                 |     |
|---|---------------------------------|-----|
| Холодоустойчивость  | микроорганизмов .....           |     |
| Анализ возможных механизмов температурной адаптации.....                          |                                 | 127 |
| Патогенетическое значение психрофильности патогенных бактерий.....                |                                 | 129 |
| Эпизоотологическое значение психрофильности патогенных бактерий.....              |                                 | 140 |
| Адаптивные реакции микроорганизмов .....  |                                 | 145 |
| АДАПТАЦИЯ ИЛИ АБАПТАЦИЯ .....   |                                 | 155 |
| ХЕМОТАКСИС .....  |                                 | 158 |
| АДГЕЗИЯ.....  |                                 | 160 |
| МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛИРУЮЩИЕ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОПУЛЯЦИИ .....               |                                 | 165 |
| НЕКУЛЬТИВИРУЕМЫЕ ФОРМЫ ПАТОГЕННЫХ БАКТЕРИЙ.....                                   |                                 | 176 |
| Закономерности и механизмы взаимодействия патогенных бактерий с простейшими ..... |                                 | 180 |
| УСИЛЕНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ К ФАГОЦИТОЗУ В ПРОЦЕССЕ ПАССИРОВАНИЯ ЧЕРЕЗ ИНФУЗОРИЙ .....  |                                 | 190 |
| Экологические особенности некоторых патогенных микроорганизмов .....              |                                 | 195 |
| LEPTOSPIRA INTERROGANS .....  |                                 | 210 |
| ERISPELOTHRIX RUSIOPATHIAE.....   |                                 | 229 |
| TULARENSIS FRANCISELLA .....  |                                 | 229 |
| LISTERIA MONOCYTOGENES.....   |                                 | 230 |
| CLOSTRIDIUM PERFRINGENS .....   |                                 | 232 |
| PSEUDOMONAS PSEUDOMALLEI .....  |                                 | 233 |
| PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....   |                                 | 234 |
| BACILLUS ANTHRACIS .....  |                                 | 242 |
| Экология возбудителя туберкулеза.....   |                                 | 246 |
| ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....   | ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА. |     |
| МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....                                  | ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА. |     |
| РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....  | ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА. |     |

|                  |     |
|------------------|-----|
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... | 277 |
| Термены .....    | 279 |
| Литература.....  | 289 |

## Предисловие

Наука экология приобрела в настоящее время особое значение.  
Вопросы

экологии находят отражение в школьных и вузовских программах. Издано множество авторских руководств, отражающих в полной мере общие биологические аспекты экологии. Наше учебное пособие содержит сведения об узком круге живых существ – патогенных микроорганизмах. Эта область экологии по известным причинам не нашла, на наш взгляд, достаточного освещения в учебной литературе, что и побудило нас, не дублируя монографий, изложить современные достижения в этой области экологии.

В современный период знания по экологии пополнились своеобразными научными фактами о механизмах выживания патогенных микроорганизмов в абиотических и биотических объектах окружающей среды, что дает новое объяснение теоретических положений эпизоотического процесса. Так, сравнительно недавно эпизоотологи признавали единственным источником возбудителя инфекции организм животного. Открытия последних лет, касающиеся механизмов выживания патогенных микроорганизмов в водной среде, в корне меняют это представление. Эти и другие вопросы пока не нашли отражения в традиционных курсах и учебных пособиях.

## Введение

Исследование экологии патогенных микроорганизмов привлекло внимание исследователей к вопросу о возможности их размножения, а следовательно, и обитания в окружающей среде. Большую роль при этом сыграли факты, полученные при изучении поведения в объектах окружающей среды таких микроорганизмов, как иерсинии, лептоспиры, листерии, псевдомонады, легионеллы. Построенные на новых данных обобщения способствовали возврату в эпизоотологию и эпидемиологию представлений об особой группе инфекций, названных В.И.Терских /1958/ сапронозами.

Поскольку вероятность размножения некоторых патогенных бактерий в окружающей среде не вызывает в настоящее время сомнений, возникают естественные вопросы: как они могут размножаться в столь различных условиях обитания, включающих организмы теплокровных животных и человека, с одной стороны, и объекты окружающей среды – с другой, какие генетико-биохимические механизмы определяют столь большие адаптационные возможности бактерий, такую широкую их метаболическую пластичность?

Представленные материалы раскрывают новое направление исследований в экологии патогенных бактерий, генетическая программа которых обеспечивает им возможность обитать как в организме теплокровных животных и человека, так и в объектах окружающей сре-

ды, где они могут находиться под воздействием низких и непрерывно изменяющихся температур.

Отсутствие внимания к этой проблеме объясняется тем, что она находится в междисциплинарной сфере, стоит между общей и медицинской микробиологией. Общая микробиология, занимаясь сапрофитами, обитающими в холодных водах и почвах Земли, детально изучала их психрофилию, но естественно не уделяла внимания психрофильности патогенных микробов. Медицинская и ветеринарная микробиология глубоко изучили взаимоотношения патогенных микробов с организмом человека и животных, но почти не занимались вопросами обитания их в окружающей среде, поскольку вообще отрицалась их способность размножаться в ней.

В последние годы все чаще высказывается мысль, что наиболее типичные возбудители сапронозов – свободно живущие почвенные и водные микроорганизмы. В этой связи особый интерес представляют так называемые условно-патогенные микроорганизмы: к возрастающей их роли в инфекционной патологии животных сегодня приковано внимание многих специалистов. Вместе с тем остается в тени вопрос, откуда, из каких резервуаров животные и объекты его окружения черпают условно-патогенных бактерий, живут ли последние в природе независимо от животных и человека и, если да, то какие местообитания и экологические ниши занимают?

Закономерность сапрофитизма ряда патогенных микроорганизмов, значение психрофильности патогенов, случайность их паразитизма и универсальность «факторов патогенности» как адаптивных механизмов в обобщенной, концептуальной форме представлены впервые.

В предлагаемом учебном пособии изложены основные сведения об экологии патогенных и условно-патогенных микроорганизмов,



обитающих как в организме животных и человека, так и в окружающей среде.

Своеобразие рассматриваемых вопросов, их эпизоотологическая и эпидемиологическая важность делают монографию не только дискуссионной и не имеющей пока аналогов в ветеринарии, но и оригинальной и, на наш взгляд, весьма ценной в современных условиях.

Многие положения, приведенные в пособии взяты из казалось бы далеких от ветеринарной микробиологии дисциплин, но общая связующая тема «экология» не позволяет сужать рамки проблемы до узко специфической. Работа включает терминологический словарь, методологические аспекты проблемы и рассматривает на генетико-биохимическом уровне механизмы выживания и адаптации в окружающей среде и в теле макроорганизма патогенных микробов.

Синтезирую данные многих исследователей из разных научных дисциплин, результаты собственных исследований, автор широко и глубоко освещает экологию патогенных микроорганизмов, демонстрируя новую теоретическую позицию интересную и полезную не только для студентов, но и для специалистов в области микробиологии, экологии, эпизоотологии и эпидемиологии.

## **Из истории изучения экологии патогенных микроорганизмов**

В развитии экологии патогенных микроорганизмов можно отметить ряд этапов, которые характеризовались обостренным интересом к тем или иным аспектам экологии микробов. Как известно, бактерии были открыты А.Левенгуком более 300 лет тому назад. Некоторые формы описывались как характерные для определенных условий обитания. Однако развитие микробиологии в тот период шло очень медленно. Только во второй половине прошлого века началось актив-

ное обсуждение вопроса о существовании видов бактерий, приуроченных к определенным условиям обитания и способных осуществлять определенные процессы.

Общая экология возникла на базе дарвинизма как развитие представлений о видах и их эволюции и рассматривает виды как самостоятельные единицы и как элементы тех или иных сообществ. Без признания реальности существования видов у бактерий говорить об их экологии было бы бессмысленно.

Еще в первой половине прошлого века широкой популярностью пользовалась теория самопроизвольного зарождения микроорганизмов, что, разумеется, совершенно исключало возможность их изучения как представителей определенных видов с преемственностью свойств. В результате работ Л. Пастера после 1862 года мысль о возможности постоянного самозарождения микробов из органического вещества была оставлена. В 1861 г. Л. Пастер открыл «жизнь без воздуха» и описал *Vibrio butyricus* – первую анаэробную бактерию, возбудителя маслянокислого брожения. Это значительно расширило границы, в которых жизнь была признана возможной, и явилось одним из доказательств существования специализированных форм бактерий. Однако в этот же период получило развитие учение о плеоморфизме микробов, согласно которому все бактерии образуют один или лишь несколько видов и, несмотря на различия формы и физиологии, могут взаимно переходить друг в друга. Особенно активизировались плеоморфисты в семидесятые годы прошлого столетия, противопоставляя свои взгляды выводам научной микробиологии, бурное развитие которой происходило именно в это время. К плеоморфистам принадлежали и некоторые крупные ученые. Так, Дж. Листером была сделана попытка доказать, что все известные формы бактерий представляют собой один организм *Bacterium lactis*, а австрийский хирург Бильрот

утверждал, что все болезни вызывает *Coccobacteria septica*. Тогда же известный ботаник Карл фон Негели считал, что среди бактерий не существует даже двух разных форм. Влиятельным противником идеи плеоморфизма был ботаник Ф. Кон, развивавший представление о мономорфизме; по его мнению, у бактерий существуют морфологически стабильные формы, которые могут быть отнесены к различным родам и видам. Однако Ф.Кон разрабатывал ботанические подходы к изучению бактерий. В области экспериментальной бактериологии основная роль в борьбе с идеями плеоморфизма принадлежала Л. Пастеру, открывшему специфичность возбудителей брожений, и Р.Коху доказавшему строгую специфичность возбудителей болезней. Большое значение имели также исследования С.Н. Виноградского, показавшие отсутствие плеоморфизма у серобактерий.

Уже в конце прошлого века наметился ряд направлений исследований в области экологической бактериологии. Выделились почвенная, пресноводная и морская микробиологии, направления связанные с изучением взаимоотношений микроорганизмов и т. д. К сожалению, нередко эти дисциплины развивались без необходимых контактов друг с другом; медицинская и санитарная микробиология развивались независимо от общей микробиологии, а последняя нередко совершенно игнорировала результаты, полученные в медико-биологических исследованиях. Это отчасти оправдывалось различиями в методических подходах разных наук. В настоящее время наблюдается тенденция к интеграции отдельных дисциплин, прежде всего на базе достижений молекулярной биологии и генетики.

Основы генетики бактерий были заложены в 1943 г. работами М. Дельбрюка и С.Лурия. Вскоре выяснилось, что механизм генетического переноса у бактерий совершенно иные, чем при половом процессе у животных и растений. Развитие генетики бактерий создало

предпосылки для исследования структуры бактериальных видов и популяций, а также адаптационных механизмов у бактерий.

В начале 50-х годов стало очевидно, что ряд важных свойств бактерий определяется не хромосомными генами, но генами, собранными в самостоятельные молекулы ДНК, которые, по предположению Д.Ледерберга, стали называть плазмидами. Были открыты факторы плодовитости бактерий и плазмиды, детерминирующие множественную трансмиссивную устойчивость к лекарственным препаратам. В дальнейшем были обнаружены классы плазмид, обуславливающих образование токсинов, адгезинов, устойчивость к ионам тяжелых металлов, способность к деградации ряда неприродных соединений, синтезируемых человеком, и некоторые другие признаки. Изучение бактериальных плазмид позволило наметить пути для экспериментального выяснения молекулярных основ ряда приспособлений бактерий, а также закономерностей изменения структуры их популяций.

## **Взаимоотношения бактерий с другими организмами**

Исследование взаимоотношений между организмами в сообществах является важнейшим направлением экологии. Период бурного развития бактериологии в конце прошлого – начале нынешнего столетий совпал с периодом формирования основных направлений дарвинизма и развитием эволюционной теории. Однако в течение длительного времени бактериологи не уделяли внимания общебиологическим проблемам, а эволюционисты игнорировали существование царства бактерий. Это объясняется главным образом тем, что при изучении взаимодействия популяций организмов необходимо знать их генетические особенности, а генетика бактерий возникла недавно.

Существенное общебиологическое значение приобрели выполненные в 30 – е годы работы отечественного микробиолога Георгия Францевича Гаузе (1910 – 1986), опубликовавшего в 1934 г. монографии «Борьба за существование». Эта книга стала классической. Им же был сформулирован один из важнейших законов экологии – *закон Гаузе*, или *принцип конкурентного исключения*. Этот закон утверждает, что два вида не могут устойчиво существовать в ограниченном пространстве, если рост численности обоих лимитирован одним и тем же жизненно важным ресурсом, количество и (или) доступность которого ограничены. Впоследствии эта формулировка была несколько расширена в том отношении, что речь может идти не только о питательных ресурсах, но и о любых других факторах среды, лимитирующих развитие организмов. Поэтому принцип Гаузе иногда формулируют следующим образом: два вида не могут сосуществовать, если они занимают одну экологическую нишу. Г.Ф.Гаузе в опытах с простейшими показал, как происходит конкурентное исключение одного вида другим и как, изменяя условия опыта, можно изменить исход этой борьбы. При этом Г.Ф.Гаузе широко использовал математические модели динамики численности двух популяций, конкурирующих за один и тот же пищевой ресурс, предложенные в 1926 г. В. Вольтеррой. Поэтому иногда говорят о *принципе Вольтерры – Гаузе*.

Как уже говорилось, Г.Ф.Гаузе работал с простейшими. Исследования конкурентных взаимоотношений бактериальных популяций были начаты значительно позже. В последние годы регулярно появляются работы на эту тему как за рубежом, так и в нашей стране. Особенно интенсивно разрабатываются математические модели конкурентных взаимоотношений микроорганизмов учеными Института биофизики СО АН в Красноярске.

Еще начиная с работ Л. Пастера, внимание бактериологов привлекали явления активного угнетения одних микроорганизмов другими – процессы микробного антагонизма.

В 1877 г., работая со своим учеником Ж. Жубером, Л. Пастер обнаружил, что сибиреязвенные бациллы развивались только в стерильной моче, в моче, зараженной другими бактериями, они не могли расти; кроме того, сибиреязвенные бациллы, привитые чувствительному животному вместе с посторонней бактерией, уже не вызывали инфекцию. В. Бабеш в 1885 г. сообщал о существовании молочнокислых бактерий, выделяющих вещества, ингибирующие развитие других бактерий. Позже Илья Ильич Мечников подчеркивал, что болгарская палочка действует антагонистически на другие микробы не только путем образования молочной кислоты, но также в результате выделения ею специальных веществ. В 1899 г. Р. Эммерих и Д. Лоу сообщили о способности *Pseudomonas pyocyanea* образовать антибиотическое вещество, они называли его пиоцианазой. Пиоцианазу использовали как местный антисептик. Позже стали появляться сообщения об антибиотических веществах, продуцируемых различными бактериями. Однако в течение многих лет эти работы велись не очень интенсивно и не приводили к практически важным результатам.

Изучение микробного антагонизма, начиная с 30 –х годов, является важным направлением в отечественной микробиологии. Большинство отечественных ученых, в том числе Н.А. Красильников, А.А. Имшенецкий, Г.Ф. Гаузе, Д.М. Новогрудский, считали, что антибиотики являются оружием микроорганизмов в борьбе за существование. Исходя из подобных представлений, Г.Ф. Гаузе создал оригинальное эколого-географическое направление в изыскании продуцентов антибиотиков, позволяющее проводить направленные поиски продуцентов новых антибиотиков. В то же время многие зарубежные исследовате-

ли отрицали биологическое значение антибиотиков для выживания продуцентов. Так, один из зачинателей работ по изучению антибиотиков американский ученый З.А. Ваксман отрицал роль этих веществ в борьбе микроорганизмов за существование. Следует подчеркнуть, что эта дискуссия продолжается и в наши дни.

Кроме теоретического интереса эти работы постепенно приобрели и исключительно большое практическое значение. С начала 40-х годов медицина переживает эру антибиотиков, теперь трудно представить себе жизнь человека без использования антибиотиков в тех или иных целях. Накопленные к этому времени наукой сведения об антагонизме микробов были обобщены в опубликованной в 1947 г. монографии З.А. Ваксмана «Антагонизм микробов и антибиотические вещества». Первый оригинальный антибиотик грамицидин С, нашедший широкое применение в медицине, был у нас получен в 1942 г. Г.Ф.Гаузе совместно с М.Г.Бражниковой.

Большое внимание ученых в наше время привлекают также исследования тесных симбиотических взаимоотношений между микроорганизмами.

### ***Формы взаимоотношений микроорганизмов***

**Нейтрализм** (лат. *neutralis*—не принадлежащий ни тому, ни другому)— взаимоотношения, при которых микроорганизмы, развиваясь в составе одного ценоза, не оказывают друг на друга непосредственного влияния. Косвенная взаимозависимость организмов при этом неизбежна, поскольку они являются элементами одного сообщества.

**Конкуренция** (лат. *сопсигтеге*—сталкиваться) — взаимоотношения между организмами одного или разных видов, соревнующихся за одни и те же ресурсы внешней среды при недостатке последних. Конкуренция может быть пассивной—потребление ресурсов внешней

среды, необходимых обоим организмам или активной—подавление одного другим в результате образования определенных продуктов обмена. В микробиологии понятие конкуренции обычно распространяют лишь на взаимоотношения между микроорганизмами, хотя возможны конкурентные отношения между микро- и макроорганизмами, например почвенные микроорганизмы конкурируют с высшими растениями за элементы минерального питания. В результате конкурентных отношений реализуется принцип Вольтерры—Гаузе, в соответствии с которым два вида не могут сосуществовать, если они занимают одну и ту же экологическую нишу.

**Синтрофия** (греч. *syn*—вместе, *trophe*—пища, питание)—способность двух или более видов бактерий осуществлять такой процесс, который ни один из них не может осуществлять по отдельности. Синтрофия является частным случаем симбиотических взаимоотношений между бактериями.

**Симбиоз** (греч. *symbiosis*—совместная жизнь)—различные формы совместного существования разноименных организмов, составляющих симбиотическую систему. В этих системах один из партнеров или оба, в определенной степени возлагают на другого (или друг на друга) задачу регуляции своих отношений с внешней средой. Основой для возникновения симбиоза могут быть трофические, пространственные и другие типы взаимоотношений. Один из партнеров системы или оба вместе приобретают возможность выигрыша в борьбе за существование.

Симбиоз бывает *факультативным*, когда каждый из организмов при отсутствии партнера может жить самостоятельно, и *облигатным*, когда один из организмов (или оба) оказывается в такой зависимости от другого, что самостоятельное существование невозможно. По ха-



рактеру взаимоотношений между партнерами выделяют несколько типов симбиоза: комменсализм, паразитизм и мутуализм.

**Комменсализм** (лат. com—с, вместе и mensa—стол, трапеза), т. е. сотрапезничество, форма симбиоза, при которой один из партнеров системы (комменсал) возлагает на другого (хозяина) регуляцию своих отношений с внешней средой, но не вступает с ним в тесные отношения. Основой для комменсальных отношений могут быть общее пространство, субстрат, кров, пища. Присутствие комменсала для хозяина остается обычно безразличным, т. е. понятие комменсализм сейчас понимается шире, чем сотрапезничество.

**Паразитизм** (греч. parasitos—нахлебник)—форма антагонистических взаимоотношений двух различных организмов, при которой один из них (паразит) использует другого (хозяина) в качестве среды обитания (среда 1-го порядка) или источника пищи, возлагая на него регуляцию своих отношений с внешней средой (среда 2-го порядка). Наблюдается различная степень *специализации* паразитов (приуроченность к различным органам и тканям) и специфичность паразитов (приуроченность определенного вида паразита к определенным видам хозяина). Считают, что узкая специфичность указывает на давнее происхождение системы. В процессе эволюции паразитической системы наблюдается тенденция к сглаживанию антагонистических отношений между партнерами. Однако даже в самых стабильных системах паразит — хозяин отношения между партнерами построены по принципу неустойчивого равновесия, нарушения которого могут привести к распаду системы и гибели одного или обоих партнеров. Паразиты принимают участие в регуляции численности популяций хозяев, а иногда определяют направленность микроэволюционных процессов. Паразиты подразделяются на облигатные (обязательные) и факультативные (необязательные).

**Мутуализм** (лат. mutuus—взаимный)—форма симбиоза, при которой отношения между партнерами характеризуются взаимовыгодностью и ни один из них не может существовать без другого.

**Хищничество**—такое отношение двух групп организмов, при котором одна использует другую в пищу.

**Антагонизм** (гр. antagonisma—спор, борьба) — термин, применяемый к таким взаимоотношениям между микроорганизмами, когда один вид задерживает или полностью подавляет рост другого. Если угнетение взаимно, говорят об *аменсализме* (лат. а—удаление, отказ и mensa—стол, кушание).

В конкурентной борьбе организмы могут следовать г-стратегии (г—показатель скорости логарифмического роста популяции в нелимитирующей среде) или К - стратегии (К—показатель верхнего предела численности популяции). При обилии пищи г-стратегии быстро размножаются и получают преимущество, но в неблагоприятных условиях быстро отмирают. К-стратегии расходуют больше ресурсов на поддержание жизнеспособности, размножаются медленнее, но зато лучше сохраняются в неблагоприятных условиях. В зависимости от условий получают преимущество организмы, следующие той или иной стратегии, причем имеют значение изменения среды как в пространстве, так и во времени.

Большое количество грамотрицательных бактерий неизвестной систематической принадлежности содержится в тканях губки *Verongia*, бактерии передаются дочерним губкам, их масса иногда достигает 33% массы хозяина.

Интересен пример совместного «разбоя» представителей двух различных царств природы—бактерии и нематод. Родственные кишечным бактериям представители рода *Xenorhabdus* являются симби-

онтами различных видов нематод, патогенных для личинок насекомых. *X. luminescens* живет в личинках нематоды *Heterorhabditis bacteriophora*. На третьей стадии развития личинок нематоды бактерии находятся в чистой культуре в замкнутом пищеварительном тракте животного. Проникнув в тело насекомого через пищеварительный тракт или трахейную систему, личинки нематоды внедряются в гемоцель. Бактерии выделяются в гемолимфу и, быстро в ней размножаясь, через 1—3 сут приводят насекомого к гибели. В останках насекомого нематоды проходят последующие стадии развития, размножаются и достигают инфекционной фазы. Мертвое насекомое содержит к этому времени множество нематод и светится от присутствия массы бактериальных клеток. Бактерии *X. luminescens* образуют антибиотическое вещество, препятствующее размножению других бактерий, поэтому труп насекомого не гниет. Нематоды содержат бактерий в кишечнике и тоже светятся, хотя слабее, чем труп насекомого.

### ***Выедание бактерий беспозвоночными***

Любые бактерии могут оказаться жертвами беспозвоночных, которым они служат пищей. Бактерий поедают разнообразные беспозвоночные животные—от амебы до моллюсков-фильтраторов и клещей. Беспозвоночные выедают бактерий избирательно, что может способствовать снижению численности одних видов и создавать предпосылки для интенсивного размножения других. Судьба заглоченных животными бактериальных клеток может быть различной. При наличии у животного соответствующих гидролитических ферментов, разрушающих клеточные стенки бактерий, последние перевариваются, но в противном случае могут сохранять жизнеспособность, а иногда и интенсивно размножаться. Так, наблюдали интенсивное размножение видов *Streptomyces*, *Vibrio* и коринебактерий в кишеч-

нике дождевого червя, бактерий рода *Pseudomonas* у изопод и бибионид.

Выедание почвенных бактерий беспозвоночными не может существенно повлиять на численность и активность этих бактериальных популяций. Однако в кишечнике беспозвоночных способны интенсивно размножаться некоторые быстрорастущие неспороносные бактерии, в частности псевдомонады. Эти бактерии обладают высокой активностью эндогенного метаболизма и быстро отмирают при голодании. Способность к размножению в кишечнике беспозвоночных позволяет им поддерживать плотность популяции на некотором постоянном уровне и не исчезать совсем даже при отсутствии в окружающей среде подходящих для них ростовых субстратов.

В отношении водных экосистем известно, что выедание беспозвоночными является одной из основных причин снижения численности внесенных в них бактериальных клеток. Так, численность клеток кишечной палочки, внесенных в воду эстуария, за 10 дней снизилась с 10 до менее чем 10 кл / мл. В простерилизованной воде клетки кишечной палочки сохранялись, а добавление к воде эстуария циклогексимида, антибиотика, избирательно угнетающего эукариот, заметно снижало скорость исчезновения бактерий.

### ***Взаимоотношения бактерий с позвоночными***

#### **Нормальная микрофлора позвоночных**

Тело более или менее крупного животного представляет для бактерий целый мир с множеством экологических ниш. В естественных условиях организм любого животного населен множеством бактерий. Среди них могут быть случайные формы, но для многих видов тело животного является основным или единственным местом их обитания. Характер и механизмы взаимодействий микроорганизмов с макроорганизмом многообразны и играют решающую роль в жизни и эволюции многих видов бактерий. Для животного бактерии

также важный экологический фактор, определяющий многие стороны его эволюционных изменений.

Только некоторые беспозвоночные не могут существовать без бактерий. Организм позвоночных животных всегда населен разнообразными бактериями, но можно искусственно получить экземпляры животных, лишенные микроорганизмов. Получены подобные мыши, куры, свиньи и др. Заражая их определенными микроорганизмами, получают *гнотобиотов*—животных, содержащих известную микрофлору. Животные, лишенные бактерий, нормально растут и размножаются, если получают полноценную пищу. Они, однако, оказываются в положении марсиан Герберта Уэллса, если сталкиваются с бактериями. У них не функционируют нормально системы иммунитета, и они могут погибнуть от бактерии, совершенно безопасных для обычных организмов. Во многих случаях нормальное питание макроорганизма также не может осуществляться без помощи бактерии.

Между бактериями и макроорганизмом иногда складываются взаимоотношения, которые можно охарактеризовать как комменсализм, симбиоз, паразитизм, нередко напоминающий хищничество. Бактерии, населяющие организм животного, питающиеся за его счет и не приносящие ему очевидной пользы или вреда, обычно называют комменсалами, хотя отсутствие всякого их влияния на организм хозяина мало реально.

Микроорганизмы, населяющие организм здорового животного, образуют его *нормальную микрофлору*. По вполне понятным причинам лучше всего изучена нормальная микрофлора человека.

Кожный покров тела имеет свои области, свой рельеф, свою «географию». Клетки эпидермиса кожи постоянно отмирают и пластинки рогового слоя слущиваются. Поверхность кожи постоянно «удобряется» продуктами выделения сальных и потовых желез. Пото-

вые железы обеспечивают бактерии солями и органическими соединениями, в том числе азотсодержащими. Выделения сальных желез богаты жирами.

Микроорганизмы заселяют главным образом участки кожи, покрытые волосами и увлажненные потом. На участках кожи, покрытых волосами, находится около  $1,5 \cdot 10^6$  клеток/см. Некоторые виды приурочены к строго определенным участкам.

Обычно на коже преобладают грамположительные бактерии. Типичными обитателями кожи являются различные виды *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter*.

Для нормальной микрофлоры кожи характерны такие виды *Staphylococcus*, как *St. hominis* и *St. epidermidis*, но не упомянутый *St. aureus*, развитие которого здесь свидетельствует о неблагоприятных изменениях микрофлоры организма. Представители рода *Corynebacterium* иногда составляют до 70% всей кожной микрофлоры. Некоторые виды являются липофильными, т. е. образуют липазы, разрушающие выделения жировых желез. Стерильный пот не имеет запаха, запах поту придают продукты метаболизма бактерии, и прежде всего рода *Corynebacterium*.

Большинство бактерии, населяющих кожу, не представляют какой-либо опасности для хозяина, но некоторые, и прежде всего *St. aureus*, условно патогенны.

Нарушение нормального сообщества бактерии кожи может иметь неблагоприятные последствия для макроорганизма.

Кишечный тракт животных—обычное место обитания разнообразных бактерий, преимущественно анаэробных. Характер взаимоотношений этих бактерий с хозяином может быть различным и в первую очередь зависит от особенностей его питания.

В кишечном тракте хищных или насекомоядных находится пища, по своему биохимическому составу близкая к составу их тела. Она является также прекрасным субстратом для развития бактерий. Поэтому здесь складываются конкурентные взаимоотношения бактерий с хозяином. Последний не может полностью исключить возможность их развития, но ограничивает его благодаря секреции кислоты и быстрому пищеварению, в результате чего почти все продукты деятельности пищеварительных ферментов потребляются животным. Более медленное прохождение пищи через толстый кишечник способствует бурному развитию бактерий, и в задней кишке уже содержится огромное их количество.

В кишечник травоядных попадает большое количество клетчатки. Известно, что только некоторые беспозвоночные могут переваривать клетчатку самостоятельно. В большинстве случаев переваривание целлюлозы происходит за счет разрушения ее бактериями, а животное потребляет в качестве пищи продукты ее деградации и сами клетки микроорганизмов. Таким образом, здесь наблюдается кооперация, или симбиоз. Наибольшего совершенства этот тип взаимодействия достиг у жвачных животных. В их рубце пища задерживается достаточно долго, чтобы могли быть разрушены доступные микроорганизмам компоненты растительных волокон. В этом случае, однако, бактерии используют значительную часть растительного белка, который в принципе мог бы быть разрушен и использован самим животным. Однако у многих животных взаимодействие с кишечной микрофлорой носит промежуточный характер. Например, у лошадей, кроликов, мышей в кишечнике пища в значительной степени используется до того, как начнется бурное развитие бактерий. Однако в отличие от хищников, у таких животных пища дольше задерживается в кишечнике, что способствует ее сбраживанию бактериями.

Наиболее активная жизнедеятельность бактерий всегда происходит в толстой кишке. Анаэробы здесь развиваются, осуществляя брожения, при которых образуются органические кислоты—преимущественно уксусная, пропионовая и масляная. При ограниченном поступлении углеводов образование этих кислот энергетически выгоднее, чем образование этанола и молочной кислоты. Происходящее здесь же разрушение белков приводит к снижению кислотности среды. Накапливающиеся кислоты могут быть использованы животным. Поскольку богатая ценным белком масса бактерии выносятся из организма, понятна склонность некоторых животных к копрофагии.

Содержимое кишечника—благоприятная среда обитания бактерий. Однако здесь действует и ряд неблагоприятных факторов, способствующих адаптации и специализации кишечных микроорганизмов. Так, в толстом кишечнике накапливаются желчные кислоты до концентрации, уже угнетающих рост некоторых бактерий. Масляная и уксусная кислоты также обладают - бактерицидными свойствами.

В состав кишечной микрофлоры различных животных входит ряд видов бактерий, способных разрушать целлюлозу, гемицеллюлозы, пектины. У многих млекопитающих в кишечнике обитают представители родов *Bacteroides* и *Ruminococcus*. *B.succinogenes* был обнаружен в кишечнике людей, лошадей, коров, баранов, антилоп, крыс, обезьян. *R.albus* и *R. flavefaciens*, активно разрушающие клетчатку, обитают в кишечнике людей, лошадей, коров, кроликов. К сбраживающим клетчатку кишечным бактериям относятся также *Butyrivibrio fibrisolvens* и *Eubacterium cellulosolvens*. Роды *Bacteroides* и *Eubacterium* представлены в кишечнике млекопитающих рядом видов, некоторые из которых разрушают также белковые субстраты.



В составе кишечной микрофлоры разных животных обнаруживаются характерные различия. Так, у собак относительно много стрептококков и клостридиев. В составе нормальной микрофлоры кишечника человека насчитывается до 60 видов бактерий. Здесь преобладают неспорообразующие анаэробы, в том числе представители рода *Bifidobacterium*, которым приписывают благоприятное влияние на организм хозяина благодаря образованию витаминов и антибиотиков. Для кишечной микрофлоры человека характерны стрептококки и кишечная палочка. В фекалиях количество *E.coli* составляет около  $10^8$  клеток/г при общем содержании бактерии около  $10^{11}$  клеток/г. Таким образом, кишечная палочка отнюдь не является доминирующим в кишечнике видом. Некоторые формы бактерии встречаются в составе кишечной микрофлоры постоянно, другие спорадически.

В кишечнике, рубце жвачных животных и других органах представители нормальной микрофлоры распределены определенным образом. Часть форм приурочена к поверхности клеток, другие находятся на некотором удалении от ткани. Состав прикрепленных форм может изменяться при ослаблении или заболевании хозяина, и даже при стрессе. При нервных стрессах, например, за счет активизации протеаз происходит разрушение белка на поверхности глоточного эпителия, что позволяет прикрепляться клеткам условно патогенной бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, которые начинают здесь активно размножаться вместо безвредных представителей нормальной микрофлоры. Образовавшаяся популяция *Ps. aeruginosa* в дальнейшем может вызвать поражение легких.

### ***Бактерии-паразиты***

Представители нормальной микрофлоры, обитающие на поверхности тканей, должны быть устойчивыми к связанным с тканями антителам и поверхностно активным соединениям, содержащимся в

моющих средствах. Это создает предпосылки для их перехода к патогенности. Нередко представители нормальной микрофлоры, не приносящие вреда при развитии в обычных для них участках организма, превращаются в паразитов, если им удастся проникнуть в некоторые другие ткани. Так происходит например, у человека при проникновении фекальной микрофлоры в мочеполовой тракт. Анаэробная бактерия *Fusobacterium necrophorum*—представитель нормальной микрофлоры рубца жвачных животных—обычно прикрепляется к его стенке. Целостность стенки может быть нарушена, это часто происходит при накоплении в рубце слишком большого количества кислот при сбраживании корма, содержащего очень много легкодоступных субстратов брожений. В этом случае бактерия попадает в печень, где размножается и вызывает некротическое воспаление этого органа.

Проникновение представителей нормальной микрофлоры в несвойственные для их обитания участки организма особенно часто наблюдается при ослаблении иммунной системы в результате хронических заболеваний, ожогов, травм и т. п. Таким образом, состав бактерий, формирующих нормальную микрофлору организма животного, не может быть случайным. Представители нормальной микрофлоры обладают механизмами, нейтрализующими до некоторой степени защитные системы организма хозяина, что и позволяет им иногда переходить к паразитизму. Однако развитие нормальной микрофлоры регулируется и ограничивается хозяином. Более совершенные и специфические механизмы, регулирующие развитие бактерий, наблюдаются при симбиотических взаимодействиях.

Представители нормальной микрофлоры организма животного весьма широко распространены, и многие из них процветают. Однако в сообществах подобного рода имеет место жесткая конкуренция, ог-

раничивающая размножение, например, при развитии бактерий в кишечнике. В других случаях, например на поверхности тела животного, бактерии сталкиваются еще и с недостатком пищи. Значительные преимущества в конкурентной борьбе микроорганизм получает в случае его перехода к паразитизму, когда происходит резкое расширение пространственных и пищевых его возможностей.

Паразитами, или патогенными, называют бактерии, существующие за счет организма хозяина и приносящие ему вред. Некоторые из патогенных бактерий, по существу, являются хищниками, например, некоторые виды *Clostridium*, которые убивают свою жертву и затем используют ее в качестве пищи. Патогенные бактерии вызывают инфекционные болезни. Мера патогенности определяется как вирулентность.

Патогенность—свойство, определяемое генетически, хотя возможность его проявления может зависеть от многих условий. Известны облигатно паразитические бактерии, т. е. существующие только как паразиты. Это, например, возбудитель проказы *Mycobacterium leprae*, возбудитель сифилиса *Treponema pallidum*. Наиболее специализированы облигатные внутриклеточные паразиты—риккетсии и хламидии. Однако очень многие бактерии способны существовать как сапрофиты или комменсалы, но переходят к паразитизму в благоприятных для этого условиях, обычно когда организм хозяина ослаблен. Это условно патогенные бактерии, в последнее время их стали называть *оппортунистами*. (лат. *opportunus*—удобный, выгодный).

Способность к паразитизму определяется наличием у бактерии ряда свойств, которые определяют как факторы патогенности. Среди факторов патогенности можно выделить ряд групп в зависимости от направленности их действия.

Во-первых, это факторы, способствующие проникновению бактерий в тело жертвы в результате разрушения субстратов, препятствующих такому проникновению. Во-вторых, это факторы, позволяющие бактерии преодолеть воздействие иммунных систем организма, в частности факторы защиты от фагоцитоза. В третью группу входят факторы патогенности с токсической функцией. У многих бактерий в качестве факторов патогенности выступают также адгезины, определяющие способность бактерий прикрепляться к клеткам и тканям хозяина, и структуры, обладающие молекулярным сходством с макромолекулами хозяина, ответственные за иммунологическую мимикрию бактерий. Важное значение могут иметь системы транспорта железа, обеспечивающие бактериям возможность потребления железа, связанного в организме хозяина с определенными белками.

Проникновение в ткани хозяина—важное для успешного развития многих патогенных форм условие. Они должны преодолеть барьеры слизистых оболочек и тканей. В состав слизистой входят мукополисахариды, содержащие гиалуроновую и хондроитинсерную кислоты и гепарин. В состав секретов слизистой и тканей также входят гликопротеины, богатые сиаловыми кислотами (N-ацетилнейраминовая кислота). Многие возбудители инфекций вырабатывают ферменты, разрушающие перечисленные соединения,—это гиалуроонида, образуемая, например, стафилококками, стрептококками, *Cl. perfringens* и др. Гиалуронидаза вызывает распад гиалуроновой кислоты до глюкозамина и глюкуроновой кислоты.

Другие бактерии вырабатывают нейраминидазу, разрушающую сиаловые кислоты. Патогенные формы кишечной палочки, некоторые стафилококки и другие бактерии вырабатывают цитолизины, вызывающие лизис клеток хозяина. Поскольку обычно наблюда-

ют в первую очередь лизис эритроцитов, принято говорить о гемолитической активности таких бактерий. Молекулярная масса стафилококкового  $\alpha$ -лизина 34000. При контакте с клеткой-мишенью он формирует в мембране клетки гексамерную структуру молекулярной массой 200000 с порой в центре. Аналогичным образом действует и стрептолизин О, вырабатываемый  $\alpha$ -гемолитическими стрептококками. Этот цитолизин с молекулярной массой 69000 состоит из 20—80 мономеров, а для формирования поры в мембране клетки-мишени необходима фиксация на ней не менее двух молекул стрептолизина. Подобные белки вырабатывает также, видимо, *Ps. aeruginosa*. Через поры, образованные цитолизинами, вытекает содержимое клетки, что и приводит к ее гибели.

Известно, что ферменты, обеспечивающие проникновение патогенных форм в организм хозяина и распространение в нем, встречаются и у сапрофитных бактерий, где служат для разрушения и использования мертвого органического субстрата. Поэтому грань между сапрофитами и паразитами не является четкой.

Защита от фагоцитоза в основном определяется поверхностными структурами бактериальной клетки. У *B. anthrax* это капсула, у стафилококков—белок А, у стрептококков группы А—белок М. У *Ps. aeruginosa* антифагоцитарным действием обладает образуемая бактериями диффузная слизь полисахаридной природы.

Важным элементом защитных сил макроорганизма являются связанные с поверхностью клеток Ig А—антитела. Виды *Haemophilus* и *Streptococcus* синтезируют Ig А-специфические протеазы, разрушающие эти белки.

Обильная слизь, капсульная или диффузная, образуемая многими патогенными бактериями, связывает антитела, антибиотики и другие молекулы, защищая клетки бактерий. Иногда заключенные в

слизь бактерии мало активны, но могут долго сохраняться в организме.

К числу наиболее специализированных и эффективных факторов патогенности следует отнести белковые токсины, вырабатываемые некоторыми бактериями, прежде всего это ботулинический, столбнячный, холерный и дифтерийный токсины. Одной молекулы дифтерийного токсина, проникшей в чувствительную клетку, достаточно, чтобы ее убить.

Изучение бактериальных белковых токсинов позволило обнаружить удивительно сложные и совершенные молекулярные механизмы их действия. Хотя адаптационное значение для паразита выработки токсина представляется очевидным, трудно представить себе, как в процессе эволюции могло идти формирование подобных специализированных молекул. Бактериальные токсины интересны как пример существования у бактерий сложных адаптационных механизмов на молекулярном уровне.

Бактериальные белковые токсины имеют сложное строение и состоят из двух функционально различных компонентов. Функцией внешнего компонента является адсорбция на поверхности животной клетки-мишени. Рецепторами для столбнячного, ботулинического, холерного и ряда других токсинов служат ганглиозиды клеточных мембран, которые представляют собой гликолипиды, у разных клеток несколько различающиеся структурой молекул. Их липидный компонент—церамид - соединен с углеводами и через них—с радикалами сиаловой (нейраминовой) кислоты. Рецепторами данного бактериального токсина могут быть лишь определенные ганглиозиды. От наличия таких специфических для данного токсина рецепторов зависит чувствительность к нему клеток конкретного организма. Так, рецептором для столбнячного токсина служат ди-, три- и тетрасиалганглио-

зиды. Ботулинический токсин типа А наиболее интенсивно реагирует с трисиалганглиозидом. Центральный элемент белковых токсических комплексов сам по себе не способен рецептировать клеткой, но после взаимодействия внешней рецепторной части токсина с клеточными рецепторами он проникает внутрь клетки, где и осуществляются реакции, определяющие токсический эффект. Холерный токсин нарушает функцию внутриклеточной аденилатциклазы. Дифтерийный токсин разрушает никотинамидадениндинуклеотид, образующиеся продукты блокируют ферменты, участвующие в белковом синтезе.

Возбудители холеры или дифтерии почти никогда не проникают в клетки и ткани хозяина. Они лишь прикрепляются к клеткам эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта. Однако, размножаясь на поверхности эпителиальных клеток, они выделяют токсины, обуславливающие не только гибель этих клеток, но и омертвление всех подлежащих тканей, и даже тканей, расположенных на значительном расстоянии от места прикрепления бактерии.

Холерный токсин нарушает функцию аденилатциклазы, что приводит к резкому повышению проницаемости клеточной мембраны. Это нарушение функции кишечного эпителия приводит к интенсивному выходу из кишечника воды. В результате непрекращающейся диареи (поноса) кишечная микрофлора, конкурирующая с вибрионами, выносятся из кишечника и вместе с ней многочисленное потомство интенсивно размножающихся эмбрионов, что способствует распространению вида. Заболевание холерой часто приводит к летальному исходу, однако это для вибриона невыгодно, так как его развитие происходит только в кишечнике живого человека, т.е. он действительно является паразитом, а не хищником.

Иначе обстоит дело в случае токсинообразующих *Clostridium*. Их токсины, в том числе нейротоксины, предназначены для убийства хозяина. Последовательность действий у бактерий, однако, иная, чем у хищников-животных. Последние сначала убивают жертву, и только затем происходит дезинтеграция ее органов и клеток и использование их хищником. Хищники-бактерии сначала атакуют клетки и ткани, и только в результате этой атаки происходит гибель жертвы. У подобных бактерий, однако, атака направлена именно на убийство жертвы—им нужен труп.

Возбудитель столбняка образует экзотоксины: тетаноспазмин, поражающий клетки нервной ткани и вызывающий спазматическое сокращение мышц, и тетанолизин, растворяющий эритроциты. В 1 мг кристаллического столбнячного токсина содержится несколько миллионов смертельных мышинных доз. Действие токсина, вызывающее асфиксию и поражение жизненно важных центров организма, приводит к смерти. В период с 1951 по 1960 г. по данным ВОЗ от столбняка погибло около 500000 человек.

Токсин возбудителя ботулизма блокирует передачу нервного импульса через нервно-мышечные синапсы. Ботулинический токсин в отличие от столбнячного устойчив к действию желудочного сока и всасывается неизменным, а разновидность его— токсин тина Е, даже активируется трипсином, в результате чего биологическая активность последнего возрастает во много раз. В 1 мг очищенного токсина возбудителя ботулизма типа А содержится 10—100 млн смертельных доз для белой мыши. Сила действия этого токсина намного выше, чем у всех известных биологических ядов.

Кроме токсинов хищные клостридии образуют ферменты, разрушающие ткани хозяина, и в разлагающемся теле происходит бурное размножение этих бактерий. В период войны было обна-



ружено, что даже в зимнее время в разорванных взрывами трупах клостридии успевали значительно размножиться.

Газовая гангрена обусловлена действием нескольких видов *Clostridium*, в том числе *Cl. perfringens*. Эта бактерия продуцирует комплекс токсинов и ферментов, вызывающих быстрый распад мышечной ткани. Разрушение оболочек эритроцитов приводит к гемолизу. Смерть наступает в результате асфиксии и поражения нервных центров. Один из его токсинов подавляет активность фагоцитов, кроме того, его ДНКаза специфически действует на ДНК фагоцитов, также подавляя их функции. Лецитиназа, выделяемая этой бактерией, обуславливает разрушение стенок сосудов и выход плазмы крови в ткани, что приводит к отеку.

Специфические и совершенные адаптации к паразитированию обнаружены у рикеттсий и хламидий—облигатных внутриклеточных паразитов. Например, рикеттсии не только не защищены от фагоцитоза специализированными клетками хозяина, но даже стимулируют его. Но, попав в фагосомы, они переходят из них в цитоплазму прежде, чем образуются лизосомы. Решающую роль в этих процессах играет способность рикеттсий воздействовать на мембрану клеток хозяина, хотя молекулярные механизмы этих воздействия пока не установлены. Рикеттсии могут сами синтезировать белки и липиды, но интенсивность этих процессов в их клетках невелика, и большинство макромолекул они получают из цитоплазмы клетки хозяина. Рикеттсии обладают собственным энергетическим метаболизмом, причем метаболизм глюкозы для них не имеет значения, энергетические субстраты—пируват, глутамин и, особенно, глутамат—они получают от хозяина. В энергетическом метаболизме участвуют ферменты цикла трикарбоновых кислот, но АМФ или АДФ бактерия должна получать от хозяина. Для переноса АТФ, АДФ и АМФ клетки имеют спе-

цифические транспортные системы. Бактерии используют энергию хозяйского АТФ или АТФ, синтезированного ими из полученных от хозяина АМФ и АДФ.

Энергетическая зависимость от хозяина в еще большей степени выражена у хламидии, которые не обладают собственным энергетическим метаболизмом и являются энергетическими паразитами. Они неспособны синтезировать АТФ, но зато обладают эффективными системами транспорта АТФ внутрь клетки и АДФ из клетки в цитоплазму хозяина. Эти транспортные системы очень сходны с митохондриальными, но хламидии являются как бы митохондриями, возвращенными наизнанку.

Специфичность паразитизма патогенных бактерий может быть различной. Факторы патогенности обычно специализированы в отношении взаимодействия с организмом ограниченного числа близкородственных видов животных. Существуют высоко специализированные паразиты. Например, гонорея—сугубо человеческое заболевание, животных даже искусственно нельзя заразить гонококками.

Причины специфичности паразитических бактерий могут быть разными и к настоящему времени далеко не полностью выяснены. Очевидно, что большое значение здесь имеет соответствие молекулярной организации ряда структур бактерий и хозяев. Для осуществления взаимодействия бактерий или их метаболитов с клетками хозяина важно наличие определенных рецепторов. Например, гонококки, которые, как уже было отмечено, развиваются только в организме человека, сорбируются только на эритроцитах человека, но не других животных. Иногда аналогичное значение имеет пригодность в качестве пищи для патогена определенных веществ хозяина. Так, чумные микробы для своих биосинтетических нужд ассимилируют некоторые структуры эритроцитов, а также глобулиновую и безбелковую фрак-

ции крови. Однако указанные ингредиенты должны быть взяты из крови высокочувствительных к чуме видов, например человека или морской свинки, но не овцы, кролика, лошади или собаки, которые устойчивы к данной инфекции.

Сведения о бактериях—паразитах простейших—весьма ограничены, однако они, как оказывается, могут быть весьма не безразличны для организма. Так, высказывается хорошо аргументированное предположение о том, что бактерии рода *Legionella* являются обычными в природе паразитами амёб, в клетках которых могут накапливаться в значительном количестве. Имея весьма сложные пищевые потребности, они вместе с тем не являются облигатными паразитами и развиваются как сапрофиты в ассоциациях с цианобактериями или другими водными микроорганизмами. Попадая в организм человека, они могут вызывать весьма тяжелые заболевания, часто заканчивающиеся смертью. В естественных условиях легионеллы накапливаются в водной среде — в разного рода прудах и лужах, а также в увлажнителях систем кондиционирования воздуха и даже в небольших скоплениях влаги в душевых устройствах. Заражение человека этими бактериями случайность. Существование легионеллез у человека свидетельствует против, казалось бы, очевидного предположения о том, что для паразитизма в организме человека нужны более совершенные механизмы патогенности, чем для паразитизма в организме амёбы. Правда, легионеллы не обладают механизмами, которые обеспечивали бы их передачу от человека человеку, но факторы, позволяющие преодолевать защиту животной клетки как таковой, видимо, являются общими для клеток организмов весьма разного уровня.

В соответствии с представлениями, развиваемыми в последние годы, инфекционные болезни представляют собой особую группу биотических факторов среды обитания живых существ. Антагонисти-

ческое взаимодействие в системах микроб—жертва, проявляющееся в форме инфекционных болезней, ограничивающих жизнеспособность жертв, служит фактором естественного отбора, различающего организмы по деталям их молекулярного строения. В ходе такого отбора сопряженно преобразуется молекулярная структура обеих сторон—паразита и жертвы. Таким образом, микробный паразитизм и стимулируемый им конституциональный, наследуемый, иммунитет играют важную роль в системе факторов естественного отбора, направляющих процессы молекулярной эволюции.

Для бактерий переход к паразитизму мог означать освоение новой экологической ниши, для хозяина выработка механизмов защиты имела жизненно важное значение. Вполне можно допустить, что в процессе эволюции взаимодействий паразитических бактерий с их хозяевами происходило полное вымирание отдельных видов, не сумевших выработать достаточно эффективных механизмов защиты, в особенности если эти организмы были представлены ограниченным числом малочисленных популяций. Сходные примеры, можно, к сожалению, найти и в истории человечества. Так, известно, что многие племена индейцев вымерли в результате заражения болезнями, принесенными извне.

Уничтожение хозяина, за редкими исключениями, не благоприятно для паразита. Типична ситуация, когда устанавливается определенное равновесие между паразитом и хозяином. Это равновесие может формироваться на уровне популяции или на уровне организма. В первом случае некоторая часть популяции хозяина оказывается непригодной для развития паразита. Даже при самых страшных эпизоотиях, например при эпизоотиях сибирской язвы, уничтоживших значительную часть животных обширных районов, были отдельные особи, совершенно невосприимчивые к инфекции. В случае многих ин-

фекции гибель хозяина редка. Хотя переболевший обычно приобретает иммунитет к возбудителю данного заболевания, сохранение его жизнеспособности обеспечивает сохранность популяции хозяев, а иммунитет наследственно не передается. Соблюдение определенного равновесия эволюционно выгодно. Поэтому паразитические бактерии обычно менее агрессивны в отношении животных, с которыми чаще встречаются. Так, одним из основных путей распространения паразитических форм многих бактерий являются пищевые связи хозяина. Чем обширнее эти связи, тем больше риск заражения. Весьма разнообразны пищевые связи, например, собак, шакалов, свиней, кур, но они ограничены у травоядных животных. Соответственно у первых гораздо более совершенна конституциональная устойчивость ко многим возбудителям инфекционных болезней. Пищевое заражение собаки, несравненно менее вероятно, чем лошади.

Механизм заражения столбняком травматический, соответственно конституциональная устойчивость к этим бактериям обнаруживается у животных, образ жизни которых в большей мере способствует контакту с ними, например у ежей, собак, кошек. Лошади, ослы, обезьяны, напротив, крайне чувствительны. Человек принадлежит к относительно толерантным видам, и столбняк развивается лишь у небольшого числа людей, получивших травмы и инфицированных *Clostridium tetani*.

Клетки возбудителя ботулизма накапливаются в трупах животных, отравленных его ядом; поедающие эти трупы или их остатки животные также гибнут от ботулизма и служат субстратом для размножения *Cl.botulinum*. Однако всеядные, в том числе человек, обладают определенным уровнем наследственной устойчивости, по крайней мере к тем или иным разновидностям ботулизма. Растительоядные, напротив крайне чувствительны к ботулизму.

Взаимодействия паразитических бактерий с хозяевами происходят на уровне их популяций, которые неоднородны. Популяции хозяина гетерогенны по степени резистентности их представителей, зависящей от различных факторов, не связанных с воздействием паразита, и по степени их иммунитета, вырабатываемого в процессе такого воздействия. Например, в человеческих популяциях обычно насчитывается 7—10% постоянных носителей стафилококка. Это люди с врожденным дефицитом биосинтеза сывороточных иммуноглобулинов А. Способность организма к выработке иммунитета также генетически детерминирована и у разных людей не одинакова. Распределение особей в популяции хозяина по ряду признаков, характеризующих степень их восприимчивости к паразиту, может не соответствовать нормальному распределению. Основная часть популяции паразита может быть связана с небольшой долей особей хозяина.

Популяции бактерий-паразитов гетерогенны по многим признакам, в конечном счете определяющим степень их вирулентности. Гетерогенность популяций бактерии по определенным признакам может являться видовой характеристикой и быть в значительной степени детерминирована генетически. Для некоторых видов, например, характерны немногие антигенные варианты—*серовары*, тогда как у других их может быть очень много. Например, у сальмонелл обнаружено более 1600 сероваров.

Гетерогенность природных популяций бактерий может быть выражена в большей или меньшей степени, но популяции всегда включают клетки разных клонов. Состав популяций патогенных бактерий в большой степени зависит от уровня восприимчивости популяций хозяев. Последние могут состоять, в крайних своих вариантах, преимущественно из восприимчивых или преимущественно из им-

мунных организмов. В первом случае в популяциях бактерий преобладают высоковирулентные эпизоотические варианты, во втором—маловирулентные, резервантные. Высоковирулентные штаммы по сравнению с маловирулентными оказываются менее приспособленными к существованию в иммунном организме. Это определяется разнообразными механизмами, например, многие структуры и молекулы, выступающие в роли факторов патогенности, вместе с тем являются мишенями иммунного ответа хозяина.

Закономерные изменения состава популяций патогенных бактерий наблюдаются в процессе развития заболевания у отдельной особи и в популяции в ходе развития эпизоотии. В начале заболевания преобладают высоковирулентные штаммы. На первых этапах развития иммунитета в организме животного начинает возрастать гетерогенность популяции возбудителя. После выздоровления клетки вирулентных вариантов возбудителя в организме погибают, но могут сохраниться маловирулентные.

На ее начальных этапах в популяции возбудителя преобладают высоковирулентные – эпизоотические варианты. По мере появления иммунных организмов хозяина возрастает гетерогенность популяции бактерий, а затем начинают преобладать маловирулентные, резервантные клоны, которые и доминируют в межэпизоотический период. Однако постепенно возрастает количество восприимчивых животных в популяции хозяина: в результате потери иммунитета, перемещений и др. Это приводит к увеличению гетерогенности популяции бактерий, начинают преобладать высоковирулентные варианты, и вспыхивает новая эпизоотия. В действительности описываемые явления много сложнее. Возникновение эпизоотии определяется разнообразными факторами, в частности решающее значение может иметь уровень чувствительных организмов в популяции хозяина.

*Популяционно-экологические взаимоотношения бактерий и животных*

Открытие бактерий – возбудителей инфекционных болезней, в конце прошлого столетия дало мощный толчок бурному развитию микробиологии как медицинской, так и ветеринарной. История развития микробиологии описана в многочисленных научных и научно-популярных изданиях. В последние годы большое внимание уделялось изучению болезнетворных бактерий. В медицинской бактериологии под экологическими исследованиями обычно понимают изучение механизмов, при помощи которых патогенный вид выживает в природе.

Менее интенсивно велись исследования симбиотических связей бактерий с животными. Тем не менее постепенно накапливались данные, свидетельствующие о широком распространении бактерий–симбионтов животных – прежде всего простейших и членистоногих.

В 1890 г. ученик И.И. Мечникова доктор В.М. Хавкин описал бактерии, развивающиеся в клетках инфузории парамеции. В дальнейшем появились только отдельные сообщения о бактериях – симбионтах различных простейших. Интерес к изучению бактерий – симбионтов в последние годы заметно возрос. Так, характерно, что в издании определителя бактерий Берги 1984 г. целая глава посвящена симбионтам насекомых и простейших, тогда как в предыдущем издании 1974 г. симбионты простейших были лишь вскользь упомянуты. В Западном Берлине одним из ведущих современных исследователей симбиотических бактерий В. Швеммлером даже организовано международное общество эндоцитобиологов, объединяющее ученых, интересующихся внутриклеточными симбионтами различных организмов.

Современный интерес к внутриклеточному симбиозу бактерий в значительной степени определяется популярностью гипотезы симбио-



генеза, в соответствии с которой эукариотическая клетка возникла как симбиотический комплекс, образованный несколькими прокариотами. Гипотеза симбиогенеза была выдвинута на основе умозрительных соображений и сразу же была подвергнута суровой критике, также основанной на отвлеченных предположениях. Лишь отдельные ученые относились к гипотезе симбиогенеза серьезно. К их числу принадлежал Б.М. Козо-Полянский, опубликовавший в 1924 г. книгу «Новый принцип биологии. Очерк теории симбиогенеза», где эта идея получила дальнейшее развитие. Однако только во второй половине нашего столетия в связи с развитием молекулярной биологии и генетики гипотеза симбиогенеза приобрела множество сторонников. Было обнаружено существенное сходство многих структурных и функциональных макромолекулярных особенностей клеточных оргanelл и бактерий. Наиболее настойчивым пропагандистом идей симбиогенеза в наши дни является американская исследовательница Л. Маргелис, перевод одной из ее книг «Роль симбиогенеза в эволюции клетки» был опубликован у нас в 1983 г. Но следует иметь в виду, что и сейчас идея симбиогенеза остается гипотезой.

### ***Паразитизм, патогенность и паразитарные системы***

Паразитическая природа патогенных микроорганизмов несомненна, однако в паразитологии как научной дисциплине они не стали объектом изучения. Высокая численность популяции, экологическая пластичность, многообразие форм генетического обмена, высокая популяционная гетерогенность и изменчивость патогенных микроорганизмов по вполне понятным причинам могли бы при детальном рассмотрении существенно обогатить теоретическую паразитологию, что, видимо, и произойдет в обозримом будущем.

Паразитическая природа патогенных микроорганизмов – причина инфекционной патологии человека, животных и растений. При

этом не следует, на наш взгляд, абсолютировать как понятие паразитизма, так и патогенности, тем более, что в природе нет четкой границы между паразитизмом и другими симбиотическими отношениями живых существ как и патогенность не является исключительным свойством какого-то вида микробов.

Патогенность, во-первых, не только свойство данного микроорганизма, но и функция микроорганизма, определяющая тот или иной патогенез инфекции.

Во-вторых, патогенность может быть интегрированным результатом синергидного действия нескольких видов.

В-третьих, возможен межвидовой обмен генетической информацией, кодирующей различные факторы патогенности.

К паразитическому существованию при не всегда известных условиях могут переходить условно-патогенные микроорганизмы.

Патогенность могут проявлять представители нормальной микрофлоры тела животного.

#### *Универсальность факторов патогенности*

Попытаемся «с позиций микроба» представить, являются ли факторы патогенности специализированными механизмами паразитического образа жизни или они выполняют более широкие функции, включая адаптацию к свободноживущему существованию микроорганизмов.

Адгезия, которой придается большое значение как фактору патогенности, широко используется бактериями в любой среде обитания. Так, легионеллы активно прикрепляются к поверхности цианобактерий *Fischerella*.

Показательно, что размножение легионелл и синегнойной палочки наблюдали только на покрытиях, содержащих органические соединения, которые, очевидно, используются в метаболизме бактерий.

Установлена адгезия ряда бактерий, в том числе, родов *Pseudomonas* и *Serratia*, к поверхности пузырьков газа в воде, причем адгезия служит неперенным условием трофических процессов – потребления ряда веществ. В почвенной микробиологии известно, что адгезия к субстрату – свойство всех микроорганизмов – является важной функцией при их существовании в почве.

В плане обсуждаемого весьма интересно усиление адгезии и инвазивных свойств ряда микроорганизмов к клеткам при низких температурах (6 – 25 °C), описанное, например, для иерсиний или грибов *Candida albicans*.

В процессе адгезии к разным субстратам в почве или воде *P. aeruginosa*, как и другие псевдомонады, используют фимбрии или пили.

Итак, адгезия и колонизация поверхностей имеет место не только в организме хозяина, но и во внешней среде, реализуется посредством универсальных механизмов, причем адгезивная активность бактерий и грибов может быть максимальной при низких температурах, а во все не при температуре тела теплокровных.

К числу факторов патогенности относят и ферменты, обеспечивающие паразиту проникновение и функционирование в организме хозяина (гиалуронидаза, нейраминидаза, некоторые протеиназы), которые, однако, продуцируются и вне организма; они описаны у истинных сапрофитов, которые используют эти ферменты для деполимеризации структур отмерших тканей в почве или воде. Так, у почвенных бацилл группы *mesentericus-subtilis* обнаружены ферменты, считающиеся факторами патогенности – гиалуронидаза, коагулаза, фибринолизин и др. Лектины, выделенные из *Bacillus polymyxa* – почвенных бактерий – обладали гемагглютинирующей активностью и вместе с тем угнетали прорастание семян пшеницы.

Кстати, многие почвенные сапрофиты, такие как *B. mesentericus*, *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. fluorescens* могут проявлять фитопатогенные свойства; заболевания растений вызываются и *E. coli*. Это связано с наличием у почвенных бактерий ферментов, вызывающих мацерацию растительных тканей.

Некоторые ученые на основании многочисленных фактов заключают, что некоторые бактерии, нормально обитающие в почве как сапрофиты, могут при некоторых условиях паразитировать на растениях.

Наконец, показательно усиление активности ряда ферментов при низких температурах: например, каталазная активность, вообще характерная для психрофитов, у псевдотуберкулезного микроба при 12 °С возрастает в 2-3 раза по сравнению с температурой 37 °С. При низких температурах возрастает также активность гиалуронидазы и нейраминидазы.

Универсальна и другая группа факторов патогенности, связанная с защитой от фагоцитоза. Известно, что многие сапрофитические бактерии также образуют капсулы и капсулоподобные структуры для защиты от неблагоприятных факторов среды. Более того, даже блокирование активного фагоцитоза макрофагами теплокровных имеет аналогии в природе.

В принципе те же закономерности, общие для взаимодействия как с макрофагами, так и с простейшими, описаны у грибов *Aspergillus*. Они детально изучены у иерсиний, часть которых не переваривается, а активно размножается в вакуолях инфузорий, разрушая их и выходя во внешнюю среду. Устойчивость к перевариванию простейшими свойственна и псевдомонадам, причем в обоих случаях видна аналогия с событиями в макрофагах.

Очевидна первичность этих адаптаций бактерий к простейшим, совместно с которыми они постоянно обитают в почвенных или водных экосистемах и которые поддерживают бактериальные популяции.

Основные факторы патогенности – токсины, казалось бы, наиболее специфичны для паразитических микроорганизмов. Однако накапливаются фактические данные в пользу того, что токсины могут выполнять и какие-то иные функции, например, одного из факторов антагонизма бактерий в микробных сообществах (подобно бактериоцинам). Во всяком случае, эксперименты показали, что энтеротоксин холерного вибриона оказывает ингибирующее действие на ряд бактерий. Действует токсин и на самих холерных вибрионов, не исключено его участие в регуляторных процессах организма хозяина; все это позволяет считать патогенную функцию токсина вторичной. С энтеротоксином *Clostridium perfringens* связывают ауторегуляторные процессы в популяции этих клостридий.

В пользу предположения о каких-то функциях бактериальных токсинов вне организма хозяина свидетельствует и то, что максимум токсинообразования нередко наблюдается при 20 °С.

Экспериментально доказано, что клинические штаммы *Ps. aeruginosa* проявляли патогенные свойства по отношению к ряду растений. В работе Н.Д.Михновской с соавторами (1988) выявлен неспецифический характер токсигенности у ряда псевдомонад. Штаммы *Ps. fluorescens*, вызывающие гибель личинок комаров, вместе с тем активно угнетали прорастание семян растений, а токсин фитопатогенного штамма *Ps. putida* вызывал гибель личинок комаров. Наконец, энтомопатогенные штаммы *Ps. fluorescens* ингибировали рост почвенных бактерий – сапрофитов. Авторы заключают, что токсины ряда псевдомонад не являются специфичными, поражая широкий круг ор-

ганизмов (насекомых, растений, бактерий), а свойство токсинообразования сформировалось у них на основе сапрофитного способа существования, не связанного с паразитизмом. Упомянутые псевдомонады вместе с тем известны и как возбудители госпитальных инфекций человека. Многие из функций псевдомонад, определяющих их патогенность для теплокровных, есть проявления метаболизма, выработанного для сапрофитического образа жизни. Приводя ряд конкретных фактов, некоторые ученые приходят к такому обобщению: некоторые трофические ферменты микроорганизмов с сапрофитным способом существования при воздействии на ткани теплокровного или растения могут выступать в качестве факторов патогенности....

Ботулинические токсины, как известно, продуцируются и накапливаются в прибрежном иле водоемов, иногда вызывая массовую гибель водоплавающих птиц, или в консервированных продуктах, обуславливая вспышки ботулизма среди людей. Надо обладать большим воображением, чтобы усмотреть здесь закономерную, эволюционно выработанную роль токсина как специального фактора патогенности микроба в отношении хозяина. Тогда микроб адаптировался к консервированию продуктов – единственному пути проникновения токсина в организм человека?

Остается предполагать, что патогенетическое действие есть лишь одна, причем нередко побочная функция токсинов, истинное предназначение которых для бактерий как при паразитическом, так и при сапрофитическом их существовании пока не вполне ясно.

К этому можно добавить и следующее соображение. Вполне вероятно, что сама токсигенность не является раз и навсегда заданным свойством данного микроорганизма. Синтез большинства энтеротоксинов кодируется генами, локализованными в плазмидах или мобильных генетических элементах, что создает принципиальную возмож-

ность приобретения и утраты тох-генов в популяции данного вида и даже межвидового генетического обмена в микробных сообществах почвы или воды.

Все изложенное дает основание усомниться в уникальности и специализированности адаптивных механизмов случайных паразитов, которые в медицинской микробиологии принято называть факторами патогенности. По-видимому, их следует рассматривать как универсальные адаптации к любой среде обитания, а функции патогенности для человека, животных или растений – как побочное явление или частный случай такой полифункциональности. Тогда придется признать отсутствие истинной специализации к паразитическому существованию у этой группы микроорганизмов.

#### Типы паразитизма

По признаку паразитического типа питания все гетеротрофные организмы делят на три группы: сапрофиты, хищники и паразиты. Паразиты не детерминированы на гибели хозяина вследствие их питания за его счет. Можно говорить о степенях паразитизма, начиная с тех, которые причиняют максимальный вред хозяину, и, завершая отношениями, при которых оба партнера получают выгоду (мутуализм). Поэтому категоричное определение паразитов как организмов, причиняющих хозяину вред, не отражает всего многообразия паразитарных отношений. Введенное ранее понятие симбиоза – любого сосуществования популяций – предполагает тип взаимодействия популяций, при котором не один из них не испытывает вредного воздействия. Критерием паразитизма должна служить среда его обитания. На эту проблему есть три взгляда. Во-первых, для партнера средой обитания является другой организм. Это доказывается феноменом персистенции микроорганизмов в теле животных. Во-вторых, паразитические виды могут длительно сохраняться во внешней среде и в этом случае абио-

тические и биотические объекты природы являются одной из сред обитания патогенных микроорганизмов. Средой обитания некоторых возбудителей, кроме того, является внешняя среда.

Микроорганизмы и животные находятся в разнообразных отношениях, которые можно представить следующей схемой:

| Вид отношений | Популяции |            | Характер взаимодействия  |
|---------------|-----------|------------|--|
|               | животн.   | микро-орг. |  |
| Мутуализм     | +         | +          | Облигатный, взаимовыгодный   |
| Комменсализм  | 0         | +          | Односторонняя выгода для комменсала                                    |
| Паразитизм    | -         | +          | Подавление популяции животных эксплуатацией популяцией микроорганизмов |

Паразитизм подразделяют на облигатный, факультативный и случайный. В связи с этим возникло деление микроорганизмов на индигенные, условнопатогенные и патогенные. При этом следует отметить, что взаимодействия одной популяции микробов с популяцией животных не ограничиваются одной гранью отношений – патогенностью или антагонизмом, комменсализмом или мутуализмом. Во времени и пространстве они могут модернизироваться и сочетаться.

Табл.1. Типы взаимодействия популяций двух видов

| Типы взаимодействия | Популяции |   | Характер взаимодействия  |
|---------------------|-----------|---|--|
|                     | А         | В |  |
| Конкуренция         | -         | - | Каждая популяция подавляет другую                                  |
| Нейтрализм          | 0         | 0 | Популяции не влияют друг на друга                                  |
| Мутуализм           | +         | + | Взаимодействие благоприятно обоим популяциям и является облигатным |
| Протокооперация     | +         | + | Взаимодействие благоприятно обоим популяциям, но не является       |



|              |   |   |   |
|--------------|---|---|---|
|              |   |   | ся облигатным   |
| Хищничество  | + | - | Особи популяции хищников потребляют членов популяции жертвы                         |
| Паразитизм   | + | - | Особи популяции паразита эксплуатируют членов по популяции хозяина                  |
| Комменсализм | + | 0 | Популяция комменсала (А) получает выгоду, а популяция хозяина не испытывает влияния |
| Аменсализм   | - | 0 | Популяция А подавляется, а В – не испытывает влияния                                |

Примечание. Подавление популяции обозначается знаком «-», благоприятные условия – знаком «+», отсутствие влияния – «0».

С утверждением экологического подхода в паразитологии стало общепринятым положение, что критерием паразитизма того или иного вида должна служить среда его обитания. Хотя вопрос о средах обитания патогенных микроорганизмов остается дискуссионным, приводим три точки зрения о возможных экологических свойствах паразитов: 1) средой обитания может служить только организм хозяина; 2) средой обитания кроме организма хозяина может быть и внешняя среда; 3) средой обитания некоторых паразитов может быть внешняя среда.

#### Популяционный подход

При анализе паразитизма на популяционном уровне следует учитывать как характер взаимоотношений отдельных особей паразитов с хозяином, так и процессы, происходящие вне организма данного хозяина, обеспечивающие циркуляцию паразита в популяции хозяина и совершенно необходимые для существования популяции паразита в природе. Эти положения служат (здесь и в дальнейшем изложении) основой популяционного подхода к классификации и экологическому анализу патогенных паразитов бактериальной природы.

Отличие популяцион-ного подхода к экологии паразита от классического анализа взаимоотношений паразита и хозяина на уровне организмов вполне очевидно: для жизни отдельной особи многих патогенных бактерий выход из организма хозяина во внешнюю среду не является необходимым – более того, он может оказаться для нее губительным; однако это является обязательным условием существования популяций ряда паразитов, обеспечивая циркуляцию возбудителя инфекций – переход из одной особи хозяина к другой.

Термин «паразит» представляется собирательным, включая экологически разнородные организмы, степень паразитизма которых определяется соотношением паразитической и непаразитической фаз существования. Под непаразитическим существованием в широком смысле мы понимаем как сапрофитический образ жизни, так и различные от паразитизма формы симбиотических отношений (нейтрализм, комменсализм, мутуализм), характерные, например, для так называемых «условно – патогенных» микроорганизмов. Несколько перефразируя В.Н.Беклемишева(1945), можно сказать, что при выпадении одного из признаков паразитизма – тесной связи с организмом хозяина – мы от облигатного паразитизма переходим к иным его формам, а при выпадении другого признака – вредоносности – мы имеем дело не с паразитизмом, а с другими формами симбиоза.

С изложенных общих позиций, предполагающих популяционно-экологический принцип классификации паразитов, можно выделить три категории паразитов – облигатные, факультативные и случайные. В этом ряду последовательно уменьшается обязательность и монопольное влияние хозяина (теснота связей с ним) и возрастает роль внешней среды в существовании популяции паразита (таб.2).

Облигатные паразиты в любых стадиях популяционного цикла связаны только с хозяевами, так что единственной средой их обитания

всегда служит какой-то орга- низм. Поэтому при любых путях передачи такие возбудители отличаются наиболее выраженной зависимостью от хозяев. Среди возбудителей инфекционных заболеваний облигатными паразитами являются те же, которые при пассажах от одного организма к другому никогда не попадают во внешнюю среду.

Табл.2. Типы паразитизма патогенных микроорганизмов: экологическая

характеристика и организация паразитарных систем

| Тип паразитизма | Экологическая фаза |                 | Структурные части популяций |           |              | Паразитарная система |              |          |
|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|-----------|--------------|----------------------|--------------|----------|
|                 | паразитическая     | сапрофитическая | гостальная                  | векторная | внеорганизм. | замкнут.             | полузамкнут. | открытая |
| Облигатный      | +                  | -               | +                           | +         | -            | +                    | -            | -        |
| Факультативный  | +                  | +               | +                           | +         | +            | -                    | +            | -        |
| Случайный       | +                  | +               | +                           | -         | +            | -                    | -            | +        |

Это обеспечивается непосредственной передачей возбудителя из одной особи хозяина в другую: трансмиссивный, половой, трансплацентарный, лактационный, воздушно – капельный пути передачи, а также передача при укусе - у теплокровных; трансфазовая и трансвариальная передачи - у членистоногих. Облигатный характер паразитизма, однако, не всегда соответствует трансмиссивному механизму циркуляции возбудителя. Так, при некоторых зоонозах передача возбудителя может осуществляться непосредственно от одной особи хо-

заяина к другой (половым путем, при укусе), минуя внешнюю среду. Возбудители подобных нетрансмиссивных зоонозов должны быть отнесены, следовательно, к облигатным паразитам.

Вполне очевидно, что облигатные паразиты имеют одну экологическую фазу – паразитическую (см. таб.2). Надо оговориться, правда, что взаимоотношения возбудителей с членистоногими (переносчиками инфекции), по-видимому, не всегда являются антагонистическими. Главное, что для них исключено пребывание во внешней среде.

Если паразит имеет двух хозяев – теплокровного (носителя) и членистоногого (переносчика), его популяция в любой момент времени представлена двумя частями – гостальной и векторной. Это характерно, например, для лейшманий, трипаносом, боррелий, арбовирусов и др. При иных путях передачи паразита от одного теплокровного хозяина другому (передача через укус, любая форма «вертикальной» передачи) популяция возбудителя представлена только гостальной частью (см. табл.2). Множественные пути циркуляции возбудителя, естественно, определяют возможность сочетания обоих этих вариантов.

Граница между облигатным и факультативным паразитизмом вполне определена: облигатные паразиты связаны только с организмом хозяина и существование во внешней среде для них в принципе невозможно.

Факультативные паразиты, помимо организма хозяев, в процессе циркуляции могут в разной мере использовать и внешнюю среду, так что эта категория паразитов весьма неоднородна. Ближе к облигатным паразитам стоят возбудители, в циркуляции которых значительную роль играют членистоногие (чума, туляремия, Ку-рикетсиоз и др.). Отличие их от облигатных паразитов состоит в принципиаль-

ной возможности выхода возбудителя во внешнюю среду и передачи различными нетрансмиссивными путями.

Факультативность паразитизма определяется способностью в той или иной степени использовать внешнюю среду в стадиях циркуляции или резервации возбудителя, причем субстраты внешней среды, как правило, играют роль факторов передачи. Популяция возбудителя в разных условиях может состоять либо из трех частей – гостальной, векторной и внеорганизменной, либо из гостальной и любой из двух последних (см. таб.2).

Случайные паразиты своеобразны в экологическом отношении. Эту группу составляют возбудители типичных сапронозов, для которых внешняя среда (почва, вода и другие субстраты) служит нормальной и наиболее обычной средой обитания, т. е. играет роль резервуара инфекции в природе. Детально их экология в сапрофитической фазе существования разбирается в гл.; сейчас мы остановимся лишь на общих моментах, характеризующих специфику таких микроорганизмов.

Отличительная особенность возбудителей сапронозов как случайных паразитов состоит в обязательности внешней среды их обитания – в той же мере, в какой для облигатных и факультативных паразитов обязателен организм хозяина.

Чтобы быть правильно понятыми, сразу подчеркнем: мы далеки от мысли, что эти микроорганизмы могут обитать только во внешней среде, т.е. что они являются свободноживущими формами. В этом случае они бы не причислялись к паразитам. Уделяя главное внимание здесь и далее их существованию во внешней среде, мы стремимся как можно яснее показать выраженную экологическую специфику данных микроорганизмов и связанное с этим их эпизоотологическое своеобразие.

Хорошо известно, что организация любой системы имеет два равнонеобходимых аспекта – структурный и функциональный. Структурная организация, будучи необходимой, не является, однако, достаточной для исчерпывающей характеристики паразитарной системы. Функциональная классификация, имея собственные критерии и принципы, не всегда точно укладывается в рамки структурной классификации: единицы их могут не совпадать. В самом деле, нетрудно представить, что две паразитарные системы, идентичные в структурном отношении (и даже одна и та же паразитарная система в разных условиях), могут функционировать неодинаково, имея различные схемы циркуляции возбудителя. И наоборот, общий тип функционирования может объединять структурно различные паразитарные системы – двучленную и трехчленную. Необходимость самостоятельного анализа функциональной организации паразитарных систем обусловлена и тем, что циркуляция многих патогенных микроорганизмов связана с периодическим «выходом» из паразитарной системы и временным либо даже неопределенно длительным существованием во внешней среде. Это проявляется не только как «фаза резервации» возбудителя в межэпизоотический (межэпидемический) период, но часто имеет место параллельно с активной циркуляцией возбудителя. Такое важное и широкое распространенное явление не находит места в структурной классификации, но оно, естественно, должно быть отражено при анализе закономерностей функционирования паразитарных систем.

Предлагается различить три типа функциональной организации паразитарных систем, каждая из которых отражает определенную категорию паразитизма возбудителей.

*Замкнутая паразитарная система* характерна для облигатных паразитов (см. таб.). Как указывалось выше, общее свойство всех об-

лигатных паразитов — обязательная связь с организмом хозяина (хозяев), будь то теплокровное животное или членистоногое, и принципиальная невозможность существования вне паразитарной системы (во внешней среде). Распределение, структура, численность и свойства популяции возбудителей непосредственно определяются популяциями хозяев; факторы внешней среды оказывают на популяцию возбудителя косвенное воздействие, опосредуясь через популяции хозяев. Замкнутая паразитарная система, таким образом, характеризуется циркуляцией возбудителя только в пределах паразитарной системы, да и резервация возбудителя в межэпизоотические (межэпидемические) периоды происходит в организме того или иного хозяина.

В структурном отношении замкнутая паразитарная система может быть трех- либо, реже, двучленной. Первая типична для облигатно-трансмиссивных инфекций (инфекционная анемия лошадей, некоторые хламидиозы и риккетсиозы и др.). Вторая характерна для некоторых инфекций с не трансмиссивной передачей возбудителя непосредственно от особи к особи хозяина: через укус (бешенство), при различных формах «вертикальной» передачи у хозяев. Здесь мы видим первое несовпадение функциональной и структурной организации паразитарных систем.

Замкнутая паразитарная система настолько четко отграничена от других типов, что не имеет смысла подробное описание ее своеобразия.

*Полузамкнутая система* свойственна факультативным паразитам (см. табл.). Как уже указывалось, факультативные паразиты могут иметь два типа циркуляции. Один из них связан только с паразитической фазой, когда возбудитель не выходит из паразитарной системы (трансмиссивная передача), и в этом случае паразитарная система функционирует подобно замкнутой. Другой тип циркуляции сопро-

вождается регулярным выходом возбудителя во внешнюю среду и его передачей новому хозяину нетрансмиссивными путями, что сближает полузамкнутую паразитарную систему со следующим типом (см. ниже). Специфика полузамкнутой паразитарной системы, таким образом, заключается в сочетании «замкнутой» схемы циркуляции возбудителя внутри паразитарной системы с «открытой» схемой циркуляции, предполагающей выход возбудителя из паразитического цикла. Это и отражено в названии данной паразитарной системы.

Структура полузамкнутой паразитарной системы непостоянна: при одних условиях она может быть двучленной, где возбудитель передается от одного теплокровного хозяина другому нетрансмиссивными путями, тогда как при других – трехчленной, включающей как теплокровного, так и членистоногого хозяина возбудителя. Наглядным примером может служить туляремиальный микроб, входящий в состав двучленной паразитарной системы – в природных очагах пойменно-болотного типа с обычной передачей водным путем, - или трехчленной – в очагах других типов, где циркуляция возбудителя осуществляется с помощью клещей.

Более того, в одном и том же природном очаге, наряду с обычной двучленной паразитарной системой (передача возбудителя через объекты внешней среды), в период массового лета кровососущих двукрылых может функционировать трехчленная паразитарная система (трансмиссивная передача возбудителя). Это характерно, например, для туляремии и сибирской язвы. Здесь мы вновь наблюдаем несоответствие между функциональным и структурным типами паразитарной системы.

*Открытая паразитарная система* свойственна только случайным паразитам, поскольку она имеет обязательную сапрофитическую фазу существования и внешняя среда служит естественной сре-



дой их обитания (см. табл.2). Структура данной системы в принципе однотипна: почти всегда это – сложная двучленная система, включающая несколько или даже несколько десятков видов возможных хозяев паразита, причем набор хозяев может быть практически любым, а заражение их – случайным. Этот вопрос будет специально обсужден в последнем разделе данной главы.

Отличительная особенность открытой паразитарной системы состоит в том, что потенциальный паразит может неопределенно долгий срок обитать вне организма и воздействующие на него факторы среды являются внешними по отношению к паразитарной системе. И только при попадании в организм теплокровного хозяина (более или менее случайного) возбудитель сталкивается с теми факторами, которые действуют в любой другой паразитарной системе. Успех взаимодействия с организмом хозяина определяется для такого паразита тем, насколько широки его адаптивные возможности, насколько богат и универсален арсенал средств защиты от неблагоприятных условий среды.

Поскольку открытая паразитарная система свойственна случайным паразитам, постольку она не всегда может быть четко отграничена от полужамкнутой системы, допускающей временный выход возбудителя во внешнюю среду. Причины этого обсуждались применительно к категориям факультативных и случайных паразитов; они остаются в силе и в отношении двух данных типов паразитарных систем.

*Зоонозы*, как правило, характеризуются гораздо более сложной паразитарной системой – как в структурном, так и в функциональном отношениях. Высокая экологическая пластичность возбудителей позволяет им иметь одновременно нескольких хозяев, а также допускает смену одного хозяина другим (эпизоотический викариат). Это харак-

терно даже для облигатных внутриклеточных паразитов, например, риккетсий, способных существовать в клетках филогенетически далеких хозяев. Таким образом, типичная черта зоонозов – отсутствие узкой видовой специализации возбудителя к хозяину. Специфичность их взаимоотношений имеет не филогенетическую, а экологическую природу: обладая экологическим сходством в ряде важных для возбудителя моментов, хозяева разных видов могут принадлежать к определенной жизненной форме животных.

*Сапронозы* иллюстрируют еще более широкие экологические возможности патогенных микроорганизмов. Возбудители сапронозов обычно имеют чрезвычайно широкий круг хозяев, далеких друг от друга как филогенетически, так и экологически, так что в большинстве случаев вообще трудно говорить о какой-либо специфичности в «выборе» хозяина.

Из теории саморегуляции паразитарных систем

Паразитарная система – это система, в основе которой лежит эволюционно выработанное взаимодействие популяций паразита и хозяина. Ее свойства зависят от свойств составляющих систему элементов (популяций паразита и хозяина) и системообразующих связей – взаимодействия этих элементов. В последнее время в эволюционной биологии стало очевидным, что исходным пунктом (элементарной ячейкой) развития всех живых существ является не особь, и не вид, а популяция. Взаимодействие популяций в паразитарной системе понимается не примитивно, не только как первая фаза паразитизма (питание и размножение в организме хозяина), но и как фаза смены хозяина.

Взаимодействие популяций, являющееся исходным пунктом развития всех паразитарных систем, представляет собой исходный момент в изучении биологической основы и эпизоотического процес-

са. Это обстоятельство диктует необходимость введения новых терминов общебиологического и ветеринарного плана.

Популяция – форма существования биологического вида. Вид – группа фенотипически сходных организмов с присущим им всем определенным основным качеством и имеющих взаимосвязанный генофонд. Каждая же особь в отдельности содержит малую часть генофонда.

Виды микроорганизмов в основном политипичны. Они состоят из мелких соподчиненных таксономических единиц (подвидов, вариантов, разновидностей, типов, штаммов, форм), для которых нет точных и общепринятых определений. Наиболее существенные критерии разграничения видов микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней основаны на экологическом и генетическом подходах.

Биологическое понимание популяции как эволюционной и систематической единицы вида предполагает природную популяцию – совокупность особей данного вида, относительно изолированную в своей естественной жизнедеятельности от других совокупностей особей этого вида; это сообщество способное к генетическому обмену особей, обитающих в определенной местности.

При определении эпизоотического (природного) очага пользуются территориальным и популяционным подходами. Природный очаг болезни, по Е.Н.Павловскому, - это участок территории географического ландшафта, в пределах которого происходит передача возбудителя. В соответствии с популяционным подходом эпизоотический (в том числе природный) очаг – это популяция возбудителя вместе с поддерживающими ее существование популяциями хозяев.

Популяция возбудителя в границах эпизоотического очага всегда дискретна. В каждый данный момент она состоит из отдельных, относительно изолированных компонентов (организменных и не ор-

ганизменных). Изъятый из определенного участка очага возбудитель не представляет популяцию в целом. Штамм возбудителя – отдельные колонии изолята. Клон – совокупность особей, являющихся потомством одного микроорганизма.

Средой обитания возбудителя может быть организм человека, животного и внешняя среда. Некоторые виды возбудителей поражают многие виды хозяев, что называют полигостальностью.

Популяции паразита и хозяина в их взаимодействии характеризуются основными взаимосвязанными положениями теории саморегуляции паразитарных систем.

#### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ:

- 1) генотипическая и фенотипическая неоднородность популяций паразита и хозяина по признаку отношения друг к другу;
- 2) динамическая изменчивость взаимодействующих популяций;
- 3) самоперестройка популяций как основа фазности развития паразитарных систем;
- 4) основополагающая и регулирующая роль социальных и природных условий.

Фенотипическая и генотипическая гетерогенность – универсальное свойство популяций всех живых систем. Среди множества признаков, характеризующих разнообразие популяций паразита и хозяина, приспособительное значение имеют признаки, отражающие отношение паразита к хозяину и хозяина к паразиту. Наиболее существенными среди них являются для паразита – патогенность и для хозяина – восприимчивость. Патогенность обеспечивает паразиту воспроизведение (размножение) как вида. Вариабельность вирулентности, наблюдаемая между изолятами, штаммами и клонами и, соответственно, между микропопуляциями и популяциями отражает внутривидовую гетерогенность паразита. При большом числе особей в попу-

ляции их распределение по этому признаку всегда напоминает кривую нормального распределения.

Восприимчивость – видовое свойство специфического хозяина, определяющее способность особей этого вида стать средой обитания возбудителя паразита и ответить на его жизнедеятельность патологическими и иммунологическими реакциями. Резистентность и иммунитет – характеристики внутривидовой вариабельности хозяина по степени восприимчивости отдельных индивидуумов к заболеванию.

Резистентность, характеризующая степень восприимчивости отдельного организма, не имевшего до того встречи с возбудителем, изначально носит генотипический характер. Распределение индивидуумов популяции по степени резистентности достаточно стандартно, что находит отражение в показателях манифестности, летальности, носительства и др. Оно закреплено в генофонде популяции хозяина. Это распределение достаточно специализировано, и организм, высоковосприимчивый к одному возбудителю, может оказаться достаточно резистентным к другому. Таким образом, экологическая ниша каждого конкретного возбудителя-паразита определяется не только его тропностью к определенным органам и тканям, но и избирательностью поражения отдельных особей гетерогенной популяции хозяина. Это облегчает существование многих паразитических видов в популяции одного вида хозяина.

Иммунитет – приобретенный признак. Способность же организма к выработке иммунитета генотипически детерминирована. В организме одних особей вырабатывается напряженный и длительно сохраняемый иммунитет, в организме других – менее напряженный и непродолжительный иммунитет. Относительно специализированный характер распределения животных по способности вырабатывать иммунитет проявляется в том, что при прививках ассоциированными

вакцинами нередко наблюдается высокий иммунизационный эффект к одному антигену и слабый к другому, причем распределение ответов неодинаково у разных животных.

Распределение особей популяции хозяина по ряду признаков, характеризующих отношение к возбудителю-паразиту, может не укладываться в кривую нормального распределения. Это проявляется в перерасеянном распределении паразитов в популяции хозяина, когда основная их часть сконцентрирована в небольшой доле особей хозяина.

Генотипическая и фенотипическая неоднородность популяций паразита и хозяина – результат и причина их постоянной изменчивости. В ходе эпизоотического процесса свойства паразита и хозяина по признаку отношения друг к другу постоянно меняются. Изменчивость резистентности животных в территориальных, породных, возрастных и групповых пределах независима от циркуляции возбудителя. Крайними вариантами меняющейся среды обитания возбудителя являются преимущественно восприимчивые и преимущественно иммунные организмы популяции хозяина.

В первом случае происходит отбор высоковирулентных (эпизоотических) вариантов возбудителя, а во втором – слабовирулентных (резервационных) вариантов. В процессе адаптации паразита к меняющимся условиям среды обитания (в организме) наибольшее значение из трех типов отбора (стабилизирующий, дизруктивный, направленный) наибольшее значение имеют направленный и стабилизирующий отбор. При направленном отборе преимущество получают микроорганизмы (клоны), располагающиеся в правой или левой части кривой нормального распределения. При стабилизирующем отборе в потомстве степень гетерогенности может быть менее выражена, а

кривая распределения более крутая за счет устранения от размножения крайних вариантов.

Самоперестройка популяции возбудителя происходит в ходе эпизоотического процесса. На начальном этапе циркулируют высоко-вирулентные варианты. По мере увеличения числа иммунных организмов, вовлеченных в эпизоотический процесс, возрастает гетерогенность циркулирующей популяции возбудителя. Колебания уровня заболеваемости в динамике эпизоотического процесса являются отражением фазовых изменений в популяции возбудителя. Различают 4 фазы: резервации, эпизоотического преобразования, эпизоотического распространения и резервационного преобразования. Смена фаз эпизоотического процесса обусловлена самоперестройкой популяции паразита при взаимодействии с популяцией хозяина.

Природный фактор в эпизоотологии определен как совокупность абиотических и биотических элементов внешней среды, которые непосредственно или опосредованно (через изменение хозяйственных условий) оказывают воздействие на эпизоотический процесс, способствуя или препятствуя проявлению паразитизма (жизнедеятельности) возбудителей инфекционных болезней. В природных очагах условием функционирования паразитарных систем, является природный фактор. Функционирование паразитарных систем, хозяином паразита при которых являются домашние и синантропные животные определяют социальные (хозяйственные) и природные условия.

#### ***Регуляция численности патогенных микроорганизмов в естественных экосистемах***

Можно говорить о двух типах регуляции численности патогенных микроорганизмов – естественной (независимой от деятельности человека) и антропогенной (вызванной деятельностью человека), которые в современных условиях нередко взаимосвязаны.

На наш взгляд, следует выделить следующие уровни регуляции численности патогенных микроорганизмов.

1. Внутрипопуляционная регуляция.
2. Регуляция организмом хозяина.
3. Регуляция популяцией хозяина.
4. Экосистемная регуляция.
5. Геокосмическая регуляция.
6. Социальная регуляция.

Нетрудно заметить, что первые три уровня составляют регуляторные процессы, действующие внутри паразитарной системы, тогда как остальные уровни регуляции обеспечиваются факторами, внешними по отношению к паразитарной системе.

Рассматриваемые механизмы регуляции численности возбудителей складываются из процессов саморегуляции в популяциях микроорганизмов, непосредственных воздействий тех или иных факторов на популяцию возбудителя, а также косвенных воздействий, однократно или многократно опосредованных через другие уровни регуляции.

Строго говоря, биологическая регуляция есть всегда саморегуляция, представляя собой замкнутый цикл взаимодействий с отрицательной обратной связью.

#### Внутрипопуляционная регуляция

Речь идет об эндогенных механизмах, ускоряющих или замедляющих темпы роста популяции возбудителя. Эти механизмы могут быть неспецифическими и специфическими. К первым относится комплекс трофических и физико-химических факторов среды, действие которых обусловлено состоянием самой микробной популяции. Специфические механизмы (аутометаболическая регуляция), в свою



очередь, реализуются через среду обитания, так что оба типа регуляции тесно взаимосвязаны .

### Регуляция организмом хозяина

На этом уровне можно выделить три основных механизма воздействия на популяцию возбудителя: иммунные реакции, микрофлора хозяина и выведение возбудителя из организма.

Общеизвестно значение естественной резистентности и специфического иммунного ответа для снижения численности и даже полного подавления возбудителей различной природы в организме хозяина. Весьма существенное и неоднозначное влияние на численность возбудителя оказывают клетки моноклеарной фагоцитирующей системы. При завершённом фагоцитозе макрофаги могут заметно снижать численность возбудителя (переваривание в макрофагах), тогда как незавершённый фагоцитоз, сопровождаясь размножением возбудителя в макрофагах, может способствовать росту его численности в организме хозяина. Известна значительная роль специфических иммуноглобулинов в элиминации возбудителей различных инфекций. Столь же хорошо известно, что высокая концентрация возбудителя в крови приводит к угнетению иммунных реакций, вплоть до иммунологического паралича, способствуя дальнейшему росту численности возбудителя. Описана и селективная роль иммунитета, приводящая к формированию устойчивых антигенных вариантов возбудителя, способных в какой-то мере избежать контроля иммунной системы. Это иллюстрирует сложность и неоднозначность регулирующих эффектов иммунологических механизмов.

Регулирующую функцию выполняет и постинфекционный иммунитет у млекопитающих, который ограничивает распространение

возбудителя в популяциях хозяев и тем самым тормозит рост его численности.

Роль микрофлоры хозяина в регуляции численности возбудителей не менее сложна и многообразна. Хорошо известна антагонистическая роль индигенной микрофлоры, которую сводят к конкуренции за источники энергии, продукции метаболитов, подавляющих рост патогенных бактерий, и выделению бактериоцинов. В микробном сообществе возможна плазмидная передача генов, контролирующих бактериоциногенность бактерий и устойчивость к «чужим» бактериоцинам, благодаря чему активность бактериоцинов может проявляться в отношении бактерий разных родов и даже семейств.

Популяция возбудителя находится под воздействием не только нормальной микрофлоры хозяина, но и других паразитов (бактерий, вирусов, грибов, простейших, гельминтов). Достаточно вспомнить неоднократно описанные изменения характера инфекционного процесса в условиях смешанных инфекций.

Учение о паразитоценозах было разработано Е. Н. Павловским, который указал на важное значение паразитоценозов для инфекционной патологии. Сегодня известно, что сочлены паразитоценоза не просто независимо влияют друг на друга, но составляют в организме хозяина эколого-генетическое единство.

Третий механизм, изменяющий численность возбудителя на данном уровне регуляции, - выведение возбудителя из организма хозяина. Есть основания полагать, что выведение ряда возбудителей из организма хозяина может регулярно и существенно снижать численность гостальной части популяции. Например, среднее число лептоспир, выводящихся с мочой у полевок-экономок, - около 100 млн. за сутки, что составляет 10-20% общей их численности в организме.

Чтобы компенсировать такие потери, популяция возбудителя, понятно, должна иметь очень высокую скорость репродукции.

### Регуляция популяцией хозяина

Можно представить два взаимозависимых механизма регуляции численности возбудителя на этом уровне, один из которых непосредственно связан с колебаниями численности хозяина, а другой – с изменениями зараженности в его популяции.

Для многих инфекций показана зависимость между уровнем численности хозяев и интенсивностью эпизоотического процесса (значит, численностью возбудителя), хотя часто она не носит закономерного и абсолютного характера. Значительные изменения численности возбудителя могут происходить и в результате смены хозяев, если новые хозяева отличаются от прежних восприимчивостью и чувствительностью к возбудителю. По преимуществу все это – косвенные воздействия, отражающие определенные сдвиги в экосистеме, так что первичные регуляторные механизмы принадлежат следующему уровню.

Изменение зараженности хозяев реализуется через механизм передачи возбудителя, поэтому его эффективность («коэффициент передачи») служит действенным инструментом регуляции численности возбудителя в процессе циркуляции. Передача от одной особи хозяина к другой – самый критический момент для популяции паразита, ибо она обычно предполагает резкую смену среды его обитания. В данной связи можно полагать, что популяция возбудителя относительно стабильна в стадии резервации (в любой среде обитания и на любом количественном уровне) и испытывает наиболее резкие колебания в стадии активной циркуляции. В последнем случае этому способствует выраженная гетерогенность популяции. В наибольшей мере, по видимому, такие колебания численности могут проявляться при цир-

куляции возбудителя в открытых паразитарных системах, где он имеет сапрофитическую фазу существования. Напротив, исключением служит «вертикальная передача» возбудителей (трансплантарная у носителей, трансвариальная и трансфазовая у переносчиков), в процессе которой условия существования паразита практически не меняются.

### Экосистемная регуляция

Если на предыдущих уровнях регуляция численности возбудителя осуществлялась непосредственно – факторами, действующими внутри паразитарной системы, то, начиная с этого уровня, кроме них вступают в действие внешние по отношению к паразитарной системе и все более сложно опосредованные механизмами компонентами экосистемы, действие которых может быть как непосредственным, так и косвенным.

Непосредственные воздействия биотических факторов реализуются, например, через трофические цепи в почвенных или водных сообществах, где патогенные микроорганизмы активно выедаются мезо- и микрофауной, а также через конкурентные или симбиотические отношения в таких ценозах.

Абиотические факторы среды – температура, влажность, состав субстрата и пр. – оказывают непосредственное лимитирующее влияние на численность мнотизмы. Регуляция на данном уровне осуществляется биотическими и абиотическими возбудителями в сапрофитической фазе существования. Описано воздействие температуры и на облигатных паразитов в процессе их трансмиссивной передачи хозяину.

Косвенно численность возбудителей регулируется воздействием биотических и абиотических факторов, определяющих условия существования и численность популяции хозяев. Примером косвенной роли биотического фактора может служить избирательная элиминация

хищниками зараженных особей популяции грызунов, вызывающая заметные сокращения численности лептоспир в природном очаге. Хорошо известны разнообразные воздействия абиотических факторов (климатических, погодных и др.) на популяции носителей и далее – на популяцию возбудителя, вызывая ее сокращение или увеличение. Описано и влияние некоторых метеорологических факторов (температура воздуха, количество осадков) на эпидемический процесс при лептоспирозе.

Экосистемная регуляция косвенно реализуется и через другой уровень – посредством изменения инфекционной чувствительности организма хозяина. Известно влияние температуры среды на характер инфекционного процесса, ярко выраженное, например, у зимоспящих грызунов.

Экспериментально показано, что температура воздуха, особенно в сочетании с ветром, способна заметно изменять чувствительность больших песчанок к чумному микробу, а также темпы его репродукции и, следовательно, роста численности в организме хозяина. В ряде случаев выявлены достоверные корреляции между интенсивностью эпизоотий чумы (значит, численность возбудителя) и некоторыми метеорологическими факторами – повторяемость румбов ветров, суммой месячных температур, суммой осадков, влажностью воздуха, так что эти показатели имеют прогностическую ценность. Полагаю, что около 20% изменений численности сочленов паразитарной системы при чуме можно отнести за счет различных внешних влияний. Установлено изменение чувствительности к туляремийному микробу у различных грызунов под воздействием низких температур.

Наглядным интегрированным проявлением экосистемных механизмов регуляции служит тесная связь распространения природных очагов водной лихорадки с низинными болотами, чумы – с изолиния-

ми гидротермического коэф-фициента, сибирской язвы – с определенными типами почв и количеством осадков, ареалов ряда арбовирусов – с изолиниями суммы эффективных температур.

#### Геокосмическая регуляция

На этом уровне в качестве регулирующих могут выступать некоторые геофизические (геомагнитное поле, атмосферная циркуляция) и космические (солнечная активность) факторы среды, так или иначе влияющие на различные компоненты экосистем. Ввиду крайней сложности как самого действия этих факторов, так и строгого, адекватного их анализа, фактическая основа для уверенных заключений слаба. Все же есть некоторые данные, позволяющие в принципе ставить вопрос о существовании такой регуляции и даже представить возможные косвенные его механизмы. Так, при вероятном непараметрическом прогнозировании эпизоотий чумы оказались информативными признаками типы атмосферной циркуляции, геомагнитная активность, солнечная активность (числа Вольфа). В отношении геомагнитного поля предполагается и другой механизм воздействия – через изменение вязкости крови у грызунов, которая различна у зараженных чумой и здоровых зверьков. Наконец, известны работы по непосредственному воздействию магнитных полей на микроорганизмы, в том числе вызывающему стимуляцию или ингибицию их роста, однако искусственность подобных экспериментов, в частности неестественно высокие показатели напряженности магнитного поля, заставляют осторожно относиться к их результатам.

Специально разбирая возможный механизм влияния солнечной активности через возмущение магнитосферы и изменение спектра электромагнитных полей, установлено, что корреляционные связи между солнечной активностью и биологическими явлениями надо рассматривать как причинные. Применительно к эпизоотическим

процессам точками приложения этих процессов автор считает колебания уровня иммунитета хозяина, циклические изменения жизнеспособности и вирулентности возбудителя, колебания численности переносчиков.

Объективная оценка «вклада» этих механизмов в регуляцию численности возбудителей весьма затруднена из-за сложной, «многоэтажной» их опосредованности и крайне слабой изученности; вместе с тем ничего невозможного или мистического, на наш взгляд, здесь нет.

### Социальная регуляция

Здесь действуют разнообразные, сложнейшим образом связанные между собой антропогенные факторы, которые влияют не только непосредственно на популяции возбудителей, но в той или иной мере на все уровни и механизмы их регуляции. Можно выделить две категории таких факторов: группа общих факторов социального прогресса, прямо не связанных с инфекционной патологией человека, и группа специальных факторов, направленных на борьбу с инфекционными заболеваниями.

К числу первых относится антропогенная трансформация естественных экосистем (мелиорация и распашка земель, сведение лесов, создание водохранилищ, перераспределение стока рек и многие другие), непосредственное и косвенное влияние которых на популяции возбудителей ряда природноочаговых инфекций неоднозначны и нередко благоприятны.

Описаны, например, сокращения популяций некоторых лептоспир при осушении болот, и, напротив, возникновение интенсивных эпизоотий иктерогеморрагического лептоспироза в условиях поливного земледелия.

Урбанизация и благоустройство населенных пунктов в ряде случаев улучшают условия существования возбудителей, способствуя

росту их численности, появлению новых местообитаний и «приближению» к животным. Так, централизованные хранилища кормов, создание животноводческих комплексов – весьма благоприятная среда для возбудителей.

В группе специальных факторов основное регуляторное значение для возбудителей природноочаговых зоонозов имеет, по-видимому, неспецифическая профилактика – борьба с носителями и переносчиками, приводящая, как известно, к более или менее стойкому сокращению численности возбудителей в природных очагах.

Регуляторная роль специфической профилактики (вакцинопрофилактики), а также этиотропной терапии зоонозов и сапронозов у животных, как правило, весьма существенна для популяции возбудителя, поскольку затрагивает его резервуары. В этом – коренное сходство зоонозов и сапронозов у животных с антропонозными инфекциями, при которых вакцинопрофилактика, как показывает богатый опыт ее применения, может приводить к устойчивому сокращению численности возбудителей инфекционных болезней.

При сопоставлении роли отдельных уровней и присущих им механизмов регуляции в контроле численности возбудителей складывается впечатление, что от первого из выделенных уровней (внутрипопуляционного) к последнему (социальному) непосредственность и эффективность регуляции может ослабляться. Наиболее сильные регуляторные механизмы находятся, по-видимому, внутри паразитарной системы: это процессы, действующие в самой популяции возбудителя, со стороны организма хозяина, а также непосредственные воздействия факторов внешней среды на возбудителя в процессе передачи. Последние способны вызвать массовую его элиминацию; недаром эффективность передачи считают одним из самых надежных способов регуляции популяций паразитов.



Таким образом, экосистемная и геокосмическая регуляции чаще всего осуществляются опосредованно – через другие уровни. Вероятный характер таких воздействий и неоднозначность их исходов на каждом уровне могут ослаблять регулирующий эффект, когда он, наконец, «доходит» до популяции возбудителя. Исключение, понятно, составляет комплекс непосредственных воздействий факторов внешней среды на популяцию возбудителя в сапрофитической фазе существования (открытая паразитарная система).

В тоже время нельзя не учитывать резко различный объем и характер наших знаний у разных механизмов регуляции, которые лимитированы необычайным усложнением самих механизмов от уровня к уровню. Если внутрипопуляционные процессы и некоторые регуляторные функции организма хозяина поддаются экспериментальному изучению и количественной оценке, то совокупность регуляторных механизмов на уровне популяции хозяина оценить несравненно сложнее, экосистемную регуляцию можно охарактеризовать лишь качественно, а о геокосмической регуляции остается только догадываться.

## **Методологические аспекты экологии патогенных микроорганизмов**

### ***Экологический признак***

Экология занимается тремя уровнями: отдельными особями, популяциями и сообществами (обширные наборы популяций). Занимаясь особями, экология выясняет, как на них влияет абиотическая и биотическая среда, и как они сами воздействуют на среду. Применительно к микроорганизмам в этом отношении речь может идти об отдельных клонах и штаммах. При изучении популяций она решает вопросы о наличии или отсутствии отдельных видов, о степени их обилия или редкости в той или иной среде, об устойчивых изменениях

численности популяций, о качественных характеристиках составляющих популяцию изолятов. Исследования на популяционном уровне предусматривают два методических подхода. Первый исходит из основных свойств отдельных особей, уже затем изыскивает формы сочетания этих свойств, предопределяющие особенности популяции в целом. Второй обращается к свойствам популяции непосредственно, пытаясь увязать эти свойства с параметрами среды. Выясняя экологические особенности патогенных микроорганизмов, целесообразно и возможно использовать оба подхода. Экология сообществ рассматривает состав, или структуру, сообществ, а также функционирование сообществ.

Экология занимается не только описанием живой природы, но и объясняет обнаруживаемые научные факты. Нередко экологи стараются также предсказать, что произойдет с теми или иными организмами, популяциями или сообществами. На основе таких предсказаний можно управлять теми или иными экологическими ситуациями.

Экология патогенных микроорганизмов имеет некоторые особенности, свойственные многим паразитическим видам, а также ввиду специфичности строения, метаболизма и генетического регулирования жизнедеятельности прокариотического организма.

Для патогенных микроорганизмов, как и для большинства паразитов, необходимым условием сохранения вида является переход из организма в окружающую среду. Больной организм, жизнь которого ограничена во времени, был бы тупиком для возбудителя. Поэтому существует мнение, что для патогенных микроорганизмов гибель своего хозяина опасна.

Второй особенностью можно назвать способность патогенных микроорганизмов выделяться из организма хозяина в большом количестве и расселяться в других особях и (или) в окружающей среде.

При этом в организме хозяина нередко происходит кратковременное интенсивное размножение возбудителя. Существование патогенного микроба в макроорганизме – это отдельная страница из экологии патогенных микроорганизмов. Экологическими понятиями в этом случае будут понятия тропизма, персистенции, устойчивости возбудителя к конституционным и индуцибельным факторам защиты организма, путей выделения возбудителя. Следует учитывать, что характер отношений между возбудителем и хозяином может приносить от максимума до минимума вред хозяину и эти отношения могут меняться в зависимости от свойств как возбудителя, так и хозяина.

Многообразие вариантов взаимоотношений даже между парой двух видов (возбудитель – хозяин) позволяет уточнять экологические особенности того или иного вида патогенного микроорганизма в организменной фазе его существования.

Познание тонких механизмов существования патогенных микроорганизмов в макроорганизме позволяет, таким образом воздействовать на восприимчивых животных, изменяя их иммунный статус, что дает возможность уменьшать вероятность проникновения, заселения и размножения в теле хозяина патогенного возбудителя.

Для практической ветеринарии не менее важным является вопрос: каким образом патогенный микроорганизм выживает в окружающей среде, и каким путем (путями) он вновь попадает в восприимчивый организм? Во второй фазе жизненного цикла патогенных микроорганизмов смена хозяина паразитом может происходить различными путями (контактно, посредством членистоногих и абиотических факторов внешней среды). Промежуточными живыми организмами кроме членистоногих могут быть и паразитические черви, в организмах которых возбудитель, как правило, осуществляет паразитический тип питания. Паразитический тип питания может быть про-

должен и в организме протейских, рачках, рыбах и т. д., образующих замкнутую пищевую цепь.

В абиотических объектах внешней среды (водные растворы, почвенные агрегаты, органические отходы и останки животных и насекомых) условия существования патогенных микроорганизмов существенно меняются как по биологическим, так и по физическим и химическим параметрам. Комплекс этих разнообразных факторов действует на микропопуляции возбудителей таким образом, что часть популяции гибнет, другая часть модифицируется и сохраняется. Расселение патогенных микроорганизмов в окружающей среде, естественно, носит случайный характер. Изучение экологии патогенных видов в абиотических природных объектах внешней среды сопряжено с определенными методическими трудностями.

Во-первых, если расселение организменной фазы жизненного цикла возбудителя можно выявить иммунологическими и бактериологическими исследованиями животных, то внеорганизменная часть не поддается такому пространственному учету или подобные исследования потребуют больших затрат.

Во-вторых, моделирование условий существования патогенных микроорганизмов в абиотических объектах внешней среды ввиду многофакторности и динамизма этих условий представляется затруднительным.

В-третьих, разнокачественность внеорганизменной фазы популяции, требует учета всех частей популяции, отличающихся многими свойствами, в т.ч. степенью вирулентности, пищевыми потребностями, морфологическими свойствами и др.

Тем не менее, влияние отдельных факторов окружающей среды на патогенные микроорганизмы изучается давно. Изучается выживаемость патогенных видов в почвах, водоемах, кормах, в животноводче-

ских помещениях, в почвах выгулов, на пастбищах и других объектах. При этом чаще всего устанавливаются сроки сохранения вида, способного расти на избранной, чаще искусственной среде, и сохранение им вирулентности. Причины, приводящие к элиминации возбудителя или способствующие его выживанию а также размножению при изучении сроков выживаемости остаются нераскрытыми.

Новые биохимические подходы в изучении экологии внеорганной фазы патогенных микроорганизмов позволили обнаружить качественные изменения каталитической активности ферментов, два и более варианта изоферментов («холодовый» и «тепловой»), повышение инвазивных и вирулентных свойств (подвижность, адгезия, инвазия, токсинообразование, противостояние фагоцитозу) при низких температурах культивирования на дефицитных питательных субстратах, размножение некоторых видов при относительно низких температурах.

Полученные научные факты дали основание переоценить взгляды на механизмы возникновения и развития эпизоотического (эпидемического) процесса и на основе этого создать более эффективные системы профилактических и противоэпизоотических мероприятий.

## **Влияние факторов среды**

### *Действие света*

Энергия света может быть использована бактериями. Пути ее использования у прокариот значительно разнообразнее, чем у эукариот, где известен только один тип оксигенного фотосинтеза.

Для некоторых бактерий, неспособных использовать энергию света, он служит в качестве регулятора определенных процессов обмена. Так, у водной бактерии *Pseudomonas putida* наблюдали активацию светом некоторых ферментов метаболизма, что можно рассматривать как адаптацию, поскольку именно при освещении начинается

фотосинтез фитопланктона, продукты которого используются гетеротрофными водными бактериями.

Под фотохромностью понимают зависимость образования пигментов некоторыми микроорганизмами от освещения. Фотохромность свойственна миксобактериям и особенно характерна для многих актиномицетов и близких к ним организмам в том числе микобактериям. В частности, синтез каратиноидов некоторыми микобактериями стимулируется синим светом, причем процессы синтеза пигментов имеют светозависимые и темновые этапы. Фотохромность может контролироваться как хромосомными, так и плазмидными генами. Кроме того, пигменты способны защищать микроорганизмы от действия видимого света.

Солнечный свет может оказывать сильный антимикробный эффект. Так, более 99,9% клеток штамма *Escherichia coli* с нарушенными репарационными механизмами погибают после облучения солнечным светом в течение трех минут. Правда, при этом более 80% летальных повреждений связаны с действием света длиной волны менее 312 нм, действие видимого света ответственно менее чем за 1% летальных повреждений. Видимый свет длиной волны 450 нм индуцирует замены пар оснований и мутации сдвига рамки у *E. coli*. Световые волны длиной 550 нм и особенно 410 нм вызывают фотолизис клеток *Mucosoccus xanthus*. Эффект определяется поглощением света железопорфиринами.

Существуют вещества фотосенсибилизаторы, в молекуле которых имеется хромофор, поглощающий свет и передающий его энергию другим молекулам, не способным поглощать свет. Через бесцветные клетки свет проходит без последствий, но если в такую клетку введен фотосенсибилизатор она повреждается. Известно более 400 веществ, обладающих свойствами фотосенсибилизаторов. Их хромо-

форами обычно оказываются циклические яды. Фотосенсибилизаторы содержатся в промышленных стоках, смоге, многие лекарства представляют собой фотосенсибилизаторы, в том числе сульфаниламиды, ряд антибиотиков, хинин, рибофлавин, метиленовый синий и другие красители. Среди природных веществ фотосенсибилизаторами являются псоралены (фурокумарины), хлорофилл, фиковитлины, порфирины и др. Многие растения содержат псоралены, свет в их присутствии повреждает ДНК. Порфирины находятся во всех аэробных и некоторых анаэробных клетках. При нарушениях в путях метаболизма могут накапливаться промежуточные продукты синтеза порфиринов, также действующие как фотосенсибилизаторы.

Некоторые фотосенсибилизаторы действуют только в присутствии кислорода – это так называемый фотодинамический эффект.

#### *Ультрафиолетовые лучи и ионизирующее излучение*

**Ближний ультрафиолет (УФ)** – излучение с длиной волн 400 – 320 нм – даже в невысоких дозах оказывает на бактерий определенное действие. Так, при освещении ближним УФ подвижных клеток *E. coli* или *Salmonella typhimurium* сначала наблюдается увеличение частоты кувырканий клеток, т.е. репеллентный эффект, но затем кувыркания полностью прекращаются и в конце концов наступает паралич жгутиков, т. е. свет нарушает механизмы движения и таксиса. При этом хромофором является флавопротеин.

В сублетальных дозах ближний УФ вызывает замедление роста культур, главным образом за счет удлинения лаг-фазы. Скорость деления клеток также несколько снижается, подавляется способность бактерий поддерживать развитие фага и угнетается индукция ферментов. Эти эффекты определяются в основном поглощением УФ-лучей 4-тиоуридином – необычным основанием присутствующим в 8-й по-

зиции у многих тРНК прокариот (но не у эукариот). Наибольший эффект оказывает свет длиной волны около 340 нм. Возбужденный светом 4-тиоуредин образует сшивки с цитозином, находящимся в 13-ом положении в тРНК, что препятствует связыванию тРНК с аминокислотами и приводит к увеличению образования гуанозинттрафосфата на рибосомах и к приостановке синтеза РНК соответственно и белка. У *Bacillus subtilis* обнаружена и другая чувствительная к ближнему УФ система, у которой воспринимающим свет хромофором является менахинон.

При относительно высоких дозах облучения ближним УФ наблюдаются мутагенные и летальные эффекты. При этом нарушение ДНК вызывают не столько сами УФ-лучи, сколько различные другие возбужденные светом молекулы. И в этих эффектах имеет значение поглощение ближнего УФ 4-тиоуредином. Мутагенное и летальное действие ближнего УФ в значительной степени зависит от присутствия кислорода.

Летальный эффект при облучении ближним УФ может быть связан с повреждением не только ДНК, но и мембран, в частности их транспортных систем. Чувствительность к ближнему УФ бактерии может сильно зависеть от стадии роста культуры, что не наблюдается в случае действия дальнего УФ.

Эффект действия ближнего УФ может быть опосредован фотосенсибилизатором. Так, в присутствии акридина у *E.coli* ближний УФ вызывает нарушение как ДНК, так и внешней цитоплазматической мембран, в результате чего клетки становятся чувствительными к лизоциму, детергентам, осмотическому шоку.

Ближний УФ может при невысоких дозах облучения вызывать фотопроецию, т.е. снижать биологический эффект последующего облучения дальним УФ. Представление о механизме этого эффекта



противоречивы. При относительно высоких дозах облучения ближним УФ может наблюдаться и противоположный эффект, т.е. усиление действия последующего облучения дальним УФ.

**Средний УФ** – это излучение с длинами волн 320 – 290 нм и **дальний УФ** – излучение с длинами волн 290 – 200 нм. Биологические эффекты действия среднего и дальнего УФ сходны. Как уже было упомянуто, при облучении солнечным светом гибель бактерий связана в основном с действием УФ. Однако нужно иметь ввиду, что нижний предел длины волны света, попадающего на земную поверхность около 290 нм. В многочисленных исследованиях используются источники света с меньшей длиной волны. Считают, что резистентность организма к солнечной радиации, как правило, соответствует его устойчивости к неионизирующему излучению от искусственных источников.

ДНК интенсивно поглощает УФ в области 240 – 300 нм, т.е. в области среднего и дальнего УФ, с пиком поглощения в области 254 нм. Этим объясняется высокая мутагенная и летальная эффективность облучения средним и дальним УФ. Образование пиримидиновых димеров в ДНК является основным механизмом, обуславливающим летальный и мутагенный эффекты. В состав димеров могут входить два соседних тиминовых или цитозиновых остатка либо один тиминный и один цитозинный остатки. Под влиянием УФ-облучения происходит также гидроксилирование цитозина и урацила, образование цитозин-тиминных аддуктов, сшивок ДНК с белком, формирование поперечных сшивок ДНК, разрывы цепей и денатурация ДНК. Значение таких повреждений возрастает при повышении интенсивности облучения.

**Ионизирующее излучение** составляет определенный компонент естественной радиации, определяемый нестабильными изотопа-

ми, постоянно находящимися в почве, атмосферных осадках. В областях залегания радиоактивных минералов естественный фон радиации повышен. Изотопы могут попадать в живые организмы и тогда они подвергаются внутреннему облучению. Бактерии иногда способны накапливать некоторые элементы в очень больших количествах.

Ионизирующее излучение возникает также под влиянием космических лучей. Космическое пространство служит источником первичных космических лучей. Первичные космические лучи дают начало вторичным, воздействию которых и подвергаются живые организмы. Интенсивность такого излучения зависит от географической широты, но особенно от высоты над уровнем моря, и приблизительно удваивается каждые 1500 м. В период солнечных вспышек фон космической радиации повышен. Искусственное ионизирующее излучение возникает в результате испытаний ядерного оружия, работы АЭС, применения радиоизотопов в медицинских, научных и других целях. Наличие таких источников — причина того, что микроорганизмы в наши дни подвергаются весьма высоким дозам облучения.

Ионизирующие излучения также вызывают повреждения ДНК, которые принято подразделять на прямые и опосредованные, возникающие в связи с образованием свободных радикалов. Повреждения преимущественно представляют собой одноцепочечные или двухцепочечные разрывы молекулы ДНК.

Радиорезистентность различных бактерий варьирует в очень широких пределах и контролируется многими генами. Сравнительно легко могут быть получены мутанты, более радиорезистентные или радиочувствительные. Степень радиорезистентности зависит прежде всего от работы различных систем репарации и регуляции; степени устойчивости организма к излучениям различных типов, особенно УФ

и ионизирующим излучениям, могут не совпадать. Различные репарационные системы бактерий будут рассмотрены ниже.

В некоторых случаях удается обнаружить связь радиоустойчивости бактерий с особенностями ее местообитания. Так, микроорганизмы, выделенные из радоновых минеральных источников, оказываются в 3-10 раз более резистентными к радиации, чем организмы тех же видов, выделенные из нерадиоактивной воды. В охладительных системах ядерных реакторов, где средняя доза излучения превышает  $10^6$  ФЭР (физический эквивалент рентгена), обитают разные бактерии, в частности представители рода *Pseudomonas*. В большинстве случаев, однако, трудно найти разумное объяснение адаптационного значения высокой радиоустойчивости некоторых бактерий. Особенно высока радиоустойчивость некоторых кокков, выделенных из облученных продуктов. Очевидно, что в данном случае облучение могло служить фактором отбора, но не фактором, вызвавшим адаптацию. Так, доза УФ, необходимая для инактивации 90% клеток УФ-резистентного штамма *E. coli*, составляет около  $1000 \text{ эрг мм}^{-2}$ , в то время как для достижения такого же эффекта у *Deinococcus radiodurans* требуется доза в  $10000\text{-}15000 \text{ эрг мм}^{-2}$  или  $5 \cdot 10^5$  рад в случае радиоактивного облучения. Еще большей устойчивостью к УФ- и  $\gamma$ -излучению обладает другой кокк – *Deinococcus radiophilus*. Как уже упоминалось, уровень радиорезистентности определяется главным образом степенью развитости репарационных систем. *Deinococcus radiodurans*, видимо, способен репарировать даже двухнитевые разрывы ДНК, летальные для большинства микроорганизмов.

Степень радиоустойчивости некоторых бактерий значительно превышает предельный уровень радиации, с которым организмы могут сталкиваться в природе. Наиболее вероятным объяснением этого несоответствия может быть предположение о том, что радиоустойчи-

вость — лишь одно из многообразных проявлений действия систем широкого назначения. Правильнее было бы говорить о степени устойчивости бактерий к определенным нарушениям в структуре их клеток, чем об устойчивости к воздействию определенных факторов среды, поскольку одинаковые нарушения могут быть вызваны разными причинами. Это относится прежде всего к системам репарации повреждений ДНК.

### *Солнечная активность*

Существенным фактором, воздействующим на физические условия обитания организмов на Земле, является солнечная активность. Ее изменения влияют на интенсивность электромагнитного излучения Солнца. Коротковолновое излучение почти полностью поглощается в верхних слоях атмосферы, влияя на состояние ионосферы Земли и в конечном счете на фоновые электромагнитные поля у поверхности Земли. Все окосолнечное пространство заполнено водородной плазмой, непрерывно истекающей из короны Солнца (солнечный ветер). С полуденной стороны магнитное поле Земли останавливает солнечный ветер, образуется стоячая ударная волна. С ночной стороны силовые линии геомагнитного поля образуют длинный шлейф, простирающийся далеко за орбиту Луны. Частицы солнечного ветра не попадают на поверхность Земли, но Земля оказывается в области, получившей название магнитосферы. Даже слабые «порывы» солнечного ветра приводят к возмущениям целого ряда факторов внешней среды на поверхности Земли. Важную роль при этом играет межпланетное магнитное поле, имеющее солнечное происхождение. В проекции на плоскость гелиоэкватора силовые линии межпланетного магнитного поля имеют вид раскручивающихся спиралей. Направление силовых линий сохраняется в течение некоторого времени, а затем скачкообразно меняется на противоположное, чтобы спустя не-

сколько дней тоже скачком принять прежнее направление. Обычно за один оборот Солнца (27 дней) наблюдается два или четыре таких перехода. Соответственно говорят о секторах межпланетного магнитного поля. Происхождение секторной границы близ Земли приводит к изменениям в типе циркуляции земной атмосферы, мощности грозовой активности и т.п. После мощных хромосферных вспышек возрастает интенсивность солнечного космического излучения, что приводит к возрастанию потока вторичных космических лучей у поверхности Земли. При хромосферных вспышках наблюдается всплески рентгеновского излучения и радиоизлучения. Ударная волна от хромосферного взрыва достигает Земли спустя 1,5-2 сут., вызывая магнитную бурю. Магнитная буря обычно сопровождается атмосферным возмущением и северным сиянием. Таким образом, усиление солнечной активности приводит к возмущениям магнитосферы и ионосферы к возрастанию напряженности электромагнитного поля Земли.

Советский ученый А.Л.Чижевский (1897-1964) является родоначальником гелиобиологии – науки, исследующей связь биосферы с солнечной активностью. На основе изучения большого статистического материала А.Л.Чижевский пришел к выводу, что периодическая деятельность Солнца является регулятором эпидемий по времени и силе их проявления. Расширение и ужесточение эпидемий и пандемий идут, как правило, параллельно усилению пятнообразовательного процесса на Солнце.

В микробиологической литературе можно найти утверждения о возможности прямого воздействия на микроорганизмы излучения, связанного с солнечным. Это так называемые «погодные лучи» или другие лучи, природа которых остается неясной. А.Л.Чижевский также считал возможным прямые эффекты такого рода. Однако с боль-

шей достоверностью установлено не прямое влияние солнечной активности на взаимодействия патогенных микроорганизмов с их хозяевами. Например, относительно недавно прослежена связь между прохождением солнечных пятен через центральный меридиан Солнца, усилением юго-западных ветров и частотой обнаружения возбудителя чумы в Или-Карательском междуречье в 1970 – 1971 гг. Обнаружено, что вызванные изменениями солнечной активности северо-западные ветры приносят значительное понижение температуры воздуха; это, в свою очередь, приводит к усилению процессов обмена веществ в организме зверьков и повышает их восприимчивость к возбудителю чумы, распространенность которого соответственно увеличивается.

### *Гидростатическое давление*

Бактерии относительно мало чувствительны к изменению гидростатического давления. Повышение давления до некоторого предела не сказывается на скорости роста обычных наземных бактерий, но в конце концов начинает препятствовать нормальному росту и делению. Жизнедеятельность некоторых бактерий угнетена уже при 100 атм, но повышение давления до 200 атм даже несколько стимулирует рост *E.coli*. Однако при давлении в 400 атм *E. coli* начинают образовывать нитчатые клетки, рост которых замедлен. При давлении в 1000 атм за 48 часов погибало 90% клеток, а через 5-7 суток наблюдали их полную гибель. Следует отметить, что различные процессы клеточного метаболизма в разной степени чувствительны к повышению давления. Так, у *E. coli* повышение давления прежде всего препятствует де-репрессии лактозного оперона, у *Bacillus licheniformis* – индукции синтеза пенициллиназы. При этом индукция других ферментов не затруднена. Чувствителен к повышению давления именно процесс регу-

ляции на уровне транскрипции, у конститутивных мутантов активность синтеза и работы этих ферментов к давлению не чувствительны.

### ***Концентрация ионов водорода***

Кислотность сред обитания микроорганизмов

Значение pH, как известно, определяет кислотность и щелочность растворов и представляет собой отрицательный логарифм концентрации ионов водорода. Концентрация ионов водорода в чистой пресной воде  $10^{-7}$  г\* ион/л и, следовательно, pH пресной воды 7. Те значения pH, которые меньше 7, относят к кислотным, а те, которые выше 7, - к щелочным. Следует помнить, что pH – логарифмическая функция, поэтому раствор, который имеет pH 5, будет в 10 раз «кислее» раствора с pH 6.

Кислотность среды является важным фактором, определяющим существование в ней прокариот. *Концентрация ионов водорода* в окружающей среде действует на организм или непосредственно, или косвенно, через влияние на ионное состояние и доступность многих ионов и метаболитов, стабильность макромолекул. Так, например, при низких значениях pH растворимость таких катионов, как  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mo}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ , возрастает и достигает токсичных уровней. Наоборот, при высоких значениях pH растворимость многих катионов необходимых клетке ( $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ), резко понижается, и они становятся недоступными для организма. От значения pH зависит состояние веществ в окружающей среде. Многие органические кислоты в кислой среде находятся в недиссоциированной форме и легко проникают в клетку, становясь токсичными для нее.

Кислотность различных природных субстратов весьма различна:

Желудочный сок -

1

|   |                           |
|---|---------------------------|
| Черноземные и кашта-  | новые почвы, сок креветки |
| -   | 2                         |
| Пресная вода  | - 7                       |
| Щелочные почвы, экскременты животных, разлагающийся белок - | 9                         |
| Насыщенный раствор извести -                                | 12                        |

Границы значений pH, оптимальных для роста различных представителей прокариот, находятся в пределах приблизительно от 1 до 11. В зависимости от отношения к кислотности среды прокариоты могут быть разделены на несколько групп. Для подавляющего большинства прокариот оптимальной является среда, близкая к нейтральной. Такие организмы называют *нейтрофилами*. однако рост многих нейтрофилов возможен в средах, значение pH которых лежит в диапазоне от 4 до 9. Типичными нейтрофилами являются штаммы *Streptococcus faecalis* и многие патогенные бактерии. Многие нейтрофилы способны расти или выживать при значениях pH, лежащих за пределами указанного диапазона. Такие прокариоты считаются кислото- или щелочустойчивыми – толерантными. К кислотоустойчивым относятся многие грибы, микобактерии. Щелочетолерантны, т.е. устойчивы к значениям pH близким к 9-10, многие из энтеробактерий.

У некоторых видов бактерий адаптация к определенным значениям pH среды привела к тому, что оптимум pH для роста переместился в кислую (pH 4 и ниже) или щелочную (pH от 9 и выше) области. Такие прокариоты названы ацидо- или алкалофильными (кислото- или щелочелюбивыми) соответственно.

Способность к росту при низких или высоких значениях pH обеспечивает организму определенные преимущества, так как в этих условиях мала конкуренция со стороны большинства других организ-



мов. Однако некоторые бактерии – облигатные формы – не просто переносят высокие концентрации  $H^+$  или  $OH^-$ , но и нуждаются в этих ионах для роста и стабильности, т.е. это результат эволюционной адаптации.

В природе можно наблюдать развитие бактерий при pH от 1 до 11, тогда как диапазон значений pH их цитоплазмы варьирует в гораздо более узких пределах. Большинство типов белков и других макромолекул бактериальной клетки стабильны и активны в ограниченном диапазоне значений pH, близком к 7,0. Это справедливо и в отношении ферментов, изолированных из облигатных алкалофилов и ацидофилов. Поэтому для осуществления процессов жизнедеятельности бактерий необходимо поддержание стабильного значения pH внутри клетки ( $pH_i$ ), несмотря на изменения pH в окружающей среде ( $pH_0$ ) в более или менее широком диапазоне.

У всех известных ацидофилов значение  $pH_i$  поддерживается около 6,5, у нейтрофилов – 7,5 и у алкалофилов – 9,5.

До настоящего времени окончательно не выяснено, какие механизмы обеспечивают стабильность pH, а какие активное размножение бактерий при высоких и низких значениях  $pH_0$ . Естественно, что наиболее совершенными такие механизмы должны быть у облигатных ацидофильных и алкалофильных бактерий.

#### Регуляция pH среды у микроорганизмов

При развитии многих аэробных и анаэробных бактерий происходят изменения pH среды, которые могут быть для бактерий благоприятными или неблагоприятными. Уробактерии, активно подщелачивающие среду, ограничивают возможность развития их конкурентов. При развитии бактерий, образующих в процессе метаболизма кислоты, происходит подкисление среды. Уксуснокислые, молочнокислые и др. бактерии таким образом тоже устраняют конкурентов. Про-

дуценты органических кислот обычно относительно устойчивы к кислоте, но возможность регулировки внутриклеточного pH у них ограничена. Это связано с тем, что такие слабые органические кислоты, как уксусная и масляная, при низких значениях pH среды находятся в недиссоциированной форме, свободно проникают в клетку, и гомеостаз внутриклеточного pH становится невозможным. У многих бактерий, образующих органические кислоты, функционируют регуляторные механизмы, ограничивающие накопление кислот в клетке при низких значениях pH среды. Так, виды *Clostridium* в процессе сбраживания углеводов образуют масляную кислоту до тех пор пока pH внутри клеток не снизится до 5,7-5,5, а затем в качестве основного продукта брожения начинает накапливаться нейтральный n-бутанол.

У ряда бактерий, в том числе у *Pseudomonas aeruginosa* и стрептококков, обнаружена аргининдезаминазная система, предохраняющая клетки от повреждения при подкислении среды. Эта система катализирует катаболизм аргинина с образованием аммония, CO<sub>2</sub>, орнитина и АТФ и сохраняет активность в кислой среде при значениях pH, ниже минимальных, для гликолиза и роста соответствующих бактерий.

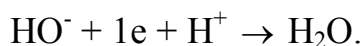
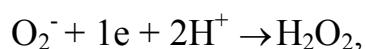
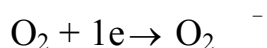
### ***Молекулярный кислород***

По мнению большинства ученых, первые живые организмы на Земле были анаэробами. Эволюция анаэробных фототрофных прокариот привела к возникновению современных цианобактерий, приобретших фотосистему и способных к использованию воды в качестве донора электронов в процессе фотосинтетического восстановления CO<sub>2</sub>. Окисление воды в этом процессе приводит к освобождению молекулярного кислорода. Цианобактерии сыграли огромную роль в эволюции биосферы, так как именно в результате их активности сформировалась атмосфера Земли, подобная современной.

Молекулярный кислород явился мощным экологическим фактором, его накопление в атмосфере вызвало прогрессивную эволюцию одних организмов и гибель других.

Клетки любых прокариот, даже строгих анаэробов, способны поглощать  $O_2$ . Молекулярный кислород связывают и клетки, убитые нагреванием, в результате чисто химических процессов окисления некоторых соединений, например SH-групп белков. Молекулярный кислород особенно легко реагирует с восстановленными переносчиками электронов, такими, как ферредоксины, НАДН или НАДФН. У анаэробов это может привести к истощению пула восстановленных доноров электронов, необходимых для биосинтеза.

Выступая в роли акцептора электронов,  $O_2$  претерпевает четыре этапа восстановления:



В невозбужденном состоянии молекулярный кислород нетоксичен, но промежуточные продукты его восстановления являются мощными окислителями.

Частица  $O_2^-$  называется супероксиданион-радикалом или просто супероксидом. Установлено, что в бактериальной клетке супероксид генерируется, в частности, при взаимодействии с молекулярным кислородом восстановленных флавинов, хинонов, тиолов, FeS-белков, а также в реакциях, катализируемых рядом флавопротеидных ферментов. Время жизни супероксида в водной среде продолжительнее, чем у других  $O_2$ -производных радикалов, поэтому в клетку может проникать супероксид, образованный вне бактерий. Клетки крови животных –

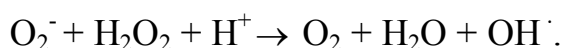
гранулоциты, в период активации их дыхания, сопутствующего развитию их в фагоциты, выделяют большое количество супероксида, что способствует гибели захваченных ими бактерий.

Супероксид может участвовать в реакциях, приводящих к различным повреждениям клетки, - в окислении ненасыщенных жирных кислот и SH-групп белков, разрушение в белках триптофановых остатков, повреждений ДНК и т. д.

В присутствии фермента супероксиддисмутазы (СОД) реакция дисмутации супероксида идет со скоростью примерно на 4 порядка выше чем спонтанная. При этом образуется обычный триплетный молекулярный кислород:  $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ .

СОД образуют все аэробные и многие анаэробные бактерии. Некоторые патогенные бактерии, например *Nocardia asteroides*, используют СОД, синтезируемую ими как экзофермент, связанный с поверхностью клетки или выделяемый в среду, для защиты от фагоцитов, образующих супероксид.

*Гидроксильный радикал*  $OH^\cdot$  - самый сильный из всех известных окислителей. Он может проявляться при взаимодействии супероксида с перекисью водорода:



Гидроксильный радикал образуется также в реакциях окисления перекиси водорода, катализируемых железосодержащими соединениями:



Окисление биологически важных молекул под влиянием видимого света в присутствии молекулярного кислорода и красителя – сенситизатора получило название *фотодинамического эффекта*.

Фотодинамический эффект сопровождается повреждением мембран, белков, ДНК в результате окисления аминокислот (метионина, гистидина, триптофана и др.), липидов, нуклеозидов, полисахаридов и

др. Клетки могут быть защищены от фотодинамического эффекта молекулами каротиноидов или других аноксидантов. Установлено, что мутанты, лишенные каротиноидов становятся крайне чувствительными к свету в присутствии кислорода.

Наиболее чувствительные к молекулярному кислороду анаэробы не способны расти уже при содержании в атмосфере 0,1%  $O_2$  – это, например, виды рода *Treponema*, в том числе *Tr. denticola*. *Bacterioides fragilis* может расти при содержании  $O_2$  не выше 8%. Некоторые виды анаэробов рода *Clostridium* могут развиваться только в атмосфере 100%-ного  $N_2$  или  $CO_2$ , другие – даже в условиях земной атмосферы, хотя при этом теряют способность к образованию эндоспор. Повсеместное распространение *Clostridium* в биосфере объясняется тем, что образуемые этими бактериями эндоспоры не чувствительны к кислороду.

Современные анаэробы, даже совершенно не нуждающиеся в  $O_2$  и не способные его использовать, как правило, имеют более или менее эффективные механизмы защиты от  $O_2$ . Иногда у них обнаруживают ферменты, разрушающие активированные формы кислорода: каталазу и (или) супероксиддесмутазу. СОД встречается чаще, она обнаружена у анаэробных *Actinomyces* sp., *Desulfovibrio desulfuricans*, *Bacterioides fragilis*. У *B. fragilis* синтез этого фермента индуцируется  $O_2$ . Небольшую каталазную активность проявляют некоторые виды *Clostridium*.

Несмотря на то, что земная атмосфера содержит кислород, строгие анаэробы распространены в биосфере столь же широко, как и аэробы, и разнообразие их велико. Поглощение кислорода в ранах аэробными бактериями может создать условия для размножения токсигенных *Clostridium* и других патогенов.

Многие бактерии являются *микроаэрофилами*, т.е. используют молекулярный кислород, но способны существовать только при его невысоком содержании.

Микроаэрофилы осуществляют дыхательный метаболизм. К таким микроаэрофилам относятся некоторые бактерии, связанные в своей жизни с организмом человека и животных, в том числе виды *Campylobacter*. *C. fetus* лучше всего растет при содержании  $O_2$  5-10%.

Многие аэробные и факультативно анаэробные бактерии обладают весьма совершенными системами защиты от окислителей и хорошо растут в атмосфере чистого молекулярного кислорода и даже при повышенном давлении  $O_2$ . Так, наблюдали стимуляцию роста *Staphylococcus aureus* и *Proteus vulgaris* в атмосфере кислорода при увеличении давления до 4 атм. При этом степень чувствительности бактерий к кислороду может в большой степени зависеть, например, от состава среды, pH, температуры. Кроме того, бактерии способны к адаптации, в результате которой их устойчивость к окислителям многократно возрастает.

### ***Соединения и ионы, токсичные для бактерий***

Полное отсутствие в среде токсических для организма веществ является событием, по всей видимости, крайне редким. Многие вещества могут быть полезными, безразличными или вредными в зависимости от их концентрации в среде и конкретных условий существования организма. Есть и вещества, например соли золота, урана, ртути и др., для бактерий не только бесполезные, но и угнетающие их даже в очень низких концентрациях.

Действие токсических для бактерий соединений может быть бактериостатическим или бактерицидным. *Бактериостаз* (греч. *bacterion* – палочка, *stasis* – стояние на месте) – задержка роста и размножения бактерий, вызванная действием неблагоприятных химиче-

ских или физических факторов. Прекращение действия фактора приводит к возобновлению роста и деления, хотя при длительном его воздействии может начаться гибель клеток, т.е. фактор проявляет *бактерицидность* (лат. caedere – убивать). Во многих случаях вещество в невысоких концентрациях обладает бактериостатическим, а в высоких бактерицидным действием. Присутствие в природных средах соединений, токсических для бактерий, приводит к уменьшению их видового разнообразия и появлению устойчивых форм.

Степень токсичности вещества для данной бактерии выражается через пороговую концентрацию, после достижения которой вещество становится бактерицидным, а также определяется его «концентрационной экспонентой»  $n$ . После достижения пороговой концентрации токсичного вещества наблюдается полулогарифмическая зависимость степени отмирания клеток бактерий от времени,  $\log$  числа погибших клеток находится в линейной зависимости от времени воздействия. Концентрационная экспонента  $n$  рассчитывается по формуле:

$$n = \frac{\log A - \log B}{\log C1 - \log C2},$$

где  $C1$  – большая и  $C2$  – меньшая концентрация вещества,  $A$  – время гибели определенной части клеток при концентрации  $C2$ ,  $B$  – то же при концентрации  $C1$ .

Показатель  $n$  характеризует вещество, а не организм:  $n$  фенола 6, формальдегида и сулемы 1, этанола 9. Для фенола при  $n$  6 разведение в 3 раза означает падение активности в  $3^6$ , т.е. в 729 раз. Различия в чувствительности разных бактерий к определенному веществу зависят главным образом от значений их пороговых концентраций.

**Антисептики** (греч. anti – против, septicus – гнилостный) – бактерициды, используемые в практической деятельности человека.

Антисептики применяют в ветеринарии при лечении ран, для дезинфекции, в пищевой промышленности для защиты продуктов от порчи, для предохранения от гниения деревянных сооружений и т.п. Очевидно, что для бактерий антисептики являются важными экологическими факторами.

Бактерициды относятся к различным группам органических и неорганических веществ. Это могут быть спирты, альдегиды, фенолы, жирные кислоты, галогеновые соединения, металлы и т. д. Механизмы действия бактерицидов разнообразны.

Высокотоксичны для бактерий сильные окислители, многие из которых используют в качестве антисептиков. Это перекись водорода, перманганат калия, галогены, озон, оксид этилена и др. Для обеззараживания питьевой воды широко применяют озон и хлор. Хлор гидролизуется в воде с образованием хлорноватистой кислоты  $\text{HOCl}$ , которая обладает сильными бактерицидными свойствами.

Повсеместно в настоящее время загрязнение среды отходами производств может неблагоприятно влиять и на развитие полезных бактерий. Одним из самых распространенных неорганических загрязнителей среды, является  $\text{SO}_2$  – сернистый газ. Это бесцветный газ, хорошо растворимый в воде, примесь продуктов сгорания топлива. После растворения он быстро гидратируется и превращается в сернистую кислоту, которая при диссоциации образует сульфитные и бисульфитные ионы:



На равновесие между различными продуктами влияют pH, температура и ионная сила раствора. Наиболее токсично для бактерий недиссоциированная  $\text{H}_2\text{SO}_3$ , но в этой форме она находится только при pH ниже 2,0. В диапазоне значений pH от 1,8 до 7,2, физиологических для



большинства бактерий доминирует ион  $\text{HSO}_3^-$ . Последний может реагировать с альдегидными и кетонными группами гексоз и пентоз, по дисульфитным связям с белками, с НАД, ФМН, ФАД, ингибировать иРНК, нарушает транспорт веществ, вызывает дезаминирование цитозина в ДНК, в присутствии аминов вызывает сшивки ДНК с белком.

При pH выше 9 присутствует только анион  $\text{SO}_3^{2-}$ , для бактерий малотоксичный.

*Катионные антисептики* – это разнообразные соединения, в молекулах которых присутствуют сильноосновные группы, связанные с липофильными участками. Уже в невысоких концентрациях эти вещества нарушают функции мембран, в частности работу мембранного АТФазного комплекса. Хлоргексидин, относящийся к этой группе веществ, находят практическое применение в ветеринарии.

Бактериостатическим, а при высоких концентрациях бактерицидным действием обладают красители. Как уже упоминалось, многие красители при освещении обуславливают фотодинамический эффект, однако они могут быть эффективны и в отсутствии света. Чувствительность различных форм бактерий к определенным красителям может существенно различаться, поэтому среды с красителями, например генцианом фиолетовым, метаниловым желтым, ализарином, оранжевым G и др., являются селективными и их используют в качестве диагностических и дифференциальных при выделении определенных бактерий.

**Ионы тяжелых металлов** в невысоких концентрациях стимулируют развитие тех или иных микроорганизмов, так как являются для них необходимыми микроэлементами, входящими в состав тех или иных ферментов. Стимуляцию развития микроорганизма иногда можно наблюдать и при невысоких концентрациях солей свинца, кад-

мия и других металлов, очевидно, не являющихся необходимыми микроэлементами. Например, кадмий в концентрации 20 частей на миллион стимулировал рост *Lactobacillus acidophilus* и в концентрации 5-10 частей на миллион – рост *Streptococcus faecalis*, хотя при концентрации 40 частей угнетал развитие обеих этих бактерий. Стимуляция метаболизма микроорганизмов невысокими концентрациями токсических соединений может объясняться так называемым эффектом Арндт-Шульца, заключающимся в том, что аккумуляция ядра в нелетальных концентрациях на поверхности клетки изменяет проницаемость мембраны, нарушают свои барьерные функции, что определяет свободное поступление пищи в клетку и соответственно усилением метаболизма.

При увеличении концентрации солей тяжелых металлов начинает проявляться их токсический эффект. В естественных условиях в отсутствии антропогенного загрязнения содержание солей Cu, Zn, Ni и других металлов может достигать сотых и даже тысячных долей процента. Воздействие человека на окружающую среду привело к повышению концентрации тяжелых металлов в водоемах, почве и даже атмосфере. Токсическое действие могут оказывать также ионы мышьяка и сурьмы, если концентрации их солей достигает 0,001 – 1,0 г/л.

Знание о характере взаимодействия тяжелых металлов с микроорганизмами представляют большой интерес для решения вопросов общей экологии. Так, при экологическом нормировании предельно допустимых концентраций тяжелых металлов в водоемах имеет значение сведения о концентрациях тяжелых металлов, вызывающих в водоемах, почве и организме гибель отдельных микроорганизмов и разрушение их сообществ. Важна оценка вклада микроорганизмов в трансформацию соединений тяжелых металлов и детоксикацию природной среды. Такого рода данные необходимы для прогнозирования

состояния окружающей среды в условиях загрязнения и работки охранных мероприятий.

В качестве токсичных для *E. coli* в литературе указаны следующие концентрации солей тяжелых металлов (мг/л) :  $\text{AgNO}_3$  – 6;  $\text{CdCl}_2$  – 20;  $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  – 23;  $\text{HgCl}_2$  – 3;  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  – 23.

Следует иметь в виду, что вышеуказанные величины весьма условны. Действие ионов тяжелых металлов зависит от состава среды и природы соответствующих солей. Токсичность в сильной степени зависит от того, присутствует ли металл в виде свободного иона в растворе или в составе в основном недиссоциированной соли, а также входит ли данный элемент в состав органических или неорганических комплексных соединений. Недиссоциированные соли и металлы, входящие в состав комплексов, обычно менее токсичны, чем свободные ионы в тех же молярных концентрациях. В природных условиях и особенно в условиях лабораторных сред значительная часть ионов обычно входит в хелатные комплексы с органическими и неорганическими лигандами. На степень токсичности соединений тяжелых металлов, мышьяка и сурьмы влияет также присутствие конкурирующих катионов или анионов независимо от того, токсичны они или нет.

Металлы влияют на многие стороны метаболизма. Они легко взаимодействуют с различными электродонорными группами в составе органических соединений, образуя комплексы с гидроксильными, карбоксильными, фосфатными и аминок группами и ковалентные связи с сульфгидрильными группами. Поэтому эти ионы способны соединяться с белками, нуклеотидами, коферментами, фосфолипидами, порфиринами, т.е. практически со всеми классами веществ, участвующих в метаболизме клетки. Ингибирование тяжелыми металлами активности металлоферментов может быть связано с замещением специфического катиона.

Ионы тяжелых металлов часто вызывают нарушения функций цитоплазматической мембраны. Угнетение функций мембраны является главным механизмом токсического действия ионов ртути и серебра, в основе таких эффектов лежит взаимодействие металлов с сульфгидрильными группами мембранных белков, хотя этот механизм не является единственным.

В присутствии ионов тяжелых металлов обычно наблюдается угнетение дыхания, механизмы этого эффекта могут быть различными, но в некоторых случаях предполагают непосредственное взаимодействие металлов с компонентами дыхательной цепи. Угнетение дыхания может определяться также нарушением транспорта его субстрата.

Бактерии способны концентрировать тяжелые металлы внутри клеток или в поверхностных структурах, извлекая их из весьма разбавленных растворов. Эта способность является характерным свойством определенных штаммов.

В клетках бактерий кишечной группы может накопиться до 90 мг. кадмия на 1 г сухой биомассы. Процесс аккумуляции элемента во времени может протекать по-разному. Иногда скорость процесса нарастает очень быстро, и максимальное накопление металла в клетках достигается через несколько секунд после начала их контакта. В других случаях для насыщения клеток требуется около часа. Иногда поглощение металла идет в две стадии: различают более быструю и более медленную стадии. Высокая скорость этого процесса характерна для тех случаев, когда он никак не связан с жизнедеятельностью клеток.

Существует большое разнообразие в распределении аккумулярованных металлов. Накопление ртути, кадмия, серебра и урана происходит в основном в результате адсорбции их на поверхности клеток.

Ионы меди, цинка, никеля, кобальта, свинца, стронция, а иногда также кадмия и урана в основном транспортируются внутрь клеток, хотя часть ионов металла связывается с их поверхностью.

Активный транспорт  $Zn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Cd^{2+}$ , как правило, осуществляется системой транспорта  $Mg^{2+}$ , а иногда системой транспорта  $Mn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ .

**Антибиотики** (греч. *anti* – против, *bios* – жизнь) – вещества, образуемые микроорганизмами и способные в малых концентрациях оказывать избирательное токсическое действие на другие микроорганизмы или клетки высших организмов. Описано более 5 тыс. различных антибиотиков. По химической природе антибиотики принадлежат к различным группам соединений. Это углеводородсодержащие аминокликозиды (группа ристомицина – ванкомицина и др.), макроциклические лактоны (макролиды, полиены и др.), хиноны и близкие к ним антибиотики (тетрациклины, антрациклины и др.), пептиды, пептолиды (пенициллины, цефалоспорины, актиномицины) и др.

Молекулярные механизмы действия антибиотиков могут быть самые разные. Ряд антибиотиков нарушает синтез клеточной стенки бактерий (пенициллины и др.), полимиксины действуют на цитоплазматическую мембрану, повышая ее проницаемость, а также на внешнюю мембрану грамотрицательных бактерий. Известно свыше 100 антибиотиков – ингибиторов белкового синтеза, избирательно воздействующих на различные этапы этого процесса. Например, хлорамфеникол ингибирует образование пептидной связи в результате блокирования активного центра пептидилтрансферазы на 50 S-субчастицах рибосомы. Антибиотики кирромицины действуют на бактериальный фактор элонгации Tu (EF-Tu), нарушая синтез белка. Актиномицин D нарушает ДНК-зависимый синтез РНК, синтез ДНК нарушают азасе-

рин, псикофуранин и др., бленомомицины вызывают разрывы, а митомомицины – сшивки комплиментарных цепей в молекуле ДНК.

Антибиотики являются вторичными метаболитами микроорганизмов, т.е. их синтез не связан с основными процессами роста, деления или энергетического метаболизма продуцента. Значение антибиотиков для продуцирующих их микроорганизмов остается неясным. Некоторые исследователи считают, что антибиотики дают преимущество продуцентам в борьбе за существование, угнетая конкурентов. Согласно другой точки зрения антибиотики представляют собой соединения с регуляторными функциями или вообще «отбросы» обмена веществ и не играют роли во взаимодействиях микроорганизмов в естественной среде. Как бы то ни было, в настоящее время в результате широкого использования в ветеринарии и медицине антибиотики стали мощным экологическим фактором, определяющим микроэволюционные процессы в популяциях бактерий. Эра антибиотиков в медицине и ветеринарии наступила в начале 40-х годов после введения в практику пенициллина. Уже вскоре были обнаружены устойчивые к пенициллину штаммы стафилококков, а затем и других видов патогенных бактерий. При изучении коллекционных штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных в годы, предшествовавшие эре антибиотиков, было обнаружено, что некоторые, хотя и очень немногочисленные штаммы обладают устойчивостью к антибиотикам ампициллину и тетрациклину. Широкое внедрение антибиотиков в практику привело к появлению и накоплению устойчивых к ним бактерий.

Механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам различны. Иногда наблюдается изменение рецепторных молекул, с которыми связывается соответствующий антибиотик. Так, резистентность к пенициллинам, макролидам, хинолонам может быть связана с изменением соответственно пенициллинсвязывающих белков, ДНК-гиразы,

РНК-полимеразы. Подобные механизмы устойчивости обнаружены у *Haemophilus influenzae*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, стафилококков, стрептококков, псевдомонад. Резистентность, обусловленная снижением проникновения препаратов в клетку, найдена в отношении пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов и тетрациклинов у штаммов *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Некоторые штаммы разных видов бактерий продуцируют различные ферменты, инактивирующие или разрушающие некоторые антибиотики, в том числе хлорамфеникол, пенициллины и цефалоспорины. образование подобных ферментов детерминировано плазмидными или хромосомными генами. Детерминированные хромосомными генами индуцибельные цефалоспориназы широко распространены у штаммов видов *Enterobacter* и *Citrobacter*. В некоторых случаях уровень устойчивости к антибиотику может быть увеличен путем умножения-амплификации генов, определяющих эту устойчивость. Наблюдали амплификацию как хромосомных, так и плазмидных генов. Подобный механизм обнаружен, например, у штаммов *Bacillus* и *Staphylococcus*, устойчивых к хлорамфениколу.

Особенное значение в настоящее время приобрели трансмиссивные плазмиды множественной лекарственной устойчивости – R-фактора (англ. resistance – устойчивость). R-факторы определяют устойчивость клетки одновременно к нескольким – до 9 и более – препаратам: антибиотикам, лекарственным веществам, солям тяжелых металлов. Известно много различных R-факторов, генный состав которых может легко изменяться в результате обмена генами между бактериями. Гены, определяющие устойчивость, могут быть локализованы в маленьких участках ДНК – транспозонах (Tn), которые способны перемещаться в различные участки хромосомы и на такие векторные ДНК, как плазмиды. Комбинации трансмиссивной плазмиды с

транспозоном особенно благоприятна для распространения множественной лекарственной устойчивости бактерий. Идентичные гены резистентности, а иногда и идентичные плазмиды могут быть найдены в различных бактериях и в различных географических областях. Например, устойчивые к тетрациклину штаммы *Haemophilus influenzae*, выделенные на различных континентах, имеют одинаковую детерминанту резистентности, которая локализована на Tn 10. Сходные гены определяют устойчивость к ампициллину у штаммов *Enterobacteriaceae*.

Воздействие на клетки бактерий токсических веществ и в не слишком высоких концентрациях, не обязательно вызывающих их гибель, можно рассматривать как один из вариантов стрессовых (англ. Stress – напряжение) воздействий. В этих условиях вступают в строй специальные системы клеточного метаболизма, способствующие выживанию организма.

### ***Влажность***

Важнейшим фактором поддержания жизни в микробной клетке является вода, в растворах которой протекают все процессы, составляющие жизнь. Нет другого природного тела, которое могло бы сравниться с водой по месту и значимости в процессах жизнедеятельности. Вода обладает совершенно уникальными свойствами, делающими ее неизменной составной частью организмов.

Определение содержания воды в субстрате, где находятся микроорганизмы, хотя и полезное само по себе, еще ничего не говорит о доступности для конкретного организма. Субстраты разных типов могут иметь одинаковую влажность, но совершенно различную доступность воды, обусловленную явлениями адсорбции и растворения. Поэтому современным способом выражения оводненности является величина количества термодинамической работы, которую необходимо



затратить организму для извлечения воды. Наиболее устойчивы к дефициту влаги грибы. Бактерии менее устойчивы к водному стрессу.

В условиях дефицита влаги некоторые бактерии образуют гидрофильные слизистые капсулы, активно поглощающие влагу. Следует, однако, признать, что физиологические механизмы, позволяющие бактериям существовать в условиях ограниченной влажности, еще не изучены.

При высушивании микроорганизмов часть клеток погибает. Клетки же, перенесшие высушивание, переходят в состояние анабиоза. Возможность сохранения бактериями жизнеспособности при высушивании определяется множеством факторов, в том числе зависит от температуры, pH, солевого состава среды и т.п. Обычно формы с мелкими клетками устойчивее, чем крупноклеточные формы, кокки устойчивее палочек. Клетки с толстой клеточной стенкой, в том числе большинство грамположительных бактерий, устойчивее к высушиванию, чем грамотрицательные бактерии и тем более микоплазмы. Особенно высокой устойчивостью к высушиванию характеризуются микобактерии, клетки которых окружены массивными клеточными стенками, содержащими большое количество липидов. Бактериальные цисты и споры устойчивее к высушиванию, чем вегетативные клетки.

#### Ангидробиоз

Микроорганизмы могут переносить длительное обезвоживание. Изучая выживаемость 2724 культур бактерий, принадлежащих к сорока родам, Poge (Rhodes, 1950) установил, что после 14 лет хранения высушенными в вакууме 83% культур сохранили жизнеспособность. Наиболее устойчивыми к дегидратации оказались *Staphylococcus*, *Sarcina* и *Micrococcus*. Хуже выдерживали высушивание виды *Vibrio* и *Neisseria*.

Явление оживления сухих организмов после смачивания их водой впервые наблюдал голландец Антони ван Ливенгук 1 сентября 1701 г. Наблюдаемые им микроскопические малые животные (коловратки) исследователь назвал «анималькулами». Несколько позже способность к оживлению после глубокого обезвоживания была обнаружена у нематод, тихоходок и бактерий. Этот исключительный феномен природы интересует ученых до сих пор, что позволяет все глубже раскрыть механизм явления ангидробиоза.

В состоянии активной жизнедеятельности в микробных телах содержится до 80-95% воды от общей массы. Ее постоянный поток омывает органоиды, растворяет и разносит вещества, нужные для питания, роста и развития. Часть воды свободна и служит растворителем, другая связана коллоидами и входит в состав белков или удерживается силами капиллярности за счет адгезивных свойств воды.

Предполагается, что коллоидно – связанная вода, так же как и вода, содержащаяся в ультракапилярах сохраняет жидкое состояние до температуры жидкого азота. В убедительной работе Крога и соавторов (Krog, Echthol, Nisamuru, 1966) показано, что в клетках *Sacharomyces cerevisiae*, высушенных до 5% остаточной воды, по мере обезвоживания вязкость внутриклеточной жидкости не может использоваться в качестве растворителя или для других внутриклеточных процессов. Следовательно, в таких случаях невозможно провести грань между криптобиозом и ангидробиозом.

Ангидробиоз широко распространен среди вегетативных форм бактерий. Лиофилизированные стафилококки, пневмококки и некоторые грамотрицательные бактерии оказались жизнеспособными через 17-20 лет. Сухие вегетативные клетки *Candida albicans* (возбудитель кандидамикоза) при 10 °С сохранялись живыми 21 год, а базидиоспоры гриба *Schizophyllum commune* – 52 года . Споры *Clostridium*

спорogenous выживали 46 лет пребывания в алкоголе. В почве сухих гербарных образцов из Ботанического сада (Англия) споры *Bacterium subtilis* через 200-300 лет не утратили способности к оживлению. Доказано, что с течением времени в процессе повторяющихся циклов высушивания и оводнения погибает все большая часть клеток, если они не получают в промежутке между высушиваниями возможности роста и репарирования нанесенных повреждений. Показано, что известный вред микроорганизму наносится как во время высушивания, так и при регидротации. Во время длительного сухого хранения в хромосомном аппарате происходят некоторые генетические сдвиги, что приводит к снижению жизнеспособности и накоплению мутаций. На ряде микроорганизмов было доказано, что споры и суспензии бактерий выдержали без воды в течение 5 дней ультравысокий вакуум, приближающийся к тому, который имеется в межпланетном пространстве.

Успешное оживление после быстрого глубокого охлаждения при температуре  $-182^{\circ}\text{C}$  кусочков листьев, простейших и сперматозоидов позволило разработать фундаментальную теорию витрификации тканей, клеток и организмов. Гибель клеток однако происходит не в процессе охлаждения и витрификации, а в процессе согревания и девитрификации.

Витрификацию выдерживают только немногие мелкие организмы, быстрое охлаждение которых позволяет избегать кристаллизации воды в их теле при охлаждении и оттаивании, что нашло подтверждение в опытах с культурами бактерий кишечной флоры.

### **Анабиоз**

В настоящее время под анабиозом понимается глубокое подавление метаболизма организмов, способных сохранить целостность морфо-функциональных структур и жизнеспособность: а) в состоянии

покоя при глубокой дегидратации, при которой они способны выдерживать крайнее охлаждение, отсутствие кислорода, высокие дозы радиации, состояние вакуума, действие химических реагентов и другие экстремальные воздействия внешней среды; б) при витрификации жидкостей тела ультранизкими температурами в состоянии активной жизнедеятельности.

Хотя жизнь в ее полном значении является очень сложным комплексом процессов, может быть период, как это имеет место во время анабиоза, когда обмен веществ останавливается, сохраняясь лишь в потенции. Это означает, что первой обязательной чертой жизни является сохранение структуры. Смерть обуславливается необратимыми изменениями структур живого вещества, переходящими в распад. Если таких изменений не произошло и механизм жизни в своем основном строении не затронут, возможна полная остановка жизни, не идентичная смерти, и возможно возвращение жизни при изменившихся в благоприятную сторону условиях, т.е. при появлении энергии.

Полагают, что для анабиоза нужны иные критерии определения жизни и смерти, помимо присутствия или отсутствия у них метаболизма. Предполагается, что во время анабиоза жизнь может измеряться постоянством сохранения организованной структуры. До тех пор пока структурная интеграция анабиотов остается ненарушенной, организм способен восстановить активную жизнедеятельность.

Вопрос о возможной продолжительности анабиоза организмов в природных условиях Земли по-настоящему очень мало изучался. Имеются лишь отдельные, обычно случайные и методически недостаточно продуманные попытки оживления микроорганизмов из многолетней мерзлоты Сибири и более квалифицированные взятия образцов при бурении на Центральном леднике Антарктики. В образцах слизи мамонта, монолита льда микробиологами обнаружены спороносные

бактерии и кокки, водоросли, мхи. Жизнеспособные бактерии обнаружены в янтаре, каменном угле и отложениях кристаллической соли. В Антарктике на глубине 312 см обнаружены микроорганизмы. Возраст этих горизонтов льда достигает 10-13 тыс. лет. В многолетних осадочных породах, возраст которых датируется от  $10^4$  до  $10^6$  лет, выделены бактерии, размножающиеся на обычных питательных средах.

Жизнь на Земле в соответствии с условиями внешней среды дискретна, т.е. она существует в пяти принципиально разных формах проявления, поддерживающих ее непрерывность:

а) биоз, или активная жизнедеятельность, включающий питание, развитие, размножение, расселение в рамках экологической валентности видов;

б) гипобиоз – жизнедеятельность, в разной степени подавления недостаточно благоприятными экзогенными (абиотическими) факторами среды, складывающимися прежде всего у верхнего и нижнего порогов витальной зоны;

в) криптобиоз – состояние физиологического покоя, в основе которого лежат экзогенные адаптивные механизмы, способствующие переживанию сезонной, суточной, зональной или другой периодичности абиотических факторов внешней среды, выходящих за рамки витальной зоны. Главной функцией криптобиоза как комплекса эколого-физиологических адаптаций служит обеспечение переживания периодов, подавляющих активную жизнедеятельность организмов;

г) ангидробиоз – способность организма к глубокой дегидратации, без нарушения жизненных структур с сохранением способности (неоднократно) восстановления активной жизнедеятельности при оводнении;

д) анабиоз – жизнь, объективно остановленная глубоким охлаждением (криоанабиоз), обезвоживанием (ангидроанабиоз) или их комбинациями, т.е. физическими факторами.

### *Температура*

Жизнь организмов определяется температурой больше, чем каким-либо фактором внешней среды, в связи с тем, что все организмы построены из химических компонентов и все процессы жизни происходят на основе химических реакций, подчиненных законам термодинамики. Температура действует не только на скорость химических реакций, но также является причиной структурной перестройки протеинов, фазовых перемещений жиров, изменения структуры воды. Температурная амплитуда биохимической активности относительно мала в связи со специфическими свойствами биомолекул и температурным коэффициентом химических реакций.

Витальная температурная зона, в пределах которой осуществляется активная жизнедеятельность микроорганизмов, за некоторым исключением укладывается в рамки от 0° до 50-60° С. Нижняя граница активной жизнедеятельности микроорганизмов лимитируется, прежде всего, капельно-жидкой водой, постоянным потоком которой в клетке поддерживается трехмерность белковых молекул и других структурных носителей жизни и протекающие процессы ассимиляции и диссимиляции. Поэтому кристаллизация воды в омывающих жидкостях и клетках служит критическим порогом их жизни. Однако, если верхний порог витальной зоны, который определяется тепловой коагуляцией белков, довольно узок, то нижняя граница зоны жизнедеятельности более широка и «размыта», вследствие многих прямых и косвенных адаптаций к сохранению части воды в жидком состоянии, выработавшихся у организмов в процессе эволюции. Судя по многочисленным фактам выживания микроорганизмов после глубокого охлаж-

дения, холод не нарушает органических соединений, и при нагревании микробные тела возвращаются к жизни.

Состояние покоя, чередующееся с активной жизнедеятельностью, широко распространено в органическом мире. Переход в состояние физиологического покоя у разных микроорганизмов зачастую сопровождается образованием особых морфологических структур – эндоспор, благодаря чему, находясь в криптобиозе, они переносят неблагоприятные воздействия. Состояние покоя микроорганизмов имеет две главные функции : распространение в пространстве и сохранение во времени.

Установлено, что существует обратная зависимость между интенсивностью метаболизма и сопротивляемостью организмов неблагоприятным для активной жизнедеятельности абиотическим факторам внешней среды, таким, как низкая и высокая температура, действие облучения, химических веществ.

Устойчивость микроорганизмов к неблагоприятным сочетаниям абиотических факторов внешней среды, составляющим условия жизни, является функцией интенсивности его метаболизма. Поэтому с переходом в состояние криптобиоза микроорганизмы становятся значительно (иногда во много раз) более устойчивыми к неблагоприятным воздействиям внешней среды, чем во время их активной жизнедеятельности. Эта не видоспецифическая реакция, связанная с подавлением метаболизма, типична для всех организмов.

Выход их физиологического покоя (терминация криптобиоза) требует определенного времени и определенных условий среды. Исключительно высокая разнокачественность микробных популяций увеличивает лабильность и выносливость видов в целом и меняющимся условием обитания.

Для каждого фермента существует зона минимума, в которой активность фермента тормозится в разной степени низкой температурой, и реакции, им катализируемые, протекают с меньшей скоростью или останавливаются. Среди многообразия адаптаций к температурным условиям среды необходимо отметить пойкилотермию микроорганизмов. Температура микробных тел следует за температурой внешней среды и микроорганизмы вынуждены периодически впадать в состояние физиологического покоя, что сопровождается повышением устойчивости к неблагоприятным абиотическим факторам.

Все живые организмы по отношению к температуре ранее были разделены на гомойотермные – поддерживающие температуру своего тела на постоянном уровне и пойкилотермные – не имеющие такой способности и полностью зависящие от температуры окружающей среды. Теперь в основу такого деления положены источники поступления тепла в живой организм. Организмы, способные образовывать тепло внутри своего организма с помощью различных физиологических и биохимических механизмов, называют эндотермными (эндотермы), а организмы, температура тела которых полностью зависит от температуры окружающей среды, т.е. определяется внешними источниками тепла – эктотермными (эктотермы).

Многочисленные наблюдения позволяют утверждать, что при переходе от среды обитания с относительно высокой температурой к среде обитания с низкой температурой эктотермные организмы способны поддерживать свой метаболизм на необходимом для нормальной жизнедеятельности уровне, для чего в процессе эволюции у них сформировались специальные генетико-биохимические механизмы.

Поддержание постоянства метаболизма у эктотермных организмов при смене температуры обитания названо температурной компен-



сацией. Генетико-биохимическая адаптация эктотермных организмов к изменению температурных условий обитания достигается разными путями : регуляцией экспрессии генов, изменениями функциональной активности ферментов, заменой одних изоферментов другими, изменениями концентрации ферментов в клетках и тканях и подвижностью жидкокристаллического состояния мембран.

Как происходит компенсация температурных влияний у эктотермных организмов? Это осуществляется при помощи качественной или количественной стратегии, т.е. или путем качественного изменения каталитической эффективности самих ферментов, или путем изменений количественного содержания ферментов в клетках. Под каталитической эффективностью фермента понимают меру скорости, с которой одна молекула фермента может превратить субстрат в необходимый для метаболизма продукт.

Патогенные бактерии при выведении из теплокровного организма попадают в окружающую среду, где температура значительно ниже и перепад ее для бактерий может составлять до 30-35°C. С учетом узкого диапазона активности ферментов, становится понятным, что в этих изменяющихся условиях один фермент не способен функционировать. Экзотермные организмы могут синтезировать несколько форм ферментов, сходных по функции, но отличающихся молекулярной массой и приспособленностью к различным температурам. Синтез этих форм может кодироваться разными генными локусами и тогда они называются изоферментами (изозимами).

Изоферменты, которые способны работать при различных температурах сред обитания, называли «холодовыми» и «тепловыми» вариантами. Этих вариантов может быть от двух и более. Синтезируются они по принципу регуляции экспрессии генов. Различная температура

является индуктором депрессии и репрессии операторных локусов, поскольку известно, что репрессоры при различной температуре могут более или менее активно блокировать операторные локусы генов и ослабляют или усиливают их экспрессию. Возможен вариант конформационных изменений фермента, приводящих к переходу фермента в другую форму, адаптированную для работы в холодных условиях. Таким образом, температурная фенотипическая адаптация эктотермов может происходить или вследствие замены одних изоферментов другими, или в результате изменений устойчивости одного и того же фермента.

При изменении температурных условий обитания компенсация может осуществляться за счет изменения концентрации ферментов. Однако для бактерий наиболее целесообразным представляется адаптация к изменениям температуры на изоферментном уровне.

В бактериальной клетке температурозависимые изоферменты всегда находятся в небольших количествах, чтобы немедленно включиться в метаболизм при резких перепадах температуры. А затем под ее индуктивным влиянием синтезируется изофермент, который необходим.

На основании температурного диапазона роста все микроорганизмы разделены на три основные группы: психрофилы (холодолюбивые), мезофилы (средние) и термофилы (теплолюбивые). Деление бактерий на указанные группы довольно условно, так как температурные диапазоны их роста значительно перекрываются.

Возможен ли рост патогенных бактерий при низких температурах? Считалось, что патогенные микроорганизмы, будучи паразитами теплокровных животных и человека, температурный оптимум которых лежит в пределах 36-39°C, не могут размножаться при низких температурах и в связи с этим не способны обитать в окружающей

среде. Почти все патогенные бактерии относятся к мезофилам. Однако большое количество видов бактерий, способных вызывать болезни человека и животных, имеют широкий температурный диапазон роста (от 0 до 43-45°C). Например, *Yersinia pestis* может расти как при -2°C, так и при +40°C.

*Y.pseudotuberculosis* – от 0° до 40°C, *L.monocytogenes* – от 4 до 40°C, *Y.interocolita* - от 0,5 до 42°C, *Bac.anthraxis* способна к споруляции от 4 до 20 и 37°C и размножаться при 8°C. Возбудитель холеры размножается при 5°C, возбудитель туберкулеза – при 20-24°C.

Обнаружение патогенных бактерий (сальмонелл, шигелл, иерсиний, стафилококков, псевдомонад, клостридий, бацилл, листерий, клебсиелл, эшерихий, микобактерий) в почве, воде, иле, животных и растительных остатках позволяют проследить определенную закономерность: при понижении температуры ниже 20°C и при наличии достаточной влажности жизнеспособность перечисленных бактерий увеличивается многократно. Не образующие спор бактерии не способны длительно сохраняться при низкой температуре в окружающей среде без активного роста.

Таким образом, нет сомнений в том, что большое количество видов патогенных бактерий могут размножаться при биологически низкой температуре. Однако оптимум роста таких микроорганизмов, т.е. когда скорость размножения клеток наибольшая, сдвинут все же в сторону более высоких температур (22-30°C). Ученые, исследовавшие диапазон роста того или иного вида бактерий, отмечали, что если микробы и могут размножаться при низкой температуре, то темпы размножения, скорость их роста настолько малы, функции микроба настолько заторможены, что определенного значения такие температуры не могут иметь в накоплении бактерий в субстратах окружающей среды в таком количестве, чтобы вызвать болезни. Дело в том,

что исследования диапазонов роста бактерий, как правило, проводились на лабораторных штаммах и искусственных, богатых питательными веществами средах, без учета того, что для низкотемпературного роста необходимы иные субстраты, характерные для «холодового» метаболизма. Считали, что поскольку тот или иной микроорганизм способен вызывать инфекцию у теплокровных организмов, следовательно, и изучать характер его роста, физиологические и биологические свойства необходимо при соответствующей температуре. Поэтому вопросы низкотемпературной специфики роста патогенных бактерий и сопровождающие ее последствия для микробных клеток на любых уровнях – физиологическом, биохимическом, молекулярно-генетическом – надолго остались в стороне от исследований микробиологов.

При сравнительном изучении роста микробных популяций (*Y.pseudotuberculosis* и *Saccharomyces cerevisiae*) при температурах 8, 12, 20, 28 и 36°C выявлено, что относительно низкие температуры (12-28°C) приводят к увеличению во времени экспоненциальной фазы, разрастанию накопления биомассы в 20 раз больше, чем при 37°C. Рост при относительно низких температурах характеризуется более экономичным использованием субстрата, более полным окислением продуктов метаболизма. Рост при низких температурах у всех исследованных видов (*L.monocytogenes*, *S.typhimurium*, *Ps. aeruginosa*, *St. aureus*) характеризуется многомесячной продолжительностью стационарной фазы. Концентрация живых колониеобразующих клеток в стационарной фазе роста при низкой температуре на 1-2 порядка выше, чем при культивировании в условиях 37°C.

За счет чего может происходить столь длительный рост бактерий с высокой концентрацией живых клеток при низкой температуре? Можно предположить, что имеется несколько причин. Стационарная

фаза роста всех видов бактерий характеризуется на всем своем протяжении спадами и подъемами численности клеток. По всей вероятности, остановка роста бактерий происходит при смене питательных субстратов и физико-химических параметров среды, а изменение популяционного состава штаммов и их физиологическое состояние выравнивают рост бактерий. В периоды такой остановки роста, например, у *Ps.aeruginosa*, синтезировался и выбрасывался в культуральную среду экзотоксин А.

При низкой температуре, как правило, снижаются питательные потребности бактерий, расширяется круг потребляемых субстратов, бактерии не нуждаются в добавочных факторах роста. Все эти особенности низкотемпературного метаболизма микроорганизмов, по видимому, позволяют им так длительно размножаться в окружающей среде при низкой температуре. В определенных пределах температур клетки способны компенсировать недостаток тепловой энергии, необходимой для конструктивного обмена, за счет усиленного синтеза ферментов в системах, вырабатывающих энергию.

Не существует фундаментальных различий в низкотемпературном росте между столь непохожими микроорганизмами, относящимися к различным видам, родам и даже семействам. Небольшие отличия имеются лишь в длительности лаг-фазы и стационарной фазы роста при температуре 8°C или фазы отмирания бактерий при 37°C. Однако, несмотря на растянутую лаг-фазу и кажущуюся задержку роста при низкой температуре, все изученные виды микробов, независимо от штаммовой принадлежности, в конечном счете, дают более высокую концентрацию жизнеспособных клеток. Эта высокая концентрация живых микроорганизмов в замкнутой среде остается длительное время.

Выявлена еще одна обобщающая закономерность: достаточно 5-10 пассажей бактерий при низких температурах, чтобы лаг-фаза сократилась до 1-2 час и началось более ускоренное размножение микробных клеток, причем, чем ниже температура культивирования (2-4°C), тем быстрее клетки адаптируются к этому фактору.

Таким образом, вопреки сложившимся традиционным представлениям об ингибирующем влиянии низких температур на рост бактерий низкие температуры не сказываются отрицательно на росте многих видов микроорганизмов, относящихся к факультативным паразитам, имеющим генетически детерминированную обусловленность «холодового» метаболизма. Необходимо отметить, что способность к росту и его интенсивность при низкой температуре в большой степени зависит от физико-химических параметров среды, в которой происходит развитие микробных популяций.

Например, *St. aureus* интенсивно и длительно может расти на минеральной среде Класовского и с небольшим содержанием мясо-пептонного бульона (4:1) и глюкозы (0,3-0,5%) при pH 7,0-7,2. Изменение pH в кислую или щелочную сторону значительно снижает концентрацию бактерий в 1 мл при одних и тех же исходной дозе и времени инкубации. На бульоне Мартена, экстрактах почвы, даже с большим содержанием гумуса (7-9%), в иле, капустном соке через несколько пассажей при температуре 6, 8, 10, 12°C рост стафилококка прекращается. Достаточно интенсивно и долго продолжается рост *St. aureus* на мясопептонном бульоне и обезжиренном молоке (pH 6,8-7,2) при температуре 8, 10, 12°C.

Г.П.Сомов, В.Ю.Литвин (1988). обобщая фактический материал по экологии патогенных микроорганизмов в сапрофитической фазе существования, выявили общую закономерность — активное размножение и длительное обитание бактерий в почве возможно только при

ее достаточно высокой увлажненности, особенно при биологически низкой температуре. Из приведенных данных нетрудно заметить выраженную приуроченность различных возбудителей инфекционных болезней к пойменным биотопам с повышенной увлажненностью почвы, причем температура ниже 20°C способствует длительному существованию в них многих видов патогенных бактерий. Низкая температура и влажность настолько тесно взаимосвязанные факторы среды, что лишь условно можно рассматривать их изолированное воздействие на рост бактерий. При обитании во внешней среде при низких температурах патогенные бактерии близки по своей физиологической специфике к факультативным и даже облигатным психофилам, которые могут активно существовать при низких температурах только в условиях высокой влажности (Лях, 1976).

Нет сомнений, что в окружающей среде может сложиться такая «нужная» для того или иного возбудителя инфекции сочетанность субстрата и низкой температуры, которая повлечет за собой массовое накопление бактерий. Это нельзя не учитывать при эпизоотической оценке ситуации при той или иной инфекции. Безусловно, круг патогенных бактерий, способных интенсивно размножаться и расти при низкой температуре, вероятно, будет значительно расширен, если целенаправленно исследовать температурные диапазоны их роста и, главное, подобрать необходимые условия среды, чтобы низкотемпературный рост мог успешно осуществляться. Низкая температура оказывает существенное влияние на морфологию бактериальных клеток, выраженность поверхностных и экстракорпоральных структур, молекулярную организацию основных компонентов наружной мембраны патогенных микроорганизмов. Эти перестройки приводят к изменению свойств бактерий, связанных с патогенностью, таких как подвижность, хемотаксис, адгезивность, клеточная и тканевая инвазив-

ность, устойчивость к бактерицидному действию сыворотки крови и фагоцитоз. Установлено, что именно низкая температура является «сигналом» для фенотипической реверсии антигенной полноценности и вирулентности микроба. Для проявления основных биологических свойств *Y.pseudotuberculosis*, вне теплокровного организма, необходимы низкая температура и достаточная влажность.

Реверсию R-формы в S-форму под влиянием низких температур (2-8°C) наблюдали и у *Y.interocolitica*. Можно предположить, что такое явление свойственно не только этим двум видам бактерий. Стрессовая ситуация, вызванная резкой сменой таких важных факторов, как температура и среда, в абиотических и биотических условиях – одна из причин формирования динамических кластеров клеток с различными биологическими свойствами.

Роль низких температур в популяционной изменчивости бактерий двойная. С одной стороны, она, наряду с питательным субстратом, является направляющим и стабилизирующим фактором отбора и может при определенных условиях способствовать формированию вирулентных клонов в окружающей среде. С другой стороны, при переходе из внешней среды с ее низкой температурой в макроорганизм и наоборот, т.е. когда происходит резкая смена температуры и среды обитания (сапрофитическая и паразитическая), создается стрессовая ситуация, усиливающая гетерогенность популяции, вследствие чего увеличивается потенциальная возможность освоения новой экологической ниши.

Для факультативных паразитов, способных обитать не только в организме теплокровных, но и в окружающей среде, низкая температура столь же естественна, как и температура 37-39°C.

Как же влияет низкая температура (0-14°C) на ферментные системы факультативных паразитов? Судя по литературным данным, це-



ленаправленных и системных исследований по этому вопросу до последнего времени не проводилось. Это можно объяснить двумя причинами: во-первых, долгие годы роль внешней среды с ее низкими температурами недооценивалась в отношении возможности размножения, накопления в ней патогенных для человека и животных бактерий; во-вторых, при изучении ферментной специфики тех или иных видов бактерий и определении активности их ферментов все ферментативные реакции изучались традиционно при температуре 37°C, как наиболее адекватной условиям развития их в макроорганизме.

Имеются работы, отражающие сравнительное определение активности каталазы, уреазы, ферментов, участвующих в утилизации аминокислот и углеводов, нейраминидазы, псевдотуберкулезного и чумного микробов при выращивании их в условиях температуры 22-28 и 37°C. Несмотря на то, что разница в температуре при этих исследованиях не столь значительна, авторы констатировали, что снижение температуры культивирования приводило к повышению активности перечисленных ферментов у псевдотуберкулезного микроба.

Снижение температуры часто является причиной возникновения у бактерий способности к прототрофному питанию. В условиях относительно низких температур *Y. pestis*, например, приобретает способность утилизировать неорганические источники азота, серы, углерода. В таких условиях проявляются сапрофитические свойства чумного микроба, позволяющие ему длительно сохраняться в окружающей среде. Об определяющей роли температурного фактора в изменении метаболизма чумного микроба свидетельствуют многие работы.

*B. anthracis* при перенесении штаммов, культивируемых на питательных лабораторных средах при температуре 37°C, непосредственно в бурую лесную почву, где они росли при температуре 10-12°C,

они изменяли свои биохимические свойства. «Природный» субстрат и низкая температура индуцировали у *B.anthraxis* синтез протеаз и лецитиназы, которые не свойственны микробу при высокой температуре. В то же время в условиях полевого опыта наблюдали ингибирование активности ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот – малатдегидрогеназы, сукциндегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы. Активность ферментов быстро восстанавливалась при 37°C на лабораторных питательных средах. Отсутствие активности этих ферментов у сибиреязвенного микроба говорят о прекращении функционирования у него в условиях почвы и низких температур метаболического пути, проходящего через цикл трикарбоновых кислот, и появления альтернативных путей клеточного обмена.

В последние годы появился цикл работ, освещающих влияние низких температур (2-14° С) на ферментативную активность ряда бактерий – факультативных паразитов, причем тех ферментов, которые являются прямыми или косвенными факторами их патогенности. Активность уреазы псевдотуберкулезного микроба даже повышается со снижением температуры.

Самой высокой уреазной активностью характеризуются штаммы, выделенные из внешней среды (почвы, овощей, хранящихся в овощехранилищах), выращенные при температуре не выше 10°C. Температура 37°C в 10-15 раз снижает активность фермента.

Высокую уреазную активность указанных видов бактерий при биологически низкой температуре, по-видимому, можно объяснить возрастанием энергетической потребности бактерий. При этом усиливаются процессы, направленные на получение необходимой энергии, в частности путем гидролиза мочевины, которой много в окружающей среде, так как известно, что при реакции, катализируемой уреазой, из

1г мочевины освобождается значительное количество энергии (239 калорий).

В настоящее время накоплен большой фактический материал, характеризующий каталазную активность различных видов бактерий. Однако функция этого фермента в живом организме окончательно не выявлена. Одни авторы считают, что главная роль каталазы состоит в защите клетки от токсического действия образующейся в организме перекиси водорода. Другие полагают, что основная функция каталазы – участие ее в сопряженном окислении биологических субстратов. Кроме того, каталаза может играть косвенную роль в процессах сопряженного окислительного фосфолирования.

Полифункциональность этого фермента играет важную роль при переходе к низкотемпературному метаболизму. Уровень каталазной активности бактерий рассматривается как признак их психрофилии – генетически детерминированной адаптации, направленной на сохранение активной жизнедеятельности в условиях минимального обеспечения тепловой энергией. У облигатных психофилов, как правило, очень высока активность фермента, а у факультативных каталазная активность при 2°C в 10-20 раз выше, чем при 30°C. Обосновывая причину такой высокой активности фермента при низких температурах, исследователи указывают, что растворимость кислорода при низких температурах возрастает, его доступность способствует выработке перекисей, для детоксикации которых требуются высокие концентрации и активность каталазы.

Изучение активности каталазы интактных микробных клеток *Y.pseudotuberculosis*, выращенных при 10 и 37°C на различных питательных средах, позволило установить, что низкая температура в 7-8 раз усиливает активность фермента.

Обнаружена связь активности каталазы с вирулентностью микобактерий туберкулеза. Каталаза и супероксиддисмутаза *St. aureus* играют непосредственную роль в подавлении фагоцитоза при стафилококковой инфекции.

Определение активности каталазы интактных микробных клеток *Y. enterocolitica*, *L. monocitogenes*, *St. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. typhimurium*, выращенных при 10 и 37°C позволило установить, что низкая температура в 2-8 раз усиливает активность фермента – в зависимости от вида бактерий.

Следовательно, усиление каталазной активности при низкой температуре является общей закономерностью и свойственно всем перечисленным видам бактерий. Существующее представление о бактериальной каталазе как конституционном ферменте, выполняющем лишь функцию защиты от токсического действия перекисных соединений, на наш взгляд, является неверным. Этот фермент индуцибельный, и одним из индукторов, усиливающих его активность, является биологически низкая температура.

Если признать факт, что каталаза бактерий принимает участие в снижении переваривающей активности фагоцитов, то возможно высокий уровень каталазной активности, приобретенный микроорганизмами под действием биологически низкой температуры, может способствовать выживанию бактерий в клетках на ранних этапах развития инфекции.

В настоящее время общепринято, что коагуляция плазмы – наиболее важный критерий отличия патогенных стафилококков от сапрофитных. Доказано, что стафилококковая плазмокоагуляция играет большую роль в патогенезе стафилококковых заболеваний.

Анализ «холодовых» и «тепловых» вариантов культур по тесту коагуляции плазмы показал, что из 40 культур, выращенных при 10°C

на МПБ. 34 коагулировали плазму в первые 30-60 мин. в то время как их «тепловые» варианты, выращенные при 37°C, - лишь за 4-6 ч. Четыре штамма были одинаковы по времени образования сгустка, и только два отставали по плазмокоагулирующей активности. Следовательно, низкая температура может усиливать фенотипическую выраженность этого свойства у *St. aureus*.

Высокая РНКазная активность *St. aureus* при 38°C коррелирует с энтеротоксигенностью культур и является косвенным показателем возможности синтеза этого токсина в определенных условиях.

Определением РНКазной активности *St. aureus*, выделенных из различных источников: от бактерионосителей, из внешней среды и у эталонных штаммов, при культивировании их при 8, 10 и 37°C, было установлено, что низкая температура, как правило, усиливает РНКажную активность культур, особенно у штаммов, выделенных из молочных продуктов (молока, сметаны), хранящихся в холодильных камерах при 5°C. Ряд ферментов бактерий имеют широкий температурный диапазон активности и могут проявлять ее как при биологически низкой, так и при биологически высокой температуре. Вопреки имеющимся традиционным представлениям, низкая температура не только не ингибирует синтез и активность изученных ферментов, но и усиливает их, особенно в сочетании с определенными питательными субстратами.

Ферменты факультативных паразитов имеют широкий температурный диапазон активности и могут активно «работать» как при температуре 37-40°C, так и при относительно низких. На моделях уреазы, нейраминидазы и гиалуронидазы *Y. pseudotuberculosis* установлено, что один и тот же фермент при определенной среде и температуре проявляет оптимум активности, как при высокой, так и при низкой температуре.

Какие механизмы лежат в основе температурной адаптации у бактерий, относящихся к факультативным паразитам? Ведь микроорганизмы, метаболизм которых целиком и полностью зависит от условий, в которых они обитают, не могли не выработать в процессе эволюции стратегию генетико-биохимической адаптации к различным температурным режимам и средам; иначе они погибли бы как виды.

Факультативные психрофилы и мезофилы с широким температурным диапазоном роста, тем более способные вызывать болезни у человека и животных, оказались практически не изученными с позиции “качественной” стратегии температурной адаптации.

В литературе встречается немного работ, косвенно свидетельствующих о возможном синтезе нескольких вариантов одного и того же фермента сапрофитными микроорганизмами в условиях роста их при разных температурах.

В литературе не освещены возможные механизмы температурной регуляции липидного обмена у бактерий, способных вызвать болезнь у животных и человека. Есть лишь работы констатирующие снижение насыщенности жирных кислот у бактерий, например, у *E.coli* при их росте в условиях низких температур. На моделях иерсиний (*Y.enterocolitica*, *Y.pseudotuberculosis*, *Y.pestis*) исследован состав их жирных кислот в зависимости от температуры культивирования бактерий. При снижении температуры роста у всех штаммов иерсиний наблюдалось увеличение количества ненасыщенных жирных кислот и снижение насыщенных и циклопропановых.

Следовательно, у патогенных бактерий, как и у сапрофитных, имеется обычная адаптативная реакция жирных кислот на понижение температуры роста.

Безусловно, повышение степени ненасыщенности жирных кислот мембранных липидов представляет собой универсальный, компенсаторный механизм, обеспечивающий поддержание физического состояния мембран (например, проницаемости), необходимого для нормального функционирования любых бактериальных клеток, способных расти при пониженных температурах.

*Анализ возможных механизмов температурной адаптации*

Вопрос о механизмах фенотипической адаптации бактерий – факультативных паразитов к изменениям температуры представляет большой интерес. Пути приспособления микроорганизмов к низким температурам и резким температурным перепадам многообразны. Предполагают, что в основе температурной модификации ферментов лежат изменения их конформационной подвижности. Вполне вероятно, что факультативные паразиты могут содержать в своих клетках разные термолабильные ферменты, которые активны в разных температурных диапазонах. Одной конформационной гибкости ферментных белков для жизни в столь широком температурном диапазоне (от 0 до 43°C), в котором приходится осуществлять свой метаболизм многим факультативным паразитам, по всей вероятности, недостаточно. Биологически низкая температура для большого круга видов бактерий является «сигналом» для дополнительного синтеза высокоактивных «холодовых» изоферментов, с помощью которых микроорганизмы усиливают ферментативную активность при росте в условиях недостаточности тепловой энергии. Низкая температура, по-видимому, включает в работу сильные регуляторные локусы ДНК, что приводит к усиленной экспрессии генома. Причем этот механизм обеспечивает генерализованный ответ всей популяции при резкой смене температуры.

Второй, принципиально отличный механизм — клонировый. В этом случае, при смене температуры в сторону низкой, выживает только наиболее адекватная к данным условиям часть гетерогенной популяции. Низкая температура здесь выступает как селективный фактор отбора клонов, способных сохранить вид бактерий в сложившейся экстремальной ситуации. У таких клонов преимущество для выживания может быть связано с состоянием мобильных плазмид, которые, как теперь известно, играют большую роль в адапционных процессах.

Несомненную роль в регуляции перестройки метаболизма при температурных стрессах должны играть мобильные генетические элементы (МГЭ), которые по современным данным могут быть переносчиками и проводниками сигналов из внешней среды. В МГЭ могут находиться различные типы регуляторных сайтов, которые контролируют работу близлежащих генов, значительно изменяя интенсивность молекулярно-генетических процессов (например, транскрипции) в соседних локусах в экстремальных условиях внешней среды.

Адаптивные изменения липидных систем у факультативных паразитов при смене температуры их обитания аналогичны таковым у сапрофитных бактерий и у любых эктотермных организмов. Повышение степени ненасыщенности жирных кислот в липидах, обеспечивающих достаточную гибкость фосфолипидов мембраны при низкотемпературном росте бактерий — универсальный, компенсаторный механизм. Разнообразные регуляторные механизмы, видоизменяющиеся гидрофобные и гидрофильные части липидных молекул в мембранах, ждут своего изучения.

Таким образом, в процессе эволюции для выживания многих видов бактерий — факультативных паразитов выработались разнообразные механизмы температурной адаптации. Хотя механизмы эти



разные, конечный результат их действия один и тот же: такие микроорганизмы могут спешно занимать две экологические ниши – внешнюю среду с ее возможными низкими температурами и внутреннюю среду теплокровного организма с ее относительно высокой температурой.

*Патогенетическое значение психрофильности патогенных бактерий*

Рост заболеваемости инфекционными болезнями, возбудители которых обладают паразитическими и сапрофитическими свойствами, потребовал изучения широкого круга вопросов, и, прежде всего определения влияния условий окружающей среды на свойства микроорганизмов, связанные с патогенностью. Заражение теплокровного организма в настоящее время можно рассматривать с новых позиций – как смену факультативным паразитом среды обитания и переход от сапрофитизма к паразитизму (Сомов, 1978, Сомов, Литвин, 1988).

При переходе от сапрофитического существования к паразитическому и наоборот бактерии подвергаются воздействию целого комплекса резко изменившихся условий среды, адаптация к которым возможна лишь при наличии адекватного ответа со стороны микроорганизмов, т.е. физиологической перестройки как на уровне одной клетки, так и на уровне популяции, что отражается на многих свойствах микроорганизмов, в частности на вирулентности.

Способность вызывать инфекционный процесс формировалась у бактерий в направлении приобретения функций, позволяющим им проникать в организм хозяина (инвазивная функция), противостоять его защитным силам (антифагоцитарная функция), а также токсическая функция.

Многие из факультативных паразитов являются инвазивными патогенами, т.е. способны проникать через слизистый барьер макроорганизма во внутреннюю среду. Следовательно, можно предпола-

гать, что внеорганизменная популяция таких микроорганизмов должна обладать высоким инвазивным потенциалом. Скорость реализации инвазивности популяций микробов, по-видимому, играет решающую роль при взаимодействии паразита и хозяина, определяя количество бактерий, проникших во внутреннюю среду организма. Поэтому исход инфекции во многом может зависеть от этой первой стадии инфекционного процесса.

При экспериментальных исследованиях инфекционного процесса после естественного введения бактерий почти не рассматривались самые ранние этапы, следующие за инокуляцией возбудителя (в течение первых 10-15 минут). Однако именно в этот период времени реализуются свойства, которыми обладает сапрофитическая популяция. Попав же в теплокровный организм, бактерии подвергаются селективному давлению факторов макроорганизма, в частности повышенной температуры (36-37°C и более), адаптация к которым осуществляется уже в этот начальный период болезни.

В последующем микроорганизмы проникают по лимфатическим сосудам в регионарные лимфоузлы брызжейки, что обеспечивает формирование лимфангоита и регионального лимфаденита. Только после накопления микробов в мезентериальных лимфоузлах, вследствие развития патологического процесса, бактерии прорывают лимфатический барьер и проникают в кровь. Наступает фаза бактериемии, которая сопровождается появлением симптомов болезни.

Особый интерес представляют данные о том, что бактерии псевдотуберкулеза, выращенные при низкой температуре, после интенсивного перорального заражения уже через 10 мин обнаруживались не только в содержимом желудочно-кишечного тракта, но и в крови и органах животных — в тканях слюнных желез, пищевода, тощей и толстой кишок, печени, бронхиальных лимфоузлов.

Возможность быстрого (через 10 мин) после проникновения иерсиний, выращенных при низкой температуре, через эпителий желудочно-кишечного тракта во внутреннюю среду макроорганизма подтвердили также результаты исследования инфекционного процесса у мышей после длительного перорального заражения бактериями псевдотуберкулеза.

В первые минуты после скармливания микробы «холодовой» культуры выделены из ткани печени и селезенки у 100 % мышей. Иным было «поведение» микроорганизмов, выращенных при температуре 36-37°C. Возбудитель обнаружен лишь у 20 % животных и только в селезенке. Отмечены значительные различия между двумя группами мышей и по средним количествам иерсиний в органах. Так, в селезенке мышей, которым скармливали бактерии, культивированные при низкой температуре, в первые 10 минут было обнаружено более 100 кл, а после инфицирования культурами, выращенными при температуре 36-37°C, возбудитель из ткани селезенки не выделен.

Следовательно, при низкой температуре бактерии псевдотуберкулеза обладают свойствами, позволяющими им быстро колонизировать верхние отделы тонкой кишки и проникать через кровь в различные органы и ткани. Установлена возможность проникновения бактерий псевдотуберкулеза, выращенных при низкой температуре, через слизистую полости рта во внутреннюю среду макроорганизма.

Иерсинии после внесения в конъюнктивальный мешок уже через 15 минут (время первого исследования) проникали в кровь и органы животных. У морских свинок и кроликов развивались генерализованная инфекция с тяжелым клиническим течением, что подтверждено выделением возбудителя из различных органов и тканей, а также нарастанием титров антител в сыворотке крови. Животные теряли в массе, температура тела у них повышалась до 39°C. При вскрытии жи-

вотных в печени и селезенке обнаружены некротические узелки. В оболочках глаз развивался тяжелый процесс в виде гнойного конъюнктивита или кератоконъюнктивита. В результате культивирования при температуре 36-37°C у микроорганизмов снижалась способность вызывать тяжелый инфекционный процесс у животных при конъюнктивальном заражении.

Таким образом, на модели *Y.pseudotuberculosis*, одного из возбудителей сапрозоонозов показано, что при пониженной температуре бактерии обладают высоким потенциалом клеточной и тканевой инвазивности и способны в течение нескольких минут проникать с поверхности эпителия в кровь и органы животных, сразу обуславливая генерализацию инфекционного процесса. При температуре 36-37°C вне теплокровного организма эта способность у иерсиний резко снижена. Обнаруженное у бактерий псевдотуберкулеза свойство проникать через эпителий различных открытых полостей тела разных видов животных в значительной мере свидетельствует об отсутствии строгой специфичности механизмов и путей проникновения иерсиний в теплокровный организм. Не исключено, что такой же способностью обладают и другие инвазивные возбудители сапронозов, однако только последующие исследования в этом направлении могут подтвердить или опровергнуть данное предположение.

По имеющимся к настоящему времени данными, можно сделать заключение, что температура оказывает регулирующее влияние на ряд свойств психрофильных возбудителей сапронозов. Основными свойствами бактерий, детерминируемыми хромосомным генетическим аппаратом, которые усиливаются при низкой температуре и реализуются на этапе инициации инфекции, являются подвижность, хемотаксис, высокий адгезивный потенциал, клеточная и тканевая инва-

живность. При относительно высокой температуре обитания вне теплокровного организма эти свойства бактерий ослабляются.

*Температурозависимость токсиногенеза бактерий*

— Важную роль в развитии инфекционного процесса у человека и животных играют токсины возбудителей. Высказывается мнение, что разнообразие клинических форм конкретного инфекционного заболевания, вызываемого патогенными штаммами одного вида бактерий, может быть связано с их способностью продуцировать различные типы токсинов.

Для изучения токсинообразования чаще всего исследователи культивируют микроорганизмы при температуре, характерной для теплокровного организма (36-37°C). Однако известно, что некоторые бактерии могут продуцировать токсины и при более низкой температуре. Например, различные представители рода *Salmonella* способны продуцировать энтеротоксины в аэробных условиях при 22, 28, 37 и 42°C. Вызывающие пищевые отравления *Cl. perfringens* продуцируют энтеротоксины при температуре 25 и 40°C, *Cl. botulinum* типа F продуцируют токсин при температуре 28°C, *V. cholerae* non 01, выделенные из воды, секретируют холероподобный энтеротоксин при 30°C. Выработку “мышинного” токсина *Y. pestis* наблюдали после выращивания микроорганизмов при комнатной температуре. Весьма ограничены сведения о продукции токсинов бактериями при более низкой температуре среды. Это особенно важно в решении вопросов экологии патогенных микроорганизмов, способных к обитанию в окружающей среде. При низкой температуре (4 °C), в отличие от температуры 37 °C, у возбудителя листериоза наблюдали активизацию цитотоксического компонента гемолизина.

Многие штаммы *Y. enterocolitica* продуцируют термостабильный энтеротоксин при температуре 4 и 20-26 °C. Поскольку при тем-

пературе 37°C *Y. enterocolitica* не продуцирует термостабильный энтеротоксин, то возникло сомнение в его роли в патогенезе болезни. Вместе с тем энтероксигенные штаммы иерсиний, контаминируя пищевые продукты, могут размножаться в них при пониженной температуре и секретировать энтеротоксин в среду, обуславливая после употребления такой пищи интоксикацию.

Способность иерсиний продуцировать токсины не только при температуре 36-37 °C, поддерживающейся в теплокровном организме, но и при низкой температуре ставит естественный вопрос о биологической целесообразности этого явления, поскольку токсины патогенных бактерий чаще всего обуславливают развитие специфического симптомокомплекса при инфекционной патологии.

Бактерии псевдотуберкулеза обладают сапрофитическими свойствами и являются факультативными психрофилами, поэтому у них, по всей вероятности, при обитании в окружающей среде (почве, воде) при пониженной температуре в процессе эволюции сформировалась способность продуцировать биологически активные вещества, необходимые для существования в этих условиях. Возможно, что одни из этих биомолекул – токсины.

Не исключено, что токсины являются регуляторами, которые в определенных условиях вызывают развитие повреждающих процессов у конкурирующих видов, в то время как для самих бактерий они необходимы для выполнения иной функции. Более всего изучены механизмы функционирования бактериальных токсинов в условиях теплокровного организма, и здесь получены данные, подтверждающие регулирующую роль токсических молекул.

Механизм действия бактериальных токсинов на эукариотические клетки сходен с действием на клетку протеиновых и гликопротеиновых гормонов, причем сходство основывается на родстве их мо-

лекулярной структуры. В отдельных субъединицах некоторых гормонов и токсинов найдены гомологичные аминокислотные последовательности, которые, как предполагают, и обуславливают функциональное сходство этих белков (Езепчук, 1977). Это указывает на то, что клетки животных, по-видимому, не располагают какими-либо специальными рецепторами для бактериальных токсинов, а воздействие токсинов в том и заключается, что при взаимодействии с поражаемой клеткой-мишенью они используют рецепторные структуры, предназначенные не для них, а для нормального взаимодействия с клеткой физиологических и биологически активных молекул организма. Не исключено, что реализация таких возможностей может иметь место при обитании бактерий, как в теплокровном организме, так и в окружающей среде при пониженной температуре.

В последние годы высказывается предположение, что возбудители сапронозов при переходе от сапрофитического существования к паразитическому оказываются способными использовать организм как среду обитания по причине своих «экологических возможностей и физиологической универсальности, а не благодаря глубокой специализации к паразитическому образу жизни» (Литвин, 1988). Однако только будущие исследования позволят подтвердить или опровергнуть эту гипотезу.

Итак, можно констатировать, что при смене температуры роста обнаруживается быстрая фенотипическая и медленная генотипическая изменчивость свойств популяции патогенных микроорганизмов, связанных с патогенностью бактерий.

В процессе заражения теплокровного организма, что, по сути, означает для возбудителя переход от сапрофитического к паразитическому существованию, микроорганизмы подвергаются воздействию целого комплекса изменяющихся факторов среды. Это требует от

микроба физиологической перестройки. Авторы предположили наличие у бактерий механизмов узнавания новой среды обитания, которые позволяли бы бактериальной популяции производить самонастройку на весь комплекс новых условий уже в то время, когда многие из новых факторов еще не начали действовать. Узнавание, очевидно, должно происходить по каким-то наиболее характерным и рано проявляющимся признакам. Вероятно, имеется сигнальный фактор, «оповещающий» бактериальную популяцию о необходимости перехода к новым условиям жизни.

Заражение людей и животных возбудителем псевдотуберкулеза происходит в основном после употребления инфицированных микроорганизмами продуктов, хранящихся в овощехранилищах или холодильниках при температуре 4-12°C. Следовательно, попадая из окружающей среды в организм, бактерии переживают резкое повышение температуры – до 25-30°C и даже больше. Именно температура может быть «сигналом», по которому популяция «узнает» о необходимости перестройки обмена на комплекс новых условий среды.

Не исключено, что именно повышенная температура (36-37°C) может быть сигналом, по которому бактерии «узнают» теплокровный организм. Под ее влиянием происходит термоадаптация микроорганизмов, изменение характера питательных потребностей, а также ряда свойств, связанных с патогенностью. В богатой питательными веществами среде иерсиниям нет необходимости синтезировать все аминокислоты, имеющиеся в достатке, из неорганических соединений, поэтому бактерии прекращают образовывать цистеин, треонин, метионин, фенилаланин, прекращение синтеза аминокислот происходит независимо от их концентрации в среде и вызывается одним лишь повышением температуры роста. Одновременно с этим при 37°C бактерии псевдотуберкулеза, с одной стороны, приобретают устойчивость к



бактерицидному действию нормальной сыворотки крови, формируют фимбрии, образуют гемагглютинины, а с другой – с течением времени утрачивают ряд свойств, связанных с инвазивностью. У бактерий начинают проявляться в фенотипе свойства, кодируемые плазмидой вирулентности. Ранняя и поздняя устойчивость к бактерицидным факторам сыворотки крови, «включение» плазмидных генов, длительное сохранение жизнеспособности в фагоцитах и в эпителиальных клетках, повреждение этих клеток увеличивают способность бактерий к выживанию в макроорганизме. Инвазивные свойства успевают реализоваться микробами в самый начальный период инфекции, а затем, по-видимому, потребность в них отпадает, и в популяции они не выявляются.

Пониженная температура также может быть сигналом, по которому бактерии «узнают» внешнюю среду. Она вызывает перестройку метаболизма и изменение питательных потребностей микроорганизмов. Так как внешняя среда (почва, вода) не обеспечивает бактерии в полной мере, например, аминокислотами, они начинают проявлять олигокарбофильные и олигонитрофильные свойства, приобретать полную аминокислотную независимость.

Под влиянием низкой температуры (6-8°C), как было показано, наблюдаются значительные изменения со стороны экстракорпоральных структур и компонентов наружной мембраны бактерий: уменьшаются размеры бактериальных клеток, формируются жгутики и не образуются фимбрии и гемагглютинины, усиливается степень агрегированности термозависимого порообразующего белка наружной мембраны, ассоциированного с пептидогликаном, формируются более длинные О-специфические полисахаридные боковые цепи ЛПС, изменяется характер полипептидного состава бактерий. Одновременно с

этим увеличивается степень ненасыщенности жирных кислот бактериальных клеток.

Бактерии утрачивают свойства, не нужные им для существования при пониженной температуре в окружающей среде, - устойчивость к бактерицидному действию нормальной сыворотки крови и признаки, детерминируемые плазмидой вирулентности. Не исключено, что при низкой температуре бактерии находятся в определенном состоянии, позволяющем при встрече с теплокровным организмом проникнуть в него. Для этого они поддерживают высокий инвазивный потенциал, необходимый им для продолжения жизни вида в организме, который значительно усиливается во внешней среде при низкой температуре, но реализуется в теплокровном организме. Однако роль его в стратегии популяции пока точно не ясна.

Не исключено, что свойства приобретаемые бактериями – возбудителями сапрозоонозов при низкой температуре, помогают им противостоять неблагоприятным условиям окружающей среды и активно перемещаются в более благоприятные эконихи, прикрепляться к субстратам среды, конкурировать с другими микроорганизмами и простейшими. Для этих целей они могут использовать разные средства, в частности подвижность, хемотаксис, токсины, адгезивность, способность быть устойчивыми к переваривающей активности ферментов фаголизосом почвенных или водных простейших.

Температура вызывает не только быструю фенотипическую изменчивость вирулентности бактерий, но и медленную генотипическую. При температуре 37°C бактериальная популяция постепенно утрачивает плазмиду вирулентности. При анализе медленной генотипической изменчивости вирулентности иерсиний можно предположить, что по причине определенных обстоятельств (например, преобладание иммунных особей в популяции животных) может сложиться

ситуация, когда циркуляция бактерий между окружающей средой и теплокровным организмом на длительный период времени прекращается или становится слабоинтенсивной и микробы будут длительный период времени находиться во внешней среде. Исходя из вышесказанной гипотезы о сигнальной роли температуры, при сезонном подъеме температуры у бактерий могут появиться ошибки «узнавания». В эти периоды у них будут включаться гены, функция которых им необходима в теплокровном организме, но не имеет смысла во внешней среде. Если в этот период микроорганизмы не встретятся с чувствительным животным, в организме которого, как нами показано, происходит селекция бактерий, несущих плазмиду вирулентности, то микробы будут стремиться избавиться от излишних энергетических затрат на обеспечение ненужных на данный момент функций. Скорее всего бактериальной популяции в такой ситуации выгоднее избавиться от плазмидных генов, поскольку вычленение участков из хромосомы может грозить повреждением соседних генов, необходимых микробам.

Следовательно, утрата плазмиды вирулентности у бактерий может представлять собой процесс избавления от временно ненужной генетической информации, в результате чего в популяции через несколько недель остается лишь небольшая часть клеток, содержащих плазмиду вирулентности.

Если в популяции животных начинают преобладать восприимчивые особи, то циркуляция микробов между окружающей средой и теплокровным организмом может интенсифицироваться. Это будет способствовать пополнению популяции микроорганизмов особями, несущими плазмиду вирулентности. По-видимому, такие же закономерности характерны не только для бактерий псевдотуберкулеза, но и для

других факультативных паразитов, многие из которых несут плазмиды вирулентности.

Таким образом, температура является одним из важнейших факторов среды, по которому бактерии псевдотуберкулеза, как, по видимому, и другие факультативные паразиты, производят самонастройку своих свойств, в том числе и патогенности, что позволяет им быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям среды обитания.

### *Эпизоотологическое значение психрофильности патогенных бактерий*

В отечественной эпизоотологии укоренилось представление о том, что источником возбудителей инфекций является только зараженный организм. Это представление Л.В.Громашевского было введено в ранг закона. Он утвердился на, казалось бы, незыблемом основании, что патогенные бактерии, являющиеся паразитами теплокровных животных и человека, у которых температура тела является относительно постоянной и колеблется в пределах 36-39°C, не могут размножаться в окружающей среде, где температура, особенно в умеренных и приполярных широтах Земли, более низкая и значительно колеблется. Это, несомненно, верно, но только при доведении до абсолюта утверждения, что все патогенные микроорганизмы способны размножаться только в организме теплокровных животных и человека, и неверно, если признать, что они способны размножаться в объектах окружающей среды. Иначе говоря, это верно для одних видов бактерий (облигатные паразиты человека и животных, способных действительно размножаться только в теплокровном организме) и неверно для обширной группы факультативных паразитов, которые могут размножаться как в организме теплокровных, так и в объектах окружающей среды.

Л.В.Громашевский в свое время просто не имел фактических материалов, которыми располагают теперь и которые позволяют по-новому рассматривать эти вопросы. В последние годы появились фактические материалы, вступившие в глубокое противоречие с положением о невозможности размножения патогенных бактерий в окружающей среде. Таким образом, источником возбудителей ряда инфекций могут являться и объекты окружающей среды, что было предвосхищено В.И.Терских в 50-х годах нашего столетия.

В последнее время концепция о сапронозах завоевывает все большее признание. Идет стремительное развитие этого направления. Полученные в последние годы материалы о способности ряда патогенных бактерий размножаться в окружающей среде привели к тому, что все вызываемые ими инфекционные болезни стали относить к сапронозам.

Пока еще имеется очень мало фактических материалов, чтобы четко отграничить возбудителей сапронозов как свободноживущих в окружающей среде видов, являющихся сочленами естественных биоценозов, не нуждающихся в теплокровном организме, от факультативных паразитов, для которых обитание в окружающей среде и организме теплокровных животных является обязательным.

Нам представляется, что группу инфекций, называемых факультативными паразитами, надо отделить от сапронозов и включить в группу сапрозоонозов. Под этим термином следует понимать группу инфекционных болезней, возбудители которых обладают двойственной природой, т.е. способных вести сапрофитический образ жизни при обитании в окружающей среде и паразитический при проникновении в теплокровный организм и снова реверсировать к сапрофитизму при выведении из теплокровного организма в окружающую среду. Это позволяет им их генетическая программа.

Если представление о сапрозоонозах верно отражает объективную действительность, то их возбудители должны обладать какими-то общими свойствами, которые и характеризуют эту группу инфекций. По нашему представлению ими являются: полиадаптивность --способность вести как сапрофитический, так и паразитический образ жизни; полигостальность – способность поражать огромное количество видов животных (млекопитающих, птиц, земноводных, рыб, членистоногих, простейших), что говорит об отсутствии у них специфических дибологических хозяев и о вовлечении их во всеобщий процесс циркуляции возбудителей в природе в связи с их убиквитарным распространением; высокая метаболическая пластичность, т.е. способность осуществлять свой обмен в таких различных условиях, как внутренняя среда теплокровного организма и объекты окружающей среды; психрофильность, т.е. способность сохранять необходимый для жизни уровень метаболизма при низкой температуре, сохранять и повышать при этом свою вирулентность.

В эпизоотологическом и эпидемиологическом плане сапрозоонозы характеризуются тем, что заражение животных и человека происходит прямо из окружающей среды, которая является резервуаром возбудителей, а не от теплокровного организма к теплокровному. Поэтому эпизоотологический процесс при сапрозоонозах представляется не цепочечным, как при антропонозах или зоонозах, а всеорообразным, когда из одного источника, относящегося к объектам окружающей среды, сразу заражается много особей. Для того чтобы произошло заражение, возбудитель должен накопиться на каком-либо питательном субстрате и сохранить или приобрести при этом необходимую вирулентность.

В клиническом аспекте сапрозоонозы характеризуются большим полиморфизмом клинически проявлений, значительной способностью

к генерализации инфекционного процесса и отсутствием выраженного тропизма к определенным органам и тканям.

С эволюционных позиций такую двойственную природу возбудителей сапрозоонозов предположительно можно объяснить следующим образом. Общепринято, что все патогенные бактерии произошли от сапрофитов, которые появились на Земле в палеозойскую эру, когда еще не было теплокровных животных. Встречаясь с первыми теплокровными животными, появившимися в мезозойскую эру, они в результате мутаций и отбора начали осваивать новую экологическую нишу, что и привело к развитию у них патогенных свойств и способности вызывать инфекционный процесс. При этом одни виды бактерий эволюционировали в этом направлении очень далеко и полностью ушли из внешней среды, превратясь в облигатных паразитов человека и животных. Другие же, приобретая способность обитать в теплокровном организме, не утратили своих первоначальных сапрофитических свойств, управление которыми сохранилось в их генетическом аппарате, что и определило их двойственную природу – способность к сапрофитическому и паразитическому существованию. Ярким доказательством их двойственной природы являются высокая метаболическая пластичность и большие термоадаптационные способности.

В метаболическом плане они микротрофы, т.е. способны переходить от гетеротрофного к прототрофному типу питания и в противоположном направлении. Причем при прототрофном питании они, естественно, не нуждаются в дополнительных факторах роста, которые в избытке имеются во внутренней среде теплокровного организма. Некоторые из них способны размножаться на синтетических питательных средах, содержащих в качестве единственного источника азота соли аммония, а в качестве углерода глюкозу или одну из органических кислот цикла Кребса.

В признании сапрозо-онозов (сапронозов) существенную роль сыграла теория психрофильности патогенных микроорганизмов.

Основные положения этой теории могут быть представлены в следующем виде. Бактерии, относящиеся к факультативным паразитам, способны размножаться при биологически низких температурах (0-12°C) на различных питательных субстратах с сохранением своей антигенной специфичности и биологических свойств.

Бактерии способны размножаться в жидких питательных средах при низкой температуре значительно более длительные сроки, чем при высокой температуре (37°C), давая при этом большой выход бактериальной массы при меньших затратах энергетического материала.

Бактерии способны сохранять необходимый метаболический уровень при низкой температуре, что обеспечивается возрастанием гетерогенности ферментов (синтезом «холодовых» изоферментов) с увеличением их функциональной активности.

Бактерии обладают способностью поддерживать вирулентность при низкой температуре на высоком уровне, что имеет явно эпизоотологическое и эпидемиологическое значение. Все указанные свойства, по-видимому, и формируют в окружающей среде так называемые эпизоотологические штаммы, которые и обладают способностью вызывать заболевания человека и животных.

История этого вопроса относится к началу второй половины XIX века. Макс Петтенкофер на большом фактическом материале убедительно доказывал, что для ряда возбудителей инфекционных болезней животных характерен период пребывания в окружающей среде, где происходит «усиление» его вирулентности. Кстати следует отметить, что эту гипотезу М.Петтенкофер развил до открытия возбудителей инфекций, что подчеркивает его удивительный дар предвидения.



С учетом теории псих-рофильности патогенных бактерий и их сапрофитической фазы в окружающей среде совершенно по-новому встает вопрос о стратегии противозпизоотических мероприятий. особенно при болезнях. вызванных факультативными паразитами. в том числе возбудителями сальмонеллезов, лептоспирозов, туляремии, туберкулеза и др. .И вновь необходимо вернуться к имени М.Петтенкофера. активнейшего пропагандиста гигиенического направления в эпидемиологии. Опыт ряда стран демонстрирует высокую эффективность гигиенических мероприятий в эпизоотологии. Надежды, возложенные на специфическую профилактику, в настоящее время не оправдываются.

Учитывая, что некоторые виды патогенных бактерий могут обитать в окружающей среде, целесообразно отдавать предпочтение гигиеническим мерам в комплексе с повышением уровня защиты организма за счет действия конституционных факторов защиты организма.

Нет сомнения, что ограничить распространение отдельных нозологических форм без специфической их профилактики невозможно.

## **Адаптивные реакции микроорганизмов**

### *Реакция на стрессовые воздействия*

Как следует из предшествующего изложения, существует множество физических и химических факторов, которые могут оказывать на бактериальную клетку неблагоприятное действие. В процессе эволюции бактерии, так же как и любые другие живые организмы, приспособились к существованию в условиях. не вполне оптимальных, а иногда и таящих опасность для жизни. Токсические вещества, неблагоприятная температура, pH, облучение в пределах, определяемых видовой или штаммовой чувствительностью организма, не препятствуют нормальному существованию бактерий. Резкие изменения

условий в неблагоприятную сторону приводят к отмиранию клеток. Однако при некоторых воздействиях, которые обычно обозначают как сублетальные, клетки не погибают сразу, но оказываются травмированными. Их дальнейшая судьба в значительной степени зависит от условий, в которые они окажутся. Травмирование клеток происходит под влиянием повышенной или пониженной температуры, под действием токсических веществ в не слишком высоких концентрациях, в результате голодания, при осмотическом шоке, облучениях. У травмированных клеток во многих случаях нарушаются барьерные функции мембран, наблюдается выход в среду некоторых метаболитов, нарушается синтез белка, возникают нарушения в структуре ДНК. Некоторые условия, вполне благоприятные для развития нормальных бактерий, могут быть губительными для травмированных клеток. Так, например, бактерии, подвергнутые сублетальному температурному шоку, осмотическому шоку и ряду других воздействий, гибнут на средах с повышенной концентрацией солей, совершенно не опасной для нормальных клеток, или на средах с поверхностно-активными соединениями, также в концентрациях, не влияющих на рост нормальных клеток. Эти факторы иногда определяют как селективирующие здоровые клетки от травмированных. В качестве таких факторов могут выступать рН, температура, даже определенные пищевые субстраты.

Травмированные клетки, помещенные в благоприятные условия, способны репарировать, т. е. исправлять повреждения различных структур. Наибольшее внимание исследователей в последнее время было привлечено к изучению механизмов восстановления повреждений ДНК. Что же касается репараций повреждений других структур клетки, то их механизмы еще практически совершенно не изучены. Известно, что для репарации функций мембран требуется

значительное время, и их восстановление связано с синтезом белка и РНК, а иногда необходим и синтез фосфолипидов. В различных случаях благоприятные для репарации условия могут в корне различаться. Например, иногда репарация идет лучше в богатых, а иногда в бедных средах. Это справедливо и для репарации поврежденных ДНК.

Известен ряд систем репарации повреждений ДНК. Эти системы специфичны не в отношении тех или иных воздействии, но в отношении определенных нарушений структуры ДНК, однако, поскольку определенные воздействия преимущественно вызывают характерные для них нарушения структуры, при воздействии разными излучениями, мутагенами и т. п. ведущее значение приобретают те или иные системы репарации.

Фотореактивация наблюдается при освещении клеток видимым или ближним УФ-светом и состоит в разрезании пиримидиновых димеров в ДНК. Последние возникают обычно при воздействии на клетки среднего или дальнего УФ, поэтому особое значение фотореактивация имеет именно при воздействии УФ. Процесс фотореактивации связан с действием фермента фотолиазы, являющейся флавопротеином. Фотолиаза связывается с пиримидиновыми димерами, активация фермент-субстратного комплекса светом длиной волны 300—600 нм приводит к мономеризации димеров. Корреляции между общей радиорезистентностью клетки и способностью к фотореактивации не наблюдается.

Наряду с описанной прямой имеет место непрямая фотореактивация с пиком в области 340 нм. Этот эффект не связан с расщеплением димеров. Снижение эффекта УФ-облучения в этом случае объясняется задержкой роста бактерий, в результате чего удлиняется период протекания репарационных процессов. Непрямая фотореактива-

ция, таким образом, не связана с работой каких-либо специальных репарационных систем.

Эксцизионная репарация состоит в удалении поврежденного участка ДНК одной цепи и восстановлении нормальной последовательности оснований по матрице оснований на комплементарной цепи. Вырезание повреждений осуществляется либо непосредственно эндонуклеазой, которая узнает нарушения, либо последовательным действием гликозилазы и анурин/апиримидиновой эндонуклеазы (АР-эндонуклеазы). У *E. coli* эта функция выполняется комплексом эндонуклеаз, кодируемых генами *uvr A*, *uvr B*, *uvr C*. Они вырезают олигонуклеотиды из 12 — 13 оснований. На следующей стадии репарации работает фермент хеликаза II (ген. *uvr D*), ДНК-полимераза (ген *pol A*) и лигаза (ген *lig*). *E. coli* обладает также рядом АР-эндонуклеаз.

Рекомбинационная репарация, т. е. репарация, включающая рекомбинацию, у *E. coli* представлена двумя типами. Во-первых, это репарация, при которой заполняется пробел в последовательности оснований во вновь синтезированной цепи на месте поврежденного участка. Этот процесс определяется по крайней мере четырьмя генами. Во-вторых, существует процесс связанного с репликацией восстановления двунитевых разрывов в ДНК, возникающих под действием УФ, ионизирующей радиации, митомицина, тоже определяемый активностью нескольких генов.

В репарации повреждений ДНК у *E. coli* принимает участие также фермент метилтрансфераза, удаляющая метильные группы от O<sup>6</sup>-метилгуанина и O<sup>4</sup>-метилтимина и фосфодиэфирных остатков в ДНК (ген *ada*, играющий роль также в адаптивном ответе).

Травмированные клетки однако не просто восстанавливают в меру своих возможностей причиненные им повреждения. Под влия-

нием сублетальных воздействий неблагоприятных факторов происходят перестройки в процессах обмена веществ клетки, имеющие очевидное адаптивное значение. Более того, оказывается, что воздействие неблагоприятных условий нередко вызывает ответную реакцию клетки, еще не приводя к каким-либо нарушениям ее структуры. Принято говорить, что клетки, подвергшиеся неблагоприятным воздействиям, находятся в состоянии стресса. В различных случаях это состояние может быть связано или не связано с нарушениями клеточных структур, т. е. клетки могут быть или не быть травмированы. Воздействия, которые приводят клетки в состояние стресса, определяют как стрессорные. Понятие стресса было сформулировано применительно к организмам, имеющим нервную систему, поэтому некоторые исследователи считают недопустимым применение этого термина к бактериям. Однако в современной микробиологической литературе термины «стресс» и «стрессор» используются очень широко.

Процессы, протекающие в клетках, находящихся в состоянии стресса, изучены преимущественно на модели кишечных бактерии, прежде всего *E. coli* и *Salmonella typhimurium*.

В зависимости от природы стрессора и характера причиненных повреждений реакция клетки может быть различной. К настоящему времени у кишечных бактерий выявлено пять регуляторных систем ответа на стрессовые воздействия: 1) «строгий контроль»; 2) SOS-ответ; 3) адаптивный ответ; 4) синтез белков теплового шока; 5) ответ на окислительный стресс. Во всех перечисленных случаях происходят глубокие перестройки метаболизма, связанные с замедлением или прекращением размножения и синтезом белков, необходимых для выживания. По крайней мере в некоторых случаях в процессах регуляции принимают участие специальные соединения, клеточные гор-

моны, получившие название алармонов (фр. *alarme*—тревога). Перечисленные системы находятся под контролем соответствующих генов и взаимосвязаны.

Система строгого контроля включается главным образом в ответ на исключение из среды необходимых клетке аминокислот, источника углерода, солевой шок, инактивацию аминоацилтРНК-синтетаз, падение температуры (по крайней мере у некоторых термофильных бактерии). В данном случае клетки необязательно должны быть травмированы.

Система строгого контроля регулируется продуктом гена *rel A* синтетазой алармонов: гуанозин-5-дифосфат-3-дифосфата (ppGpp) и гуанозин-5'-трифосфат-3'-дифосфата. У разных бактерий свойства этого фермента могут несколько различаться. Синтетаза I, характерная для кишечных бактерий и некоторых термофильных бактерий, активна только в комплексе с рибосомами, иРНК и специфически связанной с соответствующим кодоном тРНК. У бацилл обнаружена синтетаза II, для активности которой образование подобного комплекса не требуется.

Положительный контроль предполагает включение системы при накоплении продукта регуляторного гена. Повышение содержания алармонов в результате активности синтетазы приводит к ингибированию синтеза иРНК, тРНК, и некоторых рРНК, в результате снижается синтез фосфатидилэтаноламина, а соответственно и мембранных липидов, снижается синтез нуклеотидов. Снижение уровня метаболизма способствует выживанию клетки в условиях, не допускающих сбалансированный обмен.

Система SOS-ответа включается при разнообразных нарушениях в структуре ДНК или в системах ее репликации. Для развития SOS-ответа существенное значение имеет образование одонитевой

ДНК. Эта система работает, например, после УФ-облучения. воздействия различными химическими мутагенами. В состав SOS-системы входит ген *lex A*, продуктом которого является белок Lex A—репрессор ряда генов, и ген *rec A*, кодирующий полифункциональный белок Rec A. Белок Rec A, активированный сигналом-индуктором SOS-системы, приобретает свойства протеазы и инактивирует репрессорный белок Lex A. Природа сигнала, действующего на белок Rec A, пока не установлена. В результате разрушения белка *lex A* снимается репрессия по крайней мере с 17 генов.

Белок Rec A не только обладает активностью протеазы, но и катализирует ряд процессов, в том числе перенос нитей от одной молекулы ДНК к другой, т. е. участвует в рекомбинации. Возможно, он участвует и в процессах репарации ДНК. В протеазной и других активностях белка Rec A кофактором выступают полинуклеотидные последовательности, т. е. Однонитчатая ДНК, связываясь с ней, белок Rec A участвует в ренатурации ДНК.

Ген *lex A* авторегулируемый, т. е. репрессируется собственным продуктом, это обеспечивает постоянство концентрации белка Lex A в процессе размножения бактерий. 80% Lex A-белка разрушается за три минуты после УФ-облучения.

Гены, репрессируемые Lex A, имеют участки со сходными последовательностями оснований, хотя прочность связи с ними репрессора различна. У *E.coli* имеются конститутивные и индуцибельные системы репарации повреждений ДНК, в данном случае включается индуцибельная система. При SOS-ответе функционирует также пострепликативная система репарации, при которой повышена частота мутаций, ген *umu C*, также репрессируемый Lex A, определяет индуцированный мутагенез. Можно предполагать, что стимуляция мутагенеза в процессе SOS-ответа имеет приспособительное значе-

ние—могут появиться мутан- ты, более приспособленные к условиям, индуцировавшим SOS-ответ.

В процессе SOS-ответа можно выделить три фазы. Первая— характеризуется подавлением синтеза ДНК и ее частичной деградацией в ответ на образование белка Rec A. Во вторую фазу синтез ДНК протекает с нормальной скоростью, но вновь синтезируемая ДНК содержит пробелы, которые восстанавливаются в процессе пострепликативной или рекомбинационной репарации. Кроме того, в это же время погибают клетки, нарушения в ДНК которых слишком значительны. Их гибель связана с действием продукта гена *rec A* и является проявлением одной из функций SOS-системы. У мутантов с неработающей SOS-системой клетки с подобными нарушениями в ДНК могут еще некоторое время существовать и даже приступить к делению, однако в процессе размножения они неизбежно обречены на гибель. Очевидно, что запрограммированное уничтожение неполноценных клеток выгодно для существования популяции хотя бы потому, что такие клетки сразу исключаются из числа потребителей пищи. Этот пример служит свидетельством существования у прокариот совершенных и тонких регуляторных механизмов, обеспечивающих виду успех в борьбе за существование.

При переходе к третьей фазе SOS-ответа в клетках начинается нормальный синтез ДНК, завершаются процессы репарации ДНК. Клетки переходят к нормальному росту.

У *E. coli* через 30 мин после сублетального УФ-облучения синтез нРНК Rec A начинает снижаться; примерно через 60 мин клетка возвращается к исходному состоянию.

Наличие SOS-системы обнаружено у различных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, у *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*. У последней при SOS-ответе, кроме всего прочего, развивается ком-



петентное состояние клеток, т. е. они приобретают способность воспринимать экзогенную ДНК в процессе генетической трансформации.

Система адаптивного ответа клетки—индуцибельная антимутагенная система репарации. Облучение и мутагены в низких дозах вызывают снижение частоты мутаций при последующих воздействиях. Облучение в дозе 12,5—50 рад в состоянии проявить защитный эффект в отношении последующего массированного облучения в дозах порядка  $2 \cdot 10^3$  рад. Частота мутаций у *E. coli* возрастает эффективно лишь в первый момент инкубации в присутствии мутагена нитрозогуанидина. По мере инкубации в присутствии мутагена частота мутаций падает, причем после индукции этой антимутагенной функции клетки становятся устойчивыми к нитрозогуанидину в концентрации в 100 раз выше первоначальной. При удалении нитрозогуанидина из культуральной среды через четыре часа индуцибельная антимутагенная функция полностью исчезает. Количество первичных нарушений ДНК при действии системы адаптивного ответа не изменяется, эффект зависит от индуцибельного репарационного процесса. Индукция системы происходит при концентрациях мутагенов в 10—100 раз меньших, чем необходимые для проявления их мутагенного действия. Система адаптивного ответа непосредственно не связана с SOS-системой; эти системы индуцируются различными воздействиями. Так, УФ-облучение вызывает SOS-ответ, но не адаптивный ответ.

Таким образом, у *E. coli* имеется индуцибельная система, увеличивающая частоту мутаций (SOS-ответ), и антимутагенная система. Индуктором и субстратом первой индуцибельной системы служат достаточно грубые повреждения, блокирующие синтез ДНК при работе конститутивных полимераз. Антимутагенная репарационная система индуцируется другими типами повреждений, которые, вероятно, не

связаны с блоком репликации ДНК, но приводят к возникновению мутации в момент репликации.

Синтез белков теплового шока (БТШ) вызывается сублетальным температурным шоком. При этом наблюдается быстрое изменение скорости синтеза большинства из 1000 белков, выявляемых в клетках *E. coli* при помощи двухмерного электрофореза. Синтез некоторых белков прекращается, тогда как синтез БТШ усиливается более чем в 20 раз. Правда, синтез, по крайней мере некоторых из этих белков, может стимулироваться и в других случаях, не обязательно только тепловым шоком, поэтому название БТШ является не вполне удачным.

У *E. coli* выявлено 14 основных белков теплового шока. Функции этих белков неизвестны, но ген *htr R* необходим бактериям для роста при повышенной температуре, например для роста *E. coli* при 42° С, но этот ген не нужен для роста при умеренной температуре.

Независимо от продукта гена *htr R* тепловой шок приводит к угнетению синтеза белка в результате снижения уровня транскрипции рибосомальных белков, кодируемых S 10-опероном.

Синтез БТШ может быть вызван воздействием этанола, УФ-облучением, вирусной инфекцией. Значение БТШ для клетки пока непонятно, но, видимо, очень велико. Во всяком случае, способность к синтезу БТШ обнаружена у разнообразных про- и эукариот, причем продукт гена *dna K* *E. coli* гомологичен белку Hsp 70 *Drosophila melanogaster*.

Ответ на окислительный стресс исследован у *E. coli* и *Salmonella typhimurium*. Клетки экспоненциально растущей культуры *S. typhimurium*, обработанные в течение 1 ч 60 мМ перекисью водорода, приобретают устойчивость к 10 мМ перекиси; для необработанных клеток такая концентрация перекиси детальна.

Как и ответы на другие стрессорные воздействия, система ответа на окислительный стресс находится под контролем специального гена, в данном случае оху R. Клетки, приобретшие устойчивость к перекиси, становятся устойчивыми и к тепловому шоку, однако тепловой шок не стимулирует устойчивости к перекисям.

Среди белков, синтез которых стимулируется в условиях окислительного стресса, видимо, имеются и ферменты, участвующие в процессах репарации ДНК, поскольку окислители вызывают ее специфические повреждения.

### *Адаптация или абаптация*

В экологии утвердился расхожий штамп о приспособленности организмов к тем или иным условиям среды. Мы нередко слышим, что рыбы приспособлены к водной среде, птицы к воздушной, кактусы – к условиям пустынь. Подлинная природа соответствия между организмом и средой заключается в более глубоком понимании этого явления.

Естественный отбор приводит к соответствию организмы и среде их обитания. Исход взаимодействия между организмом и средой может быть различным: от широкого значения до исчезновения вида. В одних условиях вид выживает и размножается, в других – нет. В этом смысле природа осуществляет отбор. Не лишено смысла утверждение, что особи данного поколения «абаптивированы» условиям, в которых жили предыдущие поколения. Условия прошлого – фильтр, через который некоторые сочетания признаков просочились в настоящее. Термин «приспособление» («адаптация») оставляет ложное впечатление какого-то предсказания, предвидения или, по крайней мере, замысла. Организмы не предназначены, не адаптированы ни для настоящего, ни для будущего и ни настоящему, ни к будущему не

приспособлены — они являются собой живые следствия собственного прошлого. Они абаптированы своим прошлым.

Приспособленность — это относительный выпад особей в численность будущих поколений. Согласно определению, наибольшей приспособленностью обладают те особи популяции, которые оставляют наибольшее число потомков. Однако понятие это относительное. Наиболее приспособленные особи популяции те, численность потомства которых наиболее велика по сравнению с численностью потомства, оставленного прошлыми особями популяции. Естественный отбор благоприятствует особям, наиболее приспособленным из числа существующих, а такой выбор может оказаться весьма ограниченным.

Соответствие между организмами и средой нередко проявляется в сходстве строения и образа жизни организмов, обитающих в сходных условиях, но принадлежащих к различным ветвям эволюционного древа. Явления подобного сходства к тому же способствуют опровержению представления о том, будто каждому типу среды обитания соответствует один и только один вариант «совершенного организма». Свидетельства возникновения сходства особенно убедительны, когда соответствующие филитические линии удалены, а сходными функциями наделены структуры совершенно различного эволюционного происхождения, т.е. структуры аналогичные (сходные по внешнему строению или функциям), а не гомологичные (произошедшие от одних и тех же структур, имевших общих предков). Когда наблюдается такое явление, говорят о конвергентной эволюции.

С течением времени любые условия существования изменяются и можно выделить три типа изменений среды обитания: циклические, направленные и хаотические. Циклические изменения связаны с переменой времен года, суточными колебаниями. Направленные изменения остаются стабильными в течение длительного времени. Сюда

можно отнести потепление климата, загрязнение окружающей среды, возрастание излучения. Для хаотических изменений характерна аритмия. Патогенные микроорганизмы подвержены всем трем типам изменений, как во внешней среде, так и в организме хозяина. К хаотическому типу изменений можно отнести смену основной среды обитания патогенного микроорганизма.

В условиях многократного воздействия тех или иных типов изменения условий существования на последовательные поколения организмов естественный отбор приводит к возникновению ряда особенностей как фенотипических, так и генотипических.

Существует два основных способа, которыми организмы приурочивают свои реакции к изменениям в окружающей их среде: а/ изменение в ответ на изменение внешних условий, и б/ реагирование на сигнальный фактор, предвосхищающий изменение внешних условий.

Среди наиболее ярких примеров соответствия между организмами и средой мы находим такие, в которых налицо возникновение зависимости организмов одного вида от организмов другого вида. Такие жесткие соответствия характерны для взаимоотношений между некоторыми паразитами и их хозяевами.

Если в ходе эволюции между двумя различными видами возникла обоюдная зависимость, то соответствие может быть еще жестче. Примером может быть мутуалистическая связь. Наиболее тесные соответствия между организмами и средой возникли в тех случаях, когда решающим фактором жизнедеятельности организмов одного вида является присутствие организмов другого вида: в таких случаях вся среда обитания одного организма может исчерпываться другим организмом (облигатный паразитизм).

### *Хемотаксис*

Микроорганизмы развиваются в средах, изменяющихся во времени и в пространстве. В лабораторных культурах изменения главным образом временные, а природные среды характеризуются и значительной пространственной гетерогенностью. Бактериальная клетка способна воспринимать изменения многих факторов среды и определенным образом реагировать на эти изменения. Различные регуляторные механизмы, работа которых направлена на приведение в соответствие обмена веществ клетки с конкретными условиями среды, уже были рассмотрены.

У подвижных бактерий функционируют сложные сенсорные системы, определяющие характер и направление их движения. Двигательные реакции в ответ на односторонне действующий стимул называют *таксисом* (греч. *taxis*—расположение). Изучению хемотаксиса бактерии в течение нескольких последних десятилетий были посвящены многочисленные исследования. Здесь уместно лишь, напомнить основные сведения об этом явлении.

Те или иные вещества могут вызывать или не вызывать таксис у данной бактерии. В первом случае говорят об эффекторах, среди которых различают аттрактанты и репелленты. Аттрактанты — это вещества, привлекающие бактерии, репелленты — отпугивающие их. Хотя бактерия перемещается в пространстве, сравнение концентрации эффекторов происходит во времени. Бактерии реагируют на градиент их концентрации.

В отсутствие градиента концентрации эффекторов клетка плывет более или менее прямо в течение 1—2с, затем в течение долей секунды кувыркается или дрожит и затем снова плывет по прямой уже в другом, случайном направлении. Таким образом, в движении клеток наблюдаются периоды плавания и кувыркания. В результате послед-

него происходит переориентация клеток и в итоге возникает картина активной, но неупорядоченной миграции клеток.

Прямолинейное движение бактерий обеспечивается вращением их жгутиков против часовой стрелки. У *E. coli* и других перитрихов, обладающих небольшим числом жгутиков, во время вращения против часовой стрелки жгутики сплетаются в один спиральный пучок. Изменение направления вращения жгутикового мотора приводит к тому, что жгутики расходятся в стороны и клетка совершает кувырок. При движении к источнику аттрактанта (или от источника репеллента) бактерия реагирует на соответствующее изменение концентрации эффектора уменьшением частоты кувыркания и увеличением продолжительности прямолинейного пробега в благоприятном направлении. Если же вслед за кувырком клетка, изменив направление, случайно поплывет в неблагоприятную сторону, частота кувырканий возрастет. Таким образом, при миграции в градиенте концентрации вещества эффектора увеличивается длина пробега клетки в благоприятном направлении, тогда как длина пробега в неблагоприятном направлении уменьшается. В результате клетка постепенно приближается к источнику аттрактанта или удаляется от источника репеллента. Подобную двигательную реакцию определяют как *клинокинез* (греч. *klino*—наклоняю, *kinetikos*—относящийся к движению).

Способность клетки реагировать на изменение концентрации эффекторов определяется наличием у бактерий специфических хеморецепторов. У *E. coli* найдено более 30 различных рецепторов, специфичных к сахарам, аминокислотам, спиртам и другим соединениям, и до 10 тыс. копий каждого из рецепторов. Рецепторы представляют собой белки, они синтезируются иногда только в присутствии индуктора, или их синтез конститутивен. Специфичность рецептора, определяется его способностью образовывать комплексы только с опреде-

ленными, обычно химически родственными веществами. Некоторые субстраты, например глюкоза, могут реагировать с несколькими рецепторами. Для рецепции не обязательны ни транспорт, ни метаболизм субстрата. Транспорт и таксис могут быть разобщены. Иногда эффекторы даже не транспортируются внутрь клетки. С другой стороны, многие вещества, являющиеся необходимыми пищевыми субстратами, не являются аттрактантами.

Клетки патогенного для рыб штамма *Aeromonas* привлекают слизистые выделения рыб, а патогены животных *E. coli*, *Salmonella typhimurium*— слизистые выделения кишечного эпителия животных, что увеличивает вероятность их успешного прикрепления к его поверхности.

Перечисленные выше примеры свидетельствуют о несомненном адаптивном значении аттракции бактерий. Вместе с тем целесообразность реакций хемотаксиса не столь очевидна. Аттрактанты не всегда служат пищей, а репелленты не всегда вредны. Например, для *E. coli* ацетат является репеллентом, но может быть использован в качестве пищи. Наборы аминокислот, используемые или даже необходимые для роста и являющиеся аттрактантами, для разных бактерий обычно совершенно различны. Поэтому эффекторы, видимо, важны не сами по себе: их концентрационные градиенты свидетельствуют об определенных изменениях экологической обстановки.

### *Адгезия*

Бактериальные клетки могут прилипать к поверхности твердого субстрата, т. е. обладают способностью к адгезии (лат. *adhaesio*— прилипание). Иногда говорят об адсорбции бактерий, но в этом случае обычно подразумевают чисто физико-химический процесс, тогда как понятие адгезии включает в себя и активные биологические механизмы прилипания.



Адгезия имеет важное значение в жизни бактерий, некоторые формы в естественной для них среде могут существовать только в прикрепленном состоянии. Способность к адгезии иногда может иметь решающее значение для успеха в борьбе за существование.

В первые моменты взаимодействия клетки с поверхностью субстрата играют ведущую роль небиологические процессы. Бактерии могут удерживаться на поверхности силами Ван-дер-Ваальса, водородными, гидрофобными, катионно-мостиковыми, амидными, эфирными и другими связями.

Неспецифическая адгезия осуществляется главным образом благодаря взаимодействию разноименно заряженных поверхностей. В результате этого взаимодействия клетки могут прикрепляться почти к любой поверхности. Бактериальные клетки обычно заряжены отрицательно и хорошо адсорбируются на положительно заряженных частицах. Однако в большинстве случаев происходит взаимодействие бактерий с одноименно отрицательно заряженными поверхностями почвенных частиц, стекла и т. п. В этих случаях прикрепление бактерии к поверхности зависит от соотношения между энергией притяжения сил Ван-дер-Ваальса и энергией отталкивания отрицательно заряженных поверхностей. В некоторых случаях клетки прикрепляются к отрицательно заряженной поверхности отдельными участками, несущими amino- и другие положительно заряженные группы. Силы отталкивания между поверхностями клеток и адсорбента могут быть снижены в присутствии катионов, особенно поливалентных.

Поверхность большинства бактерий гидрофильна, и они имеют тенденцию оставаться в водной фазе, однако поверхность некоторых бактерий, наоборот, чрезвычайно гидрофобна, например у микробактерии. Микобактерии имеют тенденцию скапливаться на границе раз-

дела воздух—вода, а в масляно-водной системе быстро переходят в масляную фазу. Некоторые бактерии прикрепляются к поверхности субстрата одним полюсом—более гидрофобным.

Процессы адгезии обусловлены составными компонентами поверхности бактериальной клетки. У грамотрицательных бактерий это О-специфические полисахаридные цепи липополисахарида внешней мембраны, у грамположительных— компоненты муреина, тейхоевых и тейхуроновых кислот клеточной стенки. На поверхности многих бактерии расположены молекулы белков, гликопротеинов, гомо- и гете-липолисахаридов. Эти соединения могут быть представлены небольшим числом молекул, но могут образовывать и относительно толстые оформленные капсулы: иногда клетки находятся в диффузной слизистой клейкой массе. Соединения, определяющие способность клеток бактерий к адгезии, называют *адгезинами*. Адгезинами часто оказываются кислые полисахариды или гликопротеины.

Некоторые бактерии обладают специальными приспособлениями для прикрепления к поверхностям. Это прежде всего белковые пили у многих грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий.

В течение нескольких минут после прикрепления бактерии легко могут покинуть поверхность. В этот период обратимой адсорбции связь бактерий с поверхностью определяется преимущественно электростатическими и гидрофобными взаимодействиями. Затем прочность связи клетки с поверхностью, как правило, возрастает, но для этого требуется несколько часов или даже суток. Прочная связь бактерий с поверхностью обычно обеспечивается бактериальными полисахаридами или, иногда, полипептидами, которые присутствуют на поверхности адсорбирующихся клеток или синтезируются клетками,

уже прикрепившимися к суб- страту. Прочность связи полимера с поверхностью субстрата повышается со временем благодаря увеличению числа точек контакта. Прикрепившиеся к поверхности клетки бактерии часто невозможно отделить от нее, не разрушив их.

Бактерии, использующие в качестве пищи определенный твердый субстрат, обычно только к нему и прикрепляются: целлюлозоразлагающие — к волокнам целлюлозы, амилалитические—к зернам крахмала и т. п. Считают, что такое прикрепление осуществляется молекулами соответствующих ферментов, связанных, с одной стороны, с клеточкой поверхностью, а с другой — с молекулой субстрата. Фермент-субстратный комплекс непрочен, но благодаря наличию большого числа молекул фермента в любой момент времени часть связок сохраняется и клетка остается прикрепленной к субстрату.

Прикрепление бактерий к поверхности зуба представляет собой первый этап образования зубной бляшки—скопления бактериальных клеток и адсорбированного органического вещества. Бактерии зубных бляшек образуют органические кислоты, растворяющие гидроксиапатит, в результате чего и развивается кариес

Адгезия оказывает благоприятное влияние на жизнедеятельность бактерий в бедной среде прежде всего потому, что поверхность раздела фаз обладает свободной энергией. Эта свободная энергия влияет на распределение ионов, макромолекул и коллоидов, оказавшихся вблизи поверхности, в результате чего на поверхности скапливаются питательные вещества, в том числе органические. Так, на поверхности стекла, погруженного в воду, можно обнаружить от 2 до 27% всего органического вещества, содержащегося в воде. Твердая поверхность также препятствует рассеиванию экзоферментов и продуктов гидролиза органического вещества, которые концентрируются

на поверхности вблизи прикрепленных клеток и оказываются более доступными для них, чем для свободных клеток.

Развивающиеся на твердой поверхности бактерии находятся в своеобразных условиях, в ином физическом и химическом окружении, чем плавающие клетки. На поверхности субстрата несколько иное значение рН, иная водная активность, чем в окружающей среде. Не следует думать, что адсорбированные клетки бактерии всегда получают преимущество перед плавающими.

Иногда адсорбированные клетки менее активны, чем неадсорбированные; на поверхности твердых предметов, например, может скапливаться не только пищевой субстрат, но и токсичные соединения.

Специфическая адгезия, происходящая за счет взаимодействия между комплементарными молекулами—адгезинами бактерий, и рецепторами—мишенями на поверхности клеток хозяина, характерна для форм бактерий, связанных с организмом человека и животных, в особенности патогенных. Адгезины бактерии обычно находятся на концах различных выростов, имеющих в поперечнике несколько нанометров или долей нанометра и в длину несколько микрометров. Бактериальные адгезины могут быть белками или гликопротеинами, например, у многих грамотрицательных бактерий и микоплазм, липидной частью липотейхоевой кислоты или полисахаридами у некоторых стрептококков и др.

Антиген К-88 некоторых штаммов *E. coli* является адгезином и взаимодействует с терминальными  $\beta$ -D-галактозильными группами гликопротеина, присутствующего на поверхности клеток эпителия тонкого кишечника поросят, телят и некоторых других животных. Бактерии, обладающие этим адгезином, способны прикрепляться к эпителию тонкого кишечника соответствующих животных и могут

вызывать у них диаррею. К клеткам эпителия слизистой толстого кишечника тех же животных и вообще к эпителию животных эти бактерии не могут прикрепляться из-за отсутствия соответствующих рецепторов. Таким образом, наличие определенных адгезинов определяет круг хозяев бактерии.

Упорядоченно расположенные фимбрии гликопротеиновой природы покрывают брюшную сторону нитчатых бактерий, относящихся к родам *Sitnoiisiella* и *Aiysielta*. Эти бактерии прикрепляются к языку коровы и ползают по его поверхности, не принося животному вреда. Нити бактерий уплощены и только с одной, брюшной, стороны покрыты фимбриями, расположенными правильными рядами. Только этой стороной бактерии прикрепляются к эпителию. У этих бактерий адгезия мало специфична, и нити могут прикрепляться к поверхности стекла или других твердых предметов. Имеют ли фимбрии значение для скольжения бактерий, неизвестно.

### ***Механизмы регулирующие гетерогенность бактериальных популяций***

Популяции являются элементарными единицами микроэволюции, они способны реагировать на изменения среды перестройкой своего генофонда. Однако и здесь популяции бактерий, в сравнении с популяциями эукариот, обнаруживают существенные особенности.

У бактерий широко распространена так называемая горизонтальная передача генетических детерминант, при которой некоторые гены могут быть перенесены не только от одних членов популяции данного вида другим, но и представителям разных видов и даже родов. Горизонтальной передаче подвержены главным образом плазмидные гены, определяющие адаптации бактерий к некоторым факто-

рам среды. Это гены устойчивости к токсическим веществам, гены патогенности, гены, определяющие способность к использованию некоторых органических соединений и водорода, и др. Таким образом, генофонд популяции обогащается за счет некоторых генов, имеющих в популяции других видов.

Передача генов у бактерий может происходить путем конъюгации. Процесс конъюгационного переноса является основным механизмом межвидовой передачи генов. Так, плазмиды группы несовместимости R (R-1) при конъюгации могут переноситься между разными грамотрицательными бактериями. Это представители семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Vibrio*. Такие плазмиды иногда способны к мобилизации при конъюгационном переносе и хромосомных генов.

При генетической трансформации бактерий происходит проникновение в клетку молекул ДНК. Хромосомные гены бактерий другого вида, находящиеся в составе этой ДНК, обычно не интегрируются и не проявляются, но при трансформации может эффективно переноситься плазмидная ДНК. При трансформации наблюдали передачу плазмид от *Bacillus subeillis* к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. Некоторые плазмиды грамположительных видов могут реплицироваться в клетках грамотрицательных бактерий.

Бактериофаги, осуществляющие перенос генов при трансдукции, обычно специфичны, и лишь некоторые из них, например бактериофаг Ми, способны к заражению представителей нескольких родов бактерий. Однако при передаче новому виду плазмид плазмидные гены могут встраиваться в геном бактериофагов, что способствует распространению этих генов в бактериальной популяции.

Основные данные о межвидовой передаче генов касаются генов, определяющих устойчивость бактерий к лекарственным препаратам. Эти гены обычно сосредоточены в R-плазмидах. О том, что

имела место межвидовая передача этих плазмид, можно судить по высокой степени сходства соответствующих генов у разных бактерий. Так, известно несколько видов  $\beta$ -лактамаз— ферментов, расщепляющих пенициллины и другие  $\beta$ -лактамные антибиотики. Эти ферменты иногда оказываются совершенно сходными у представителей разных родов бактерий, выделенных к тому же в различных географических районах Земли. Например,  $\beta$ -лактамазы 1, кодируемые плазмидой *Salmonella paratyphi*, выделенной в Англии, и плазмидой из штамма *Escherichia coli*, выделенного в Греции, отличались только одной аминокислотной заменой. Вообще  $\beta$ -лактамазы этого типа, обнаруживаемые у разных грамотрицательных и грамположительных бактерий, по аминокислотным последовательностям идентичны на 30—40%.

Межвидовую передачу генов устойчивости иногда удается зарегистрировать, изучая свойства штаммов, выделяемых из определенных популяции бактерий. Так, в клинических условиях зарегистрирована передача R-фактора от представителей Enterobacteriaceae, у штаммов которых эта плазида присутствует, к *Pseudomonas aeruginosa*, штаммы которого ранее никогда ее не имели.

В условиях эксперимента ген устойчивости к ампициллину был передан от *E. coli* к *Mycoplasma capricolum* и функционировал в этой бактерии.

Источник генов устойчивости, появляющихся в популяциях бактерий, часто неизвестен, но результаты такого переноса впечатляют. Так, начиная с 1945 г. в Японии для борьбы с дизентерией, вызываемой *Shigella*, широко стали использовать сульфамид. Но уже через 5 лет были обнаружены многочисленные устойчивые к сульфамиду штаммы, число которых скоро достигло более 90% выделенных. Тогда вместо сульфамида стали применять антибиотики, но уже в 1952 г.

от больного был выделен штамм *Shigella*, одновременно устойчивый к тетрациклину, стрептомицину и сульфаниламиду, а в 1955 г. уже и к хлорамфениколу.

Плазмиды с генами устойчивости к лекарственным веществам возникли вне связи с применением лекарств и иногда обнаруживаются у бактерий, выделенных задолго до открытия антибиотиков. Предполагают, что источником генов устойчивости могли стать микроорганизмы — продуценты антибиотиков. Действительно, у продуцентов антибиотиков известны соответствующие плазмиды, однако их гены устойчивы и соответствующие гены бактерии — не продуцентов, как грамположительных, так и грамотрицательных, обнаруживают мало гомологии. Другая возможность состоит в том, что гены устойчивости могут происходить от бактерий, обитающих в ценозах совместно с продуцентами соответствующих антибиотиков.

Значительная доля внутрипопуляционных наследственных изменений вызывается особыми генетическими структурами — перемещающимися элементами, сегментами ДНК, которые могут встраиваться в разные места генома. Это, во первых, IS-элементы, содержащие только гены, необходимые для их перемещения — транспозиции — из одного места генома в другое, не переходя в автономное состояние. IS-элементы различаются размером и составом оснований. Разные бактерии содержат различное число IS-элементов. Например, у *Shigella dysenteriae* в геноме обнаружено около 200 копий IS-подобных последовательностей, у штаммов *E. coli* их от 0 до 19. При встраивании IS-элементов впереди какого-либо гена нарушается его регуляция; гены подавляются, активируются или становятся конститутивными. Эти мутации происходят благодаря присутствию в перемещающихся элементах терминаторов и промоторов транскрипции и трансляции. Кроме того, перемещающиеся элементы стимулируют



мутации разного рода в близлежащих генах. В процессе транспозиции происходит репликация ДНК переносимого элемента и копия встраивается в новый участок ДНК, исходный элемент остается на своем месте, т.е. в сущности не переносится. Перемещающиеся элементы характеризуются специфичностью при выборе мест интеграции в хромосому. В случае высокой сайт-специфичности перемещаемого элемента его присутствие в геноме бактерии приводит к повышенной нестабильности определенных генов и соответственно к направленности изменчивости популяции.

Тп-элементы, или транспозоны, сложные перемещающиеся элементы ограничены с обеих сторон IS-элементами, которые и определяют их способность к транспозициям, но содержат некоторые дополнительные гены, не имеющие отношения к механизму их транспозиций. В состав транспозонов особенно часто входят гены, определяющие устойчивость бактерий к лекарственным препаратам, тяжелым металлам, или гены токсинообразования, но здесь могут быть и другие гены. В некоторых случаях яды, инактивируемые благодаря генам, находящимся в транспозонах, стимулируют перемещения этих трансозонов.

Третья группа перемещающихся генетических элементов бактерий—эписомы, т. е. плазмиды, способные к автономному (вне хромосомы) существованию в клетках или встраивающиеся в хромосому обычно благодаря наличию в их структуре IS-элементов или трансозонов.

К перемещающимся элементам бактериального генома относятся также умеренные бактериофаги, ДНК которых в клетке ведет себя подобно эписомам. Некоторые бактериофаги, например уже упоминавшийся фаг Мц, по своим свойствам сходны с транспозоном и отличаются только способностью к формированию вирусных частиц.

Молекулы ДНК фагов, плазмид, транспозонов и IS-элементов находятся в постоянное взаимодействие. В зависимости от условий среды те или иные процессы оказываются целесообразными и дают бактериям преимущества в борьбе за существование. Отдельные клетки даже в клональной популяции могут отличаться особенностями структуры генома от основной массы клеток, что дает материал для отбора при изменении условий среды. Таким образом, генетическая структура бактериальных популяций весьма сложна и подвижна.

Сложность генетической структуры бактериальных популяций реализуется в изменчивости ее членов.

**Диссоциация бактерий**—это постоянная и потому легко обнаруживаемая изменчивость внешнего вида колоний, причем одновременно с этим изменением изменяется и целый ряд других свойств клеток. Изменчивость такого рода может иметь большое значение для выживания бактерий, а также представляет большой практический интерес, поскольку в процессе диссоциации происходит изменение степени вирулентности патогенных бактерии, интенсивности синтеза биологически активных соединений соответствующими продуцентами и т. п.

Диссоциации бактерий—это расщепление однородной популяции на варианты, различающиеся морфологическими, физиологическими и биохимическими свойствами, причем у разных видов и даже у разных штаммов одного вида бактерии их свойства могут быть различны. Обычно выделяют три основных варианта, различающихся прежде всего морфологией колоний: M.(mucoid) —слизистые, S (smooth)—гладкие, R (rough)— шероховатые или складчатые колонии, Могут образовываться также колонии промежуточных типов, а также карликовые колонии. Иногда выделяют и колонии других типов.

Диссоциация отличается от случайных мутаций высокой частотой возникновения вариантов и их взаимным переходом—  $10^{-2}$ — $10^{-4}$ .

Частота переходов характерна для определенных штаммов, т. е. является характеристикой штамма и довольно стабильно сохраняется в процессе хранения культуры,

Диссоциацию наблюдали прежде всего у патогенных бактерии: пневмококков, стафилококков, сальмопелл, дизентерийных бактерии, туберкулезных микобактерий и др. Особое внимание ветеринарных и медицинских микробиологов этот процесс привлекает потому, что с изменением характера колонии связано изменение вирулентности и антигенных свойств микроорганизма.

Колонии бактерии кишечной группы, выделенные из естественной среды их обитания, находятся в S-форме. Образуются при лабораторном культивировании R- колонии складчатые, гранулярные. Бактерии дают гранулярный рост в среде, в физиологическом растворе клетки часто подвержены спонтанной агглютинации. Клетки S-варианта после деления сразу отделяются друг от друга, а у R-варианта после деления не расходятся, образуя нити или цепочки, У R-варианта частично редуцирована полисахаридная часть липополисахарида внешней мембраны клеточной стенки, клетки более гидрофобны. У R-варнаптов часто образуются инволюционные клетки, т. е. клетки неправильной формы, нередко гигантские, иногда Теряющие подвижность, способность к образованию фимбрий и т. д. S—R-изменчивость ассоциируется с частичной или полной потерей вирулентности.

У пневмококков изменчивость колоний от S- к R-форме ассоциируется с потерей капсульного полисахарида, а соответственно— типоспецифического антигена и вирулентности.

При выращивании бактерий на искусственных питательных средах R-варианты обычно получают селективное преимущество и имеют тенденцию накапливаться в популяциях. Обратный процесс—накопление клеток S-вариантов, можно наблюдать при пассировании бактерий через организм животного. Наиболее универсальным методом селекции является воздействие специфическими к S- или K-вариантам антисыворотками. Для селекции клеток R-формы бактерий обрабатывают антисывороткой против S-клеток, и наоборот.

У продуцентов биологически активных соединений активными могут быть те или иные варианты. Так, антибиотик грамицидин С вырабатывают M- или R-, но не S-формы *B. brevis*. *B. subtilis* вырабатывает α-амилазу, будучи в R- или S-, но не в M-форме, и т. п.

Молекулярные механизмы диссоциации бактерий еще не вполне понятны. Многие авторы ведущую роль в диссоциации отводят фаговой конверсии, т. е. считают, что изменчивость бактерий здесь регулируется геномом профага. Состояние бактерии может при этом зависеть как от наличия профага, так и от места его внедрения в хромосому. Может изменяться и состояние генома самого профага. Так, для *Mycobacterium lacticolum* было показано, что R-, S- и M-варианты, видимо, отличаются по характеру встройки профага в геном клетки. При этом возможные переходы форм вызываются перестройкой профага, присутствующего во всех трех вариантах. При обработке клеток M-варианта веществами, элиминирующими плазмиды, акридиновым оранжевым или бромистым этиднем, половина возникающих клонов S-типа теряла способность к диссоциации и приобретала чувствительность к соответствующему фагу.

С большей или меньшей убедительностью значение профага для диссоциации было показано и для ряда других видов бактерии,

однако далеко не для всех диссоциирующих видов. Вероятно, кроме профагов в регуляции этого процесса принимают участие и другие мигрирующие генетические элементы—плазмиды, IS-элементы, транспозоны.

Очевидно, что диссоциация бактерий, постоянно идущая в природных популяциях бактерий, создает фенотипическое разнообразие форм на единой генетической основе, что имеет большое приспособительное значение. Выживают и накапливаются варианты, наиболее приспособленные к конкретным условиям окружающей среды.

**Бактериоцины** —это белки, приводящие бактерии того же вида или близкородственных видов к гибели. Бактериоцины бактерий обозначают в соответствии с названиями соответствующих организмов. У *E. coli*—это колицины, у *Serratia marcescens*—марцесцилы, у *Klebsiella pneumoniae*—пневмоцины и т. п.

. Одна группа колицинов кодируется генами, находящимися в крупных конъюгативных плазмидах. Это высокомолекулярные белки, иногда имеющие форму фаговых отростков. Колицины другой группы кодируются мультикопийными неконъюгативными мелкими плазмидами и представляют собой низкомолекулярные термостабильные белки.

Кроме генов, кодирующих синтез колицинов, соответствующие плазмиды содержат гены, определяющие устойчивость к подобному экзогенному и эндогенному колицину в результате изменения поверхностных белков — рецепторов молекул колицина, или синтеза белков, нейтрализующих килицин.

Гены колициногенности обычно репрессированы. В популяции бактерии, имеющих плазмиды колициногенности, колицин образуют не более 0,01% клеток—их число значительно возрастает в плотных

популяциях. Синтез крупно-молекулярных колицинов может быть индуцирован воздействиями, нарушающими структуру ДНК—облучением, обработкой митомицином и др. Синтез этих колицинов сопровождается гибелью клетки и ее лизисом.

Молекулы колицина адсорбируются на поверхности чувствительных, т. е. не содержащих данную плазмиду бактерий. Иногда достаточно одной молекулы адсорбированного на поверхности клетки колицина, чтобы убить клетку. Низкомолекулярные колицины проникают внутрь клетки. Механизмы гибели бактерий под действием колицинов различны. Некоторые колицины нарушают функции цитоплазматической мембраны, другие действуют на ДНК или рибосомы.

Около 20% штаммов кишечной палочки, выделенных из природы, имеют плазмиды колициногенности. В определенных популяциях кишечной палочки могут присутствовать колициногенные и неколициногенные клоны. Способность к образованию крупномолекулярных колицинов, видимо, не придает клеткам экологических преимуществ в кишечнике. Содержимое кишечника обладает высокой протеолитической активностью, кроме того, в анаэробных условиях эти колицины мало активны. Низкомолекулярные колицины более устойчивы к протеазам. Их продуценты получают преимущество при развитии в кишечнике, однако полного вытеснения неколициногенных клонов обычно не наблюдается.

Из рассмотренных выше материалов следует, что взаимодействие бактерий с окружающей средой осуществляется не только на уровне отдельных клеток, но и на популяционном уровне. При этом реакцией популяции на изменение условия среды может быть изменение их структуры, количественного соотношения клеток различного типа или возникновение качественно новых признаков, т. е. микроэволюция.

Бактерии населяют всю биосферу, едва ли можно найти такие ее участки, где была бы жизнь, но не было бактерий. Вместе с тем в условиях, которые мы определяем как экстремальные, нередко обитают только бактерии, например при экстремальных значениях температу-

ры, солености, pH. Огромному разнообразию условий, представляемых биосферой бактериям, соответствует разнообразие их свойств и адаптации. Обладая огромной численностью популяций и выработанными эволюцией механизмами изменчивости и диффузии генетических детерминант, большинство бактериальных видов находится в состоянии постоянного адаптационного движения в соответствии с изменяющимися условиями среды, будь то организмы или элементы неживой природы.

В результате успехов молекулярной биологии и молекулярной генетики в последние годы успешно развивается направление исследований, которое можно определить как молекулярную экологию. Как выясняется, несмотря на относительную простоту организации бактериальной клетки и ее незначительный объем, она обладает весьма сложными и совершенными механизмами молекулярных адаптации, существование которых еще относительно недавно невозможно было даже предположить. Это, например, относится к системе SOS-ответа, системе белков теплового шока, плазмидным системам патогенности и устойчивости.

Рассматривая экологию бактерий, необходимо иметь в виду, что они являются не только обитателями, но и создателями современной биосферы, а в настоящее время сами являются экологическим фактором практически для всех живых организмов, с которыми они взаимодействуют как косвенно, через процессы круговорота элементов, так и непосредственно, являясь комменсалами, симбионтами или паразитами.

Экология микроорганизмов - бурно развивающаяся наука, ее прогресс определяется не только интенсивностью проведения специальных экологических исследований, но и успехами во всех других областях микробиологии, а также в соответствующих разделах генетики и молекулярной биологии.

Крайняя недостаточность имеющихся к настоящему времени знаний о практически неисчерпаемом разнообразии взаимодействий бактерий со средой и организмами несомненна. Это позволяет с уверенностью утверждать, что в скором будущем предстоит увлекательные открытия в области экологической микробиологии, в том числе патогенных микроорганизмов.

### ***Некультивируемые формы патогенных бактерий***

При переходе во внешнюю среду из организма человека или животного или при резком изменении условий существования в этой среде патогенные бактерии с помощью различных сенсорных и регуляторных механизмов перестраивают работу своего генетического аппарата, что позволяет им сохранять свою жизнеспособность. Но что происходит, если крайне неблагоприятные условия сохраняются и индукция стрессовых генов не в состоянии спасти клетку? До последнего времени считалось, что у грамотрицательных бактерий следующей стадией является гибель клетки. Но в последние 5-7 лет появилось достаточно экспериментальных данных, дающих основание утверждать, что - ЭТО не так. Оказывается, что следующей "крайней мерой" в реакции грамотрицательных бактерий является переход в состояние "спячки", выражающейся во временной потере воспроизводимости бактерий. У грамотрицательных бактерий морфологически дифференцированные структурные образования, подобные эндоспорам бацилл, не обнаружены, однако в настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о способности неспорообразующих бактерий к длительному существованию во внешней среде в виде клеток со значительно сниженной метаболической активностью, не обнаруживаемых традиционными методами лабораторного культивирования на питательных средах. Подобное состояние покоя с временной потерей воспроизводимости у грамотрицательных бактерий, впервые



обнаруженное в лаборатории R.Colwell, было предложено называть не культивируемым (НС), а сами бактерии в таком состоянии "не культивируемыми формами" (НФ). В настоящее время способность к переходу в не культивируемое состояние обнаружена у широкого круга патогенных бактерий.

В таблице представлен неполный перечень бактериальных видов, для которых к настоящему времени продемонстрирована способность к переходу в НС.

**Таблица.3. Бактерии, способные к переходу в некультивируемое состояние**

| Вид бактерий                  | Автор   |
|-------------------------------|---|
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | Byrd et al., 1991                             |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  | Barcina et al.,<br>1990                       |
| <i>Escherichia coli</i>       | Xu et al., 1982<br>Linder and Oliver,<br>1989 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | Byrd et al., 1991                             |
| <i>Legionella pneumophila</i> | Hussong et al.,<br>1987                       |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Пушкарева и др.,<br>1997                      |
| <i>Pseudomonas putida</i>     | Mogdan et al.,<br>1989                        |
| <i>Salmonella enteritidis</i> | Roszak et al., 1984                           |
| <i>Salmonella typhimurium</i> | Аксенов и др.,<br>1994                        |

|                     |                          |
|---------------------|--------------------------|
| Shigella dysenteria | Islam et al., 1993       |
| V. cholerae         | Xu et al., 1982          |
|                     | Wolf and Oliver,<br>1992 |

#### Значимость некультивируемых форм бактерий

Феномен существования жизнеспособных бактерий в НС имеет серьезное значение в инфекционной патологии людей и животных, поскольку установлено, что НФ патогенных бактерий сохраняют свои вирулентные свойства. Прямые доказательства вирулентности НФ патогенов получены при введении инокулята *V.cholerae* и энтеротоксигенных *E.coli* в перевязанную петлю кишечника кролика. НФ *Legionella pneumophila* также как и нормальные вегетативные клетки высевались из желточного мешка при инокулировании их в куриные эмбрионы. Надо отметить, что пассажи НФ возбудителей через организм чувствительного животного являются в большинстве случаев и наилучшим способом рекультивации или вывода бактерий из НС. Вероятно, в этом случае бактерии попадают в условия, благоприятные для активного деления, а именно: оптимальная температура, богатая и сбалансированная смесь ростовых субстратов. Было показано, что введение культур двух вирулентных штаммов *S.typhimurium*, находящихся в НС в течение трех месяцев, внутрибрюшинно беспородным мышам привело в одном случае к гибели животных, а во втором - выделению культуры из селезенки и печени животных. В обоих случаях штаммы были маркированы, что позволило легко отличить их от любого дикого штамма, случайно вызвавшего заболевание. Поскольку в данном случае не определяли точно дозу заражения НФ, довольно трудно оценить LD-50. Однако приблизительная оценка количества некультивируемых клеток методом ПЦР позволяет считать, что LD-50

в случае НФ несколько выше, чем при заражении культивируемыми клетками тех же штаммов. Это может свидетельствовать либо о некотором ослаблении вирулентных свойств, либо о том, что не все некультивируемые клетки сохраняют способность к рекультивации. Одновременное использование других лабораторных приемов рекультивации НФ указанных штаммов, а именно: перенесение их в богатую питательную среду, повышение температуры инкубации до 37° С, кратковременный тепловой шок, облучение слабыми дозами УФ-света не дали положительных результатов. Аналогичные сведения рекультивации НФ разных видов бактерии в лабораторных условиях имеются в научной литературе.

Основной вывод, который можно сделать из сказанного выше, состоит в том, что эпизоотичность многих природноочаговых сапронозных инфекций и сохранение их возбудителей в межэпизоотические (межэпидемические) периоды могут быть связаны со способностью образовывать НФ. Это весьма существенно для проблемы сапронозных инфекций, которая в последние годы успешно разрабатывается.

В настоящее время роль НФ в сохранении вирулентных штаммов возбудителей сапронозов в объектах внешней среды продемонстрирована для возбудителей сапронозов - иерсиний и листерий.

Представленные материалы, при всей разноплановости обсуждаемых проблем, имеют единую научную идею: эпизоотология инфекционных болезней - регулярное, эпизодическое или случайное проявление экологии патогенных микроорганизмов в основной среде их обитания.

## **Закономерности и механизмы взаимодействия патогенных бактерий с простейшими**

Свободноживущие простейшие - обязательный компонент почвенных и водных экосистем, где они разнообразны и весьма многочисленны. Любые бактерии могут оказаться жертвами простейших, в частности амёб и инфузорий, которым они служат пищей. Указывается, например, что выедание простейшими - одна из основных причин снижения численности бактерий кишечной группы в водоемах. Согласно сводке К. Хаусмана, основными потребителями бактерий в почве и воде служат ресничные инфузории.

Принято считать, что отношения между простейшими и бактериями строятся исключительно по типу "хищник - жертва" - с однозначным исходом для бактерий, которые утилизируются простейшими. Вместе с тем в последние годы выяснилось, что некоторые патогенные бактерии (например, легионеллы, листерии) способны к размножению внутри простейших, что заставляет усомниться в такой однозначности их взаимодействий. Динамика численности взаимодействующих популяций бактерий и простейших, однако, не оценивалась. Как правило, не изучались детально и ультраструктурные закономерности их взаимодействия - события, происходящие внутри клетки простейшего и судьба фагоцитированных бактерий.

Исходя из возможности каких-то симбиотических отношений между свободноживущими простейшими и патогенными микроорганизмами, обитающими в почве или воде, проведена по общей схеме и едиными методами серия экспериментов по динамике популяций различных патогенных бактерий во взаимодействии со свободноживущими инфузориями *Tetrahymena pyriformis*. Выбор этих инфузорий в качестве экологической модели обусловлен их убиквитарным распространением (в поверхностных водоемах, различных почвах и

других субстратах окружающей среды), а также наличием аксенической (безмикробной) культуры тетрахимен, которая гарантирует необходимую "чистоту" опытов.

Динамика численности популяции - один из ключевых моментов экологии любых организмов; для патогенных бактерий - возбудителей болезней животных и человека этот вопрос, кроме того, имеет важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение. Многочисленные исследования по выживанию различных патогенных бактерий в стерильных субстратах (почве, воде, питательных средах) неизменно выявляли общий тип популяционной динамики, характеризующийся S-образной кривой роста.

И.А.Максименковой установлено, что в естественной (нестерильной) почве - как в лабораторных экспериментах, так и в полевых условиях - популяция псевдотуберкулезного микроба сохраняет весьма низкий уровень численности (10 мко/г), тогда как в аналогичной стерильной почве иерсинии достигают высоких концентраций (до  $10^{10}$  мко/г). При сопоставлении этих данных можно заключить, что подавление бактериальной популяции вызывается комплексом биотических факторов почвы. Главные из них, по-видимому, антагонистическое действие микроорганизмов и выедание хищниками, в первую очередь, простейшими, что общепризнано в экологической литературе.

В последние годы свободноживущие виды амёб и инфузорий обратили на себя внимание медицинских микробиологов не только как возможные резервуарные хозяева патогенных микроорганизмов, но и как хорошая биологическая модель для изучения взаимоотношений возбудителей инфекций с эукариотными клетками. Исследования, в основном, были посвящены анализу взаимодействия легионелл с амёбами и инфузориями, причем экспериментальные данные подтвер-

дились изоляцией легионелл от амёб, взятых из речной воды и ила. Описано размножение в аксенической культуре инфузорий энтеробактерий, франциселл, легионелл. Некоторые авторы указали на важную роль инфузорий и амёб в сохранении популяции листерий: отмечено длительное сохранение бактерий в цистах амёб.

Результаты многих исследований позволяют утверждать, что отношения простейших с патогенными бактериями различных семейств - как грамотрицательными, так и грамположительными - не сводятся к хищничеству, а имеют сложную симбиотическую (в широком смысле) природу, и исход этих взаимодействий неоднозначен для бактериальной популяции. Инфузории поддерживают существование разных видов бактерий - иерсинии, псевдомонад, листерий, эризипелотрикс. Особенно ярко это проявляется в *нестерильных* субстратах (почве, воде), где в отсутствие простейших бактериальная популяция интенсивно подавляется микробным сообществом, тогда как в ассоциации с инфузориями наблюдается более высокая их численность и устойчивое существование в течение длительного времени.

Строгая количественная оценка численности вегетативных форм бактерий в нестерильных субстратах стала возможной благодаря применению генетически маркированных штаммов псевдотуберкулезного микроба. В сообществе с инфузориями популяция иерсинии поддерживалась в течение 30-45 суток (срок наблюдений) на уровне  $10^3$  КОЕ/мл, тогда как в отсутствие тетрахимен псевдотуберкулезный микроб в некоторых образцах не обнаруживался бактериологическим методом уже через 5-7 суток. При этом даже высокая концентрация простейших не приводит к полной утилизации иерсиний.

Обширная группа бактерий рода *Pseudomonas* (около 200 видов) широко распространена в природе. В нее входят возбудители особо опасных инфекций (сапа, мелиоидоза), синегнойная палочка - этиоло-

гический агент ожоговых и внутрибольничных инфекций, а также многие виды псевдомонад, так или иначе связанных с высшими растениями. Псевдомонады обладают высокой экологической пластичностью, что позволяет им занимать разнообразные ниши в природе - от насекомых и растений до организма теплокровных животных и человека, причем это нередко проявляется у одного вида. Так, экспериментально установлено, что клинические штаммы синегнойной палочки способны поражать широкий круг растений. В структуре госпитальных инфекций, кроме *P.aeruginosa*, известную роль начинают играть и другие виды псевдомонад - *P.ceracia*, *P-putida*, *P.fluorescens*, считавшиеся ранее сапрофитами или фитопатогенами.

Хорошо известно, что эти микроорганизмы являются мощными антагонистами в микробных сообществах почвы и ризосферы растений. Неудивительно, что псевдомонады - обычные и массовые обитатели почв в различных ландшафтных зонах.

Полученные данные о характере межпопуляционных взаимоотношений псевдомонад с инфузориями можно трактовать как одну из причин их устойчивости в естественных почвенных и водных экосистемах. Очевидно, псевдомонады обладают механизмами, обеспечивающими защиту от хищничества простейших, а возможно и других гидробионтов. Не исключено, что такими защитными факторами могут быть пигментообразование, устойчивость к бактерицидным веществам, выделение экстрацеллюлярной слизи, а также продукция эндотоксина.

Листерии - грамположительные палочки семейства *Corynebacteriaceae* - постоянные обитатели почв, водоемов, растительных субстратов. Многочисленны их находки и у ракообразных, моллюсков, рыб, насекомых, клещей, теплокровных животных. Высокая метаболическая пластичность листерий при смене условий существования (пере-

ход от существования в суб- стратах внешней среды к паразитизму в организме теплокровных и наоборот) влечет за собой изменение способа утилизации углекислого газа и водорода; во внешней среде они являются хемолитоавтотрофами. О конкретных биоценологических связях листерий в почвенных и водных сообществах известно крайне мало. Исследования свидетельствуют о возможности длительного совместного существования свободноживущих инфузорий и листерий в условиях эксперимента.

Установленные закономерности динамики численности авирулентных и вирулентных листерий в сообществе с инфузориями в принципе укладываются в схему, характерную для грамотрицательных бактерий - иерсиний и псевдомонал. Интересно, что как вирулентный штамм листерий, обладающий листериолизином О, так и авирулентный штамм, одинаково стабильно существовали в сообществе с инфузориями. Значительная изменчивость основных фенотипических свойств листерий при взаимодействии с инфузориями подтверждает заключение об их высокой экологической пластичности.

Описано широкое распространение эризипелоида среди грызунов и насекомоядных в летний сезон, причем заражение зверьков в природных очагах происходит от почвы. Эризипелотрикссы способны к обитанию в объектах внешней среды: их находили в воде ручьев; отмечено их сохранение в воде от осени до весны. Частота изоляции эризипелотрикссов из внешней среды может быть в 3-4 раза выше, чем от грызунов. Во влажной, богатой органическими веществами стерильной почве их концентрация в течение месяца при низких температурах возрастала в 700-1000 раз. В нестерильных почвах и воде отмечено быстрое снижение концентрации эризипелотрикссов, что, очевидно, обусловлено действием каких-то биотических факторов. Одна-



ко конкретных данных об этом практически нет: описана лишь способность дождевых червей к утилизации эризипелотриков.

Эксперименты показали, что эризипелотриксы в ассоциации с инфузориями длительно существовали как в стерильной, так и в нестерильной почвенной вытяжке, тогда как в отсутствие простейших эризипелотриксы быстро отмирали.

Характер взаимодействий сапрофитических и патогенных стафилококков с инфузориями носит принципиально иной характер, чем у других изученных грамотрицательных и грамположительных бактерий. Как оказалось, стафилококки быстро и полностью утилизируются простейшими. Очевидно, наличие известных факторов патогенности у золотистого стафилококка не обеспечивает его устойчивости к фагоцитозу инфузориями. Можно предположить, что именно по этой причине стафилококки не являются обычными обитателями почв и водоемов, редко обнаруживаясь в их микробных сообществах.

Таким образом, характер межпопуляционных взаимодействий патогенных бактерий, постоянно обитающих в почвах и водоемах, с простейшими достаточно сложен и имеет выраженную симбиотическую природу. Исход таких взаимодействий неоднозначен и отнюдь не сводится к простому выеданию бактерий: Простейшие способны поддерживать на определенном уровне существование бактериальных популяций в окружающей среде.

При анализе клеточных и ультраструктурных механизмов взаимодействия свободноживущих инфузорий с патогенными бактериями различных семейств установлен ряд общих закономерностей их внутри клеточного паразитизма, определяющих характер и исход взаимодействий. Наиболее важная из них - выживание и размножение устойчивых к перевариванию микробных клеток в организме простейших,

что определяет незавершенный характер фагоцитоза, вызывая в итоге гибель хозяев. Исключение из этого правила демонстрируют лишь стафилококки, полностью утилизирующиеся инфузориями.

Сравнивая на ультраструктурном уровне динамику и характер фагоцитоза изученных грамотрицательных бактерий (иерсиний и псевдомонад), можно отметить принципиальное сходство их взаимодействия с инфузориями, несмотря на отдельные различия в деталях. Фагоцитоз этих бактерий начинался в первые минуты контакта, хотя интенсивность его была выше у инфузорий, поглощавших псевдомонад: формирование большого числа вакуолей (фагосом) наблюдалось уже через 15 минут от начала взаимодействия, тогда как в опытах с иерсиниями - только через 12-18 часов.

Морфологическая картина начальных этапов взаимодействия аналогична у иерсиний и псевдомонад: часть бактериальных клеток в фагосомах переваривалась уже с первых минут после их поглощения, и деструкция проходила по типу "уплотнения" стенок. Характерная особенность взаимодействия с псевдомонадами - слияние отдельных фагосом инфузорий в более крупную, чего не отмечали в экспериментах с иерсиниями и другими бактериями.

Исход взаимодействия инфузорий как с иерсиниями, так и с псевдомонадами складывается в пользу бактерий. На начальном этапе тет-рахимены, питающиеся бактериями, выступают в роли хищников. Однако в организме инфузорий утилизируется лишь часть микробных клеток. Уцелевшие бактерии, устойчивые к перевариванию, вели паразитическое существование в тетрахименах, причем они могли подвергаться Л-трансформации или оставаться морфологически неизменными и способными к активному делению в фагосомах инфузо-

рий. Разрушая клетку-хозяина, те и другие выходят в окружающую среду.

Закономерности внутриклеточного паразитизма грамположительных бактерий (листерий и эризипелотрикссов), выявленные в наших экспериментах, в принципе были сходными с описанными для иерсиний и псевдомонад. У листерий характер и последовательность деструктивных изменений аналогичны таковым у грамотрицательных бактерий. Значительная часть листерий (авирулентных и вирулентных) переваривалась в фагосомах инфузорий. Вместе с тем, подобно иерсиниям и псевдомонадам, отдельные резистентные к перевариванию листерий размножались, вызывали гибель инфузорий и выходили во внеклеточное пространство.

У эризипелотрикссов лизис бактериальных клеток в фагосомах простейших, хотя и идет по другому сценарию, в целом исход взаимодействия был столь же благоприятным для них.

При изучении внутриклеточных взаимодействий легионелл и холерных вибрионов с инфузориями авторами описаны закономерности, в принципе аналогичные выявленным нами: с одной стороны, деструкция многих бактериальных клеток с первых часов контакта, с другой - наличие бактерий без видимых морфологических изменений.

Характер и результат взаимодействий инфузорий со стафилококками (сапрофитическими и патогенными) оказались противоположными: фагоцитоз в этих случаях носил завершенный характер, бактерии полностью утилизировались простейшими.

Анализируя ультраструктурные механизмы взаимодействия патогенных бактерий с инфузориями, нетрудно заметить принципиальное их сходство с процессами, протекающими при заражении фагоцитов млекопитающих.

Как и при взаимодействии псевдомонад с инфузориями, значительным изменениям подвергалось ядро лейкоцитов, а клеточные мембраны приобретали такие же выступы. Сами псевдомонады также изменялись сходным образом: утолщенные клеточные стенки отшнуровывались и выпочковывались в эндоплазму. Воздействие на эукариотную клетку связывают с цитотоксином синегнойной палочки; явное сходство морфологических изменений не исключает того, что цитопатогенное действие псевдомонад, установленное в опытах с простейшими, также может быть обусловлено их токсином.

Работы по внутриклеточному паразитизму листерий, выполненные на различных моделях (макрофагах, эритроцитах, гепатоцитах, альвеоцитах и т.д.), также свидетельствуют о незавершенности фагоцитоза листерий. Установлено, что вирулентные листерии способны к более активному размножению в макрофагах. Электронная микроскопия показала, что бактерии быстро разрывают мембрану фагосомы и размножаются внутри цитоплазмы, избегая на ранних стадиях действия бактерицидных механизмов. Это связывается с факторами патогенности листерий - листериолизином О, гемолизином и, возможно, другими. Непатогенные листерии (*L.ivanovii*) медленнее разрушают фагосому макрофагов, причем только 36% бактериальных клеток проникает в цитоплазму, тогда как среди *L.monocytogenes* это наблюдается у 89% клеток.

Все вышеизложенное касается бактерий, отнесенных к факультативным внутриклеточным паразитам. Стафилококки, как известно, относятся к группе "внеклеточных" бактерий, которые не адаптированы к внутриклеточному паразитизму и поэтому легко утилизируются фагоцитирующими клетками. Процессы и исходы фагоцитоза стафилококков также аналогичны у простейших и "профессиональных" фагоцитов, что подтверждено как световой, так и электронной микро-

скопией. В экспериментах с инфузориями, фагоциты млекопитающих полностью переваривали патогенных стафилококков, не испытывая на себе их повреждающего действия.

Таким образом, прослеживаются общие закономерности процессов фагоцитоза бактерий различными эукариотическими клетками - простейшими и фагоцитами млекопитающих. Можно полагать, что в эволюционном плане первичны связи ряда патогенных бактерий именно с простейшими как давними и обычными их природными хозяевами при обитании в почвенных и водных экосистемах. Более того, не исключено, что патогенность простейших - как свободноживущих, так и паразитических - может быть обусловлена содержащимися в них патогенными микроорганизмами.

В заключение следует еще раз подчеркнуть наиболее важный момент: с самого начала внутриклеточного существования иерсиний, псевдомонад, листерий и эризипелотрикссов. Они дифференцируются на три неравновеликие части: значительное количество бактерий переваривается в фагосомах; другая часть подвергается L-трансформации (сферо-пласты, протопласты); наконец, отдельные бактериальные клетки сохраняются неизменными, размножаясь внутри тетрахимен. Происходящая таким образом селекция и последующее размножение устойчивых к перевариванию бактерий в организме инфузорий способна компенсировать гибель других микробных клеток. Этот механизм, очевидно, и обеспечивает поддержание численности и устойчивое существование патогенных бактерий в ассоциации с простейшими, что было выявлено при анализе их популяционной динамики. Если же фагоцитоз простейшими носит завершённый характер, исход межпопуляционных взаимодействий противоположен - бактерии быстро элиминируются из ассоциации с простейшими, как это видно на примере стафилококков.

Эти закономерности внутриклеточного паразитизма патогенных бактерий в инфузориях могут сказываться не только на динамике численности бактериальной популяции, но и на уровне вирулентности возбудителя, которая также является популяционным признаком.

### ***Усиление устойчивости к фагоцитозу в процессе пассивирования через инфузорий***

При незавершенном характере фагоцитоза в организме инфузорий неизменно остаются неповрежденные бактерии, которые делятся, в дальнейшем покидая фагосомы и разрушая клетку-хозяина. В окружающей среде они могут захватываться новыми особями простейших, и цикл взаимодействия повторяется; не исключено, что вследствие этого доля вирулентных (устойчивых к фагоцитозу) бактериальных клеток в общей популяции может возрастать.

Для проверки этого предположения исследователи поставили несколько серий опытов по пассивированию иерсиний, псевдомонад и листерий через аксеническую культуру тетрахимен. Приводим результаты этих экспериментов.

**Иерсинии.** При **первичном** заражении тетрахимен культурой *кишечных иерсиний*, с первых минут контакта начинался интенсивный фагоцитоз. Однако популяция инфузорий отличалась гетерогенностью по фагоцитарной активности: одни особи формировали 10-20 фагосом, другие - 1-2, а некоторые вовсе не поглощали иерсиний. Через сутки совместного культивирования в ряде препаратов встречались разрушенные инфузории (в среднем  $6 \pm 2,4\%$ ) на фоне внеклеточных бактерий (табл.).

**Таблица. 4. Усиление цитопатогенного действия бактерий в процессе пас-**

сирования через инфузорий (по

В.И.Пушкаревой, 1994)

| Вид бактерий                 | Средний % гибели инфузорий при |          |           |
|------------------------------|--------------------------------|----------|-----------|
|                              | I                              | II       | III       |
| <i>Y. enterocolitica</i> 79B | 6.0±2.4                        | 48.4±3.0 | 95.0±3.1  |
| <i>Y. pseudotuberculosis</i> | 3.0±2.0                        | 10.0±5.5 | 30.0±10.0 |
| <i>Y. pseudotuberculosis</i> | 70.0±5.3                       | 90.0±5.0 | 90.0±5.0  |
| <i>P. cepacia</i>            | 30.0±5.3                       | 40.5±2.0 | 50.0±10.0 |
| <i>L. monocytogenes</i>      | 0                              | 30.0±4.5 | 90.0±5.0  |

**На втором пассаже** - через сутки после подселения к интактным инфузориям особей, фагоцитировавших иерсиний - процент разрушенных тетрахимен существенно вырос, составляя от 10 до 50% - в среднем  $48,4 \pm 3,0$  (табл.). Высев из образцов на агар Хоттингера выявил увеличение концентрации кишечных иерсиний на 2-3 порядка ( $10^8$ - $10^9$  мко/мл) по сравнению с заражающей дозой ( $10^6$  мко/мл).

**На третьем пассаже** через сутки взаимодействия лишь единичные инфузории сохраняли активное физиологическое состояние, остальные претерпевали значительные патологические изменения, выражавшиеся в лизисе эндоплазмы, утере ресничек и заметном нарушении клеточных структур. Доля разрушенных инфузорий составляла в среднем  $95,0 \pm 3,1$  (табл.), варьируя в различных образцах от 5 до 100%. Концентрация иерсиний на третьем пассаже сохранялась на высоком уровне -  $10^9$  мко/мл.

**Псевдомонады.** В процессе пассирования *P. cepacia* через аксеническую культуру инфузорий также было отмечено нарастание цитопатогенного эффекта, хотя и не столь резко выраженное: средние показатели гибели инфузорий при первичном заражении составляли 30%, на втором пассаже - 40,5%, на третьем - 50% .

**Листерии** - как авирулентный, так и вирулентный штаммы - при первичном заражении не оказывали на клетки тетрахимен цитопатогенного действия. Однако дальнейшие события при пассажах развивались по-разному. Авирулентный штамм после третьего пассажа вызывал лишь замедление движений у 5-10% инфузорий без патологиче-

ских их изменений. Напротив, вирулентные листерий (штамм EGD) резко повышали цитопатогенную активность от пассажа к пассажи:

Если в *первом пассаже* зараженные инфузории не отличались от аксеноической культуры, то на *втором пассаже* зарегистрированы деструкция или гибель 30% тетрахимен, а после *третьего пассажа* 90% клеток погибали или имели необратимые изменения.

Таким образом, дифференциация авирулентных (утилизируемых) и вирулентных (устойчивых к перевариванию) микробных клеток в организме простейших полностью подтвердилась в экспериментах по пассированию иерсиний, псевдомонад и листерий через инфузорий. Очевидно, именно накопление устойчивых к фагоцитозу бактерий в ходе пассирования через простейших приводит к усилению их вирулентности. Однако остается неясным, идет ли речь о вирулентности (устойчивости к фагоцитозу) как таковой или лишь об усилении цитопатогенного воздействия именно на данного хозяина - инфузорий. Для ответа на этот вопрос мы провели параллельное пассирование иерсиний на макрофагах млекопитающих.

По аналогичной схеме было осуществлено трехступенчатое пассирование кишечных иерсиний того же штамма на перитонеальных макрофагах морских свинок и белых мышей. Как и культура инфузорий, макрофаги после заражения иерсиниями были неоднородны по фагоцитарной активности: через 15 минут контакта некоторые из них содержали 1-2 бактерии, другие - до 20, а третьи оставались интактными.

После *первого заражения* в среднем погибло около 20% макрофагов (от 10 до 30%), на *втором пассаже* среднее их число было уже 96% (от 60 до 100%), а после *третьего пассажа* во всех препаратах макрофаги оказались полностью разрушенными (табл.). В ходе



первичного заражения макрофагов иерсиний после разрушения клетки-хозяина выходили во внеклеточную среду. Дальнейшее их пассирование через интактную культуру макрофагов приводило к быстрым (18 часов) изменениям: округлению, пикнозу, отторжению клеток от поверхности стекла. При третьем пассаже пласт макрофагов полностью сползал со стекла через 6 часов.

В специально поставленном перекрестном опыте культуру макрофагов заразили иерсиниями, прошедшими 3 пассажа через аксеническую культуру инфузорий (без промежуточного высева на искусственные питательные среды). Выявленный цитопатогенный эффект был аналогичен тому, который проявляли иерсиний, прошедшие трехкратное пассирование через культуру макрофагов.

Таким образом, можно говорить об усилении одного из ведущих факторов вирулентности (устойчивости к фагоцитозу) как общей закономерности, проявляющейся в процессе пассирования бактерий через фагоцитирующие эукариотические клетки - как одноклеточные простейшие, так и "профессиональные" фагоциты млекопитающих. Те и другие как среда обитания, очевидно, вполне аналогичны для многих патогенных бактерий.

**Таблица. 5. Усиление цитопатогенного действия кишечных иерсиний на эукариотные клетки в процессе пассирования**

| Пасса-<br>жи | % поврежденных клеток |      |         |           |      |          |
|--------------|-----------------------|------|---------|-----------|------|----------|
|              | Инфузории             |      |         | Макрофаги |      |          |
|              | миним.                | мак- | Сред-   | миним.    | Мак- | средний  |
| I            | 3                     | 30   | 6,0±2,4 | 10        | 30   | 20,4±8,2 |
| II           | 10                    | 90   | 48,4±3, | 60        | 100  | 96,0±3,0 |
| III          | 5                     | 100  | 95,0±3, | 100       | 100  | 100      |

В процессе постоянных межпопуляционных взаимодействий, очевидно, происходит качественное изменение состава бактериальной популяции по селектируемому признаку. Если на "входе" взаимодействия с простейшими в бактериальной популяции преобладают клет-

ки, обреченные на переваривание, то на "выходе" из организма инфузорий, благодаря избирательному сохранению, численное преимущество получают клетки, устойчивые к фагоцитозу, что убедительно доказано на ультраструктурном уровне. Выходя из клетки хозяина в окружающую среду, такие селектированные вирулентные клоны вливаются в огромную гетерогенную по этому признаку почвенную (водную) популяцию бактерий. Понятно, что проследить их судьбу в этих условиях практически нереально; можно предположить, однако, что в воде они теряют селективное преимущество и усиленно элиминируются. Отсюда - небольшое число клеток, устойчивых к фагоцитозу, в исходной популяции бактерий - на старте взаимодействия с простейшими.

Описанные события, вероятно, вызывают *обратимую* селекцию вирулентных клонов возбудителя в итоге каждого взаимодействия с отдельным хозяином. Однако по выходе в окружающую среду бактерии поглощаются новыми особями простейших, так что процесс приобретает цепной характер. Моделирование такой циркуляции путем пассирования иерсиний, псевдомонад, листерий на простейших показало усиление их цитопатогенности, обусловленное, очевидно, последовательным возрастанием доли устойчивых к фагоцитозу клеток в бактериальной популяции. Можно полагать, что пассажи бактерий в естественных популяциях инфузорий или иных хозяев при высокой их численности способны накапливать селектируемые клоны в значительных концентрациях и тем самым вызывать устойчивое повышение вирулентности популяции возбудителя, одновременно сопровождающееся возрастанием ее численности в почве (воде).

## **Экологические особенности некоторых патогенных микроорганизмов**

Фактически данные свидетельствуют о том, что различные патогенные микроорганизмы, филогенетически далекие друг от друга и предъявляющие разные требования к конкретным условиям существования, обладают выраженным конвергентным сходством. Это – способность к более или менее автономному сапрофитическому существованию, что и объединяет их в экологически своеобразную, хотя обширную и неоднородную группу. В нее входят, кроме типичных случайных паразитов – возбудителей истинных сапронозов, некоторые микроорганизмы, занимающие промежуточное положение между случайными и факультативными паразитами, а по ряду экологических особенностей стоящие ближе к последним (лептоспиры, псевдотуберкулезный микроб).

К числу типичных сапронозов относятся инфекции, возбудители которых отличаются тем, что их связь с хозяевами носит эпизодический, необязательный и даже случайный характер и потому несущественна для существования микроба как вида (ботулизм, столбняк, легионеллез, мелиоидоз, синегнойная инфекция и др.).

Возбудители других инфекций также имеют обязательную сапрофитическую фазу, но характеризуются более тесными и регулярными связями с теплокровными хозяевами, хотя круг последних обычно весьма широк, а вовлечение тех или иных видов в циркуляцию возбудителя незакономерно. Паразитами таких микроорганизмов уже не столь случаен, в нем прослеживаются отдельные черты, сближающие их с факультативными паразитами. Такие инфекции не являются типичными сапронозами: они имеют определенное сходство с зоонозами, что дает основание рассматривать их как особую промежуточную группу инфекции – так называемых «сапрозоонозов».

Любые объекты внешней среды – почва, вода, растительные субстраты – резко отличны от организма по многим показателям, в том числе по гидротермическому режиму – одному из главных лимитирующих факторов для микроорганизмов. К тому же абиотические факторы внешней среды, в отличие от организма, испытывают сильные суточные, сезонные и непериодические колебания. К примеру, суточные колебания температуры в почвах умеренного пояса могут превышать 15°C, а сезонные, понятно, еще выше. Важно подчеркнуть, что в сапрофитической фазе возбудители испытывают непосредственное воздействие факторов внешней среды, находясь под прямым и жестким их контролем, что отличает их от паразитов, обитающих в организме хозяина. Естественно, первая черта, совершенно необходимая для сапрофитического существования возбудителей, – широкий диапазон экологической толерантности, т.е. сохранение жизнеспособности при больших колебаниях температуры, влажности, активной реакции среды, содержания органических веществ и пр.

Можно констатировать существование двух различных молекулярно генетических механизмов низкотемпературной адаптации микробных популяций. Первый из них происходит с участием температурно-индуцибельных «холодовых» изоферментов. Низкая температура, по-видимому, включает в работу сильные регуляторные локусы ДНК, что и приводит к усиленной экспрессии генома. Этот механизм обеспечивает ответ всей популяции при резкой смене температуры. Второй механизм реализует преимущество части популяции.

Существование различных неконкурирующих адаптивных механизмов, закрепленных в ходе эволюции, по-видимому, позволяет различным видам микроорганизмам иметь широкий температурный диапазон роста и тем самым успешно конкурировать за новую экологическую нишу и обеспечивать их выживаемость в ней.

Мезофилы и факультативные термофилы (термотрофы) – легионеллы, клостридии, мелиоидозный микроб – имеют иную температурную зону – иногда до 50-60°C, но плохо растут при низких температурах.

Определенный температурный диапазон обуславливает специфические закономерности сезонных колебаний численности различных возбудителей во внешней среде, зараженности животных и эпизоотического проявления инфекций. Так, иерсиниозы и листериозы имеют выраженную зимне-весеннюю или осеннюю сезонность, тогда как легионеллез, клостридиозы и холера – летнюю сезонность. Температурный режим в значительной степени определяет и закономерности географического распространения этих инфекций. В разных ландшафтных зонах, различающихся по гидротермическому режиму почв, наблюдается различная концентрация возбудителей в почве и связанное с этим эпидемическое проявление инфекций, что хорошо известно для ряда клостридий.

К числу важнейших факторов внешней среды, определяющих условия существования патогенных микроорганизмов, относится и влажность субстрата. Длительное питание и активное размножение многих из них как в почве, так и воде неудивительно: эти среды обитания чрезвычайно сходны по многим показателям. Обитая в почве, микроорганизмы, по существу, населяют микроскопические водоемы между частицами почвы, поэтому существенное значение имеет механический состав и физические свойства почвы. Нетрудно заметить выраженную приуроченность различных возбудителей к пойменным биотопам (депрессиям рельефа) с повышенной увлажненностью почвы. О большом значении влажности почвы свидетельствуют, как мы видели, и многие лабораторные эксперименты с различными патогенными бактериями. Строго говоря, температура и влажность, – на-

столько тесно взаимосвязанные факторы среды, что лишь условно можно рассматривать их изолированное воздействие; эту взаимосвязь отражает известное понятие «гидротермический коэффициент». При обитании во внешней среде патогенные бактерии, по видимому, экологически близки к сапрофитическим, для существования которых благоприятны сходные показатели гидротермического режима, хотя по ряду причин те и другие изучаются независимо.

Другие важные факторы внешней среды – активная реакция среды (pH), осмотическое давление, содержание неорганических веществ, в том числе микроэлементов, наличие различных органических субстратов. Особый интерес с точки зрения механизмов адаптации патогенных бактерий к обитанию вне организма хозяина представляет снижение питательных потребностей, олигоитрофильные и олигокарбофильные свойства, обуславливающие возможность прототрофного типа питания некоторых возбудителей во внешней среде, особенно при понижении температуры. К сожалению, работ, специально посвященных особенностям питания, потребностям в аминокислотах и факторах роста при обитании патогенных бактерий во внешней среде, крайне мало.

Закономерности распространения и численности патогенных микроорганизмов во внешней среде определяются, очевидно, не только абиотическими, но и биотическими факторами. Вопросы биоценологических взаимоотношений в почвенных и водных ценозах активно разрабатываются для сапрофитических бактерий; они представляют несомненный интерес и в отношении к возбудителям сапронозов. Известно, например, что спектр микрофлоры почв, специфичный для каждой ландшафтной зоны и для каждого типа почв, в большей мере формируются селективным воздействием почвенной фауны на микробные сообщества. Показано также, что водоросли – благоприятная

среда обитания различных микроорганизмов благодаря большому количеству воды в их оболочках и выделению органических веществ. Например, за 2 ч. совместного культивирования синезеленых водорослей с симбиотическими бактериями последние ассимилировали 20% меченных по  $^{14}\text{C}$  органических веществ. Неоднократно описаны ассоциативные отношения сапрофитических бактерий с простейшими, внутри которых они успешно размножаются. Возбудители инфекций изучены в этих отношениях гораздо слабее, хотя отдельные сведения подобного рода известны для них. На фоне широкого изучения закономерностей зонального распространения и симбиотических отношений анаэробных почвенных бактерий, в том числе различных клостридий, известны попытки такого анализа для столбнячного микроба и возбудителя газовой гангрены. Детально изучаются зональное распространение, особенности экологии в разных типах почв, сезонная динамика популяции и некоторых псевдомонад, однако подобных исследований для убиквитарно распространенной синегнойной палочки крайне мало. Причина такого отставания экологии патогенных микроорганизмов во внешней среде – идейная и методическая оторванность медицинской микробиологии от общих исследований по экологии микроорганизмов.

Резкие различия организма и внешней среды по многим условиям существования для паразита обуславливают неизбежность адаптивной изменчивости ряда важнейших свойств патогенных микроорганизмов – вирулентности, ферментативной активности, антигенного строения и др. Иными словами, переход от паразитического существования к сапрофитическому и обратно требует физиологической перестройки, которая в принципе может осуществляться как на уровне отдельного микроорганизма, так и на популяционном уровне.

Первый организм адаптации возбудителей к разным средам обитания можно назвать индивидуальным. Он предполагает потенциальное наличие у каждой микробной клетки смешанного набора изоферментов, работающих при разных температурах, либо температурозависимую экспрессию генов, кодирующих синтез изоферментов. В конкретных температурных условиях среды функционирует определенный из них, тогда как при сильном изменении температуры активность проявляет уже другой. На данный механизм, обеспечивающий широкие термоадаптационные возможности псевдотуберкулезного микроба, указывалось сразу после открытия у него изоферментов.

Второй возможный механизм адаптации возбудителей к разным средам обитания – популяционный, который предполагает селективное изменение гетерогенной популяции. В основе обратимой «фазовой» изменчивости и популяции бактерий, лежит исходная гетерогенность популяции по любому признаку. Селективные процессы в новой среде обитания не уничтожают такую гетерогенность, а как бы «смещают» ее в соответствующем направлении – путем изменения процентного соотношения особей с данными свойствами. Такая «направленная самоперестройка популяций микроорганизмов» детально обсуждена в работе В.Д. Белякова (1987).

В качестве примера можно привести гетерогенность гостальной части популяции лептоспир по признаку вирулентности: характеризуясь в целом высокой вирулентностью, она содержит немало негомолотичных, но авирулентных микробных клеток, причем это соотношение в организме другого хозяина может быть обратным. Гетерогенность внеорганизменной части популяции лептоспир и возможность избирательной элиминации при их обитании в почве обсуждались выше.



Нельзя исключить, что в процессах изменчивости патогенных бактерий по внешней среде определенную роль играет и обмен бактериальными плазмидами, генетическая информация которых может оказаться спасительной для бактерий при изменении условий существования. На принципиальную возможность этого указывает, к примеру, случай передачи термочувствительной плазмиды группы несовместимости H2, детерминирующей устойчивость к стрептомицину и тетрациклину, от сальмонелл кишечной палочке, причем передача плазмиды происходила именно во внешней среде, а не в организме хозяина. Ученые указывают на возможную генетическую трансформацию у бактерий в естественных сообществах, демонстрируя ее конкретно – у мелиоидозного микроба в стерильной почве, а также межвидовую трансформацию – у возбудителя сапа. Трансформация у бактерий – «не более удивительное приспособление, чем рассеивание пыльцы у растений».

Есть основания предполагать, что при переходе от свободноживущего к паразитическому возбудители типичных сапронозов оказываются способными использовать организм как среду обитания именно в силу своих широких экологических возможностей и физиологической универсальности, а не благодаря глубокой специализации к паразитическому образу жизни. Иными словами, диапазон их экологической толерантности включает в себя и условия в паразитической фазе.

В самом деле, ферменты, обеспечивающие проникновение и распространение в организме патогенных бактерий ( гиолуранидаза, нейраминидаза, некоторые протеиназы), известны и у типичных сапрофитов, которым необходимы деполимеризации структур отмерших тканей. Универсальна и вторая группа факторов патогенности, обеспечивающих в организме защиту от фагоцитоза: многие сапрофи-

тические бактерии также образуют капсулы и капсулоподобные структуры для защиты от различных неблагоприятных факторов внешней среды указывает, что легионеллы адаптированы к существованию внутри амёб, и при взаимодействии с макрофагами и моноцитами в организме человека они используют те же механизмы, что и в амёбах, в частности блокирование фагосомно-лизосомного аппарата. Значение pH амёб и макрофагов одинаково (6,9), будучи оптимальным для размножения возбудителя. Третья группа факторов патогенности – токсины – как будто строго специфична для паразитических форм, однако нельзя исключить по-видимому, что токсины могут быть одним из факторов антагонизма бактерий. Во всяком случае, показано, что энтеротоксин холерного вибриона оказывал ингибирующее действие на ряд бактерий, что привело авторов к заключению о его антагонистической активности в отношении микрофлоры. Это, однако, нуждается в подтверждении. С другой стороны, есть мнение, что токсичность для организма человека не является признаком, необходимым для существования холерного вибриона как биологического вида. Известна бактериальная токсичность почвы и воды, которую не удается нейтрализовать известными антитоксическими сыворотками и которая, вероятно, обусловлена сапрофитическими почвенными бактериями. Указывая на это Д.Г.Затула и С.Р.Резник (1973). в книге, посвященной токсичным метаболатам сапрофитических бактерий, приводят также данные о ферментах, связанных с патогенностью, у бактерий группы *sublitis – mesentericus*: гиалуронидазе, коагулазе, фибринолизине и др.

Наконец, к этому можно добавить еще одно соображение. Не исключено, что токсигенность не является раз и навсегда заданным свойством данного возбудителя. Синтез многих энтеротоксинов кодируется генами, локализованными в плазмидах, что позволяет предпо-

лагать возможность передачи генов токсигенности как в популяции конкретного вида, так и между разными видами в микробном сообществе.

Все изложенное дает основание усомниться в уникальности адаптивных приспособлений, которые в медицинской и ветеринарной микробиологии принято называть «факторами патогенности». В принципе те же механизмы необходимы микроорганизмам и при свободнодвижущем образе жизни: они должны прикрепляться к субстрату, проникать внутрь клеток, расщеплять органические соединения, защищаться от губительных факторов среды, успешно конкурировать с другими микроорганизмами и т.п. Понятно, что чем шире диапазон таких возможностей у микроба, тем шире и экологическая ниша. Занимаемая им а природе.

Характерная черта возбудителей сапронозов и сапрозоонозов – возможность автономного существования во внешней среде, что убедительно доказано для многих из них. Разумеется, у разных видов возбудителей или у одного вида в разных условиях соотношение темпов размножения и отмирания микробных клеток во внешней среде может варьировать, так что тип динамики популяции и уровень численности в субстратах внешней среды могут быть разными. Вопрос здесь заключается не столько в том, размножается ли тот или иной возбудитель во внешней среде, сколько в том, достаточны ли темпы размножения для компенсации его гибели на любом уровне численности и, значит, обеспечения существования популяции возбудителя во внешней среде.

Как уже указывалось, только в этих случаях внешнюю среду можно признать полноправной средой обитания возбудителя.

Закономерное обитание возбудителей сапронозов и сапрозоонозов в почве и воде, разнообразные симбиотические связи с почвенны-

ми и водными организмами наряду с циркуляцией среди наземных животных, делают их полноправными и самостоятельными сочленами естественных экосистем, так что они отвечают главному критерию природноочаговых инфекций. Хорошо известно, что единственным резервуаром возбудителей природноочаговых инфекций традиционно считаются животные. Накопленные к настоящему времени многочисленные и убедительные доказательства возможности длительного автономного существования популяции возбудителя во внешней среде позволяют, на наш взгляд, считать различные субстраты внешней среды самостоятельным, автохтонным резервуаром возбудителей в природе. Подобную точку зрения о существовании почвенных природноочаговых микозов высказывает В.М.Шарапов (1988). Это существенно расширяет как общие положения концепции природной очаговости болезней человека, позволяя считать природным очагом любую естественную экосистему, включающую популяцию возбудителя, так и конкретные представления о «жизненных схемах» возбудителей инфекций – путях их циркуляции (как эстафетной, последовательной, так и всеобразной – эпизодической и тупиковой) и резервации в природных очагах.

Вместе с тем, очевидно, что в арсенале традиционных подходов и средств изучения природных очагов практически нет методических приемов, позволяющих проводить современный популяционно-экологический анализ возбудителей в сапрофитической фазе существования.

Опыт борьбы с инфекционными заболеваниями свидетельствует о том, что противоэпизоотические и профилактические мероприятия эффективны в том случае, если детально изучены и познаны закономерности циркуляции возбудителя в природе. Патогенный микроорганизм, совершая биологический цикл развития, непрерывно переме-

щается из организма одного хозяина (среда I порядка) в организм другого. Это перемещение осуществляется через элементы внешней среды (среда II порядка – вода, почва, воздух), а также через переносчиков. Среди элементов II порядка важную эпизоотологическую роль играет почва, как промежуточная среда, куда с органическими отходами попадает значительное число патогенных возбудителей и яиц гельминтов, что создает потенциальную опасность возникновения эпизоотических очагов.

В почве, в зависимости от ее типа и структуры, под влиянием многообразных факторов одни патогенные микроорганизмы быстро погибают, для других почва является той промежуточной средой, через которую возбудители могут попадать в воду, воздух, на корма, другие объекты внешней среды и, достигая тем или иным путем организма хозяина, обеспечивают непрерывность циркуляции в природе, несмотря на разную степень «взаимодействия» с почвой. Следовательно, эпизоотологическая роль почвы при различных инфекциях неравнозначна, что обусловлено выживаемостью в ней патогенных микроорганизмов. Наибольшее эпизоотологическое значение почва имеет при таких заболеваниях как сибирская язва, столбняк, лептоспирозы, геогельминтозы и т.д.

Относительно выживаемости возбудителей этих инфекций в почве в литературе имеется множество сообщений. Интенсивность воздействия на микроорганизмы разных структур почвы, имеющегося в ней гумуса, различных микроэлементов, влаги, температуры, инсоляции разными авторами определяется неодинаково. Одни из них считают, что характер почвы во многом зависит от предпосылок, способствующих или препятствующих жизнедеятельности патогенных бактерий, а механический состав, структура, наличие органических веществ определяют интенсивность и характер жизненных процессов в

почве. Другие отдают предпочтение реакции почвы и изменению значения рН. Очевидно, что в почвах патогенные микроорганизмы развиваются или длительно живут только при определенных температурных условиях, соответствующей влажности, реакции среды, наличии органических веществ, оказывающих на них комплексное влияние. В каждом конкретном случае трудно бывает отдать предпочтение какому-либо одному фактору.

Эпизоотическое проявление сапронозных инфекций в конечном счете обусловлено механизмами и формами существования возбудителей как сочленов почвенных или водных экосистем. Разные стороны деятельности человека и, соответственно, те или иные социальные факторы активно влияют на эпизоотические ситуации: они способны менять популяционные параметры патогенного потенциала микроорганизмов и иммунного статуса животного, определить реализацию механизма передачи возбудителей, а также создавать новые, вторичные резервуары и пути циркуляции патогенных микроорганизмов.

Длительно господствовавшие представления о невозможности автономного существования возбудителей инфекций в окружающей среде (вне организма человека или теплокровных животных) базировались на тезисе об однозначно губительном воздействии на паразитов факторов внешней среды - как абиотических (неблагоприятная температура, дефицит питательных веществ и пр.), так и биотических (микробная конкуренция, хищничество простейших и пр.). Это предубеждение, однако, теперь развеяно многочисленными фактическими данными. У патогенных бактерий, способных к обитанию в почвах и водоемах, выявлены психрофильные свойства, "холодовые" изоферменты, а также миксотрофия с хемолитоавтотрофным типом питания во внешней среде (цикл многолетних исследований Г.П.Сомова с сотрудниками), сведения в этой книге, показывают, что разные компо-

ненты биоты способны под-                      держать популяции патогенных бактерий в почвенных и водных экосистемах, выполняя роль их естественных хозяев. При этом циркуляция возбудителей инфекций не ограничивается пределами видовой популяции хозяина на одном трофическом уровне (к примеру, простейшими): они могут мигрировать и "по вертикали" - по пищевым цепям сообщества от низших трофических уровней к высшим. Циркуляция возбудителей в почвенных и водных сообществах обеспечивает показатели численности и гетерогенности бактериальной популяции, адекватные конкретным условиям среды, а также необходимый уровень вирулентности, связанный с интенсивностью пассирования патогенных бактерий в популяциях естественных хозяев. Один из возможных путей "выноса" патогенных бактерий в наземные экосистемы - проникновение из почвы в растения через корневую систему с дальнейшей передачей зеленоядным млекопитающим при поедании инфицированных побегов растений. Столь неожиданная резервуарная функция растений для возбудителей болезней человека впервые установлена в экспериментах с иерсиниями и листериями, которые, как известно, эпизоотологически связаны с продуктами животноводства.

Качественно новая информация, полученная в последнее десятилетие, характеризует яркое экологическое своеобразие патогенных микроорганизмов - обитателей почв и водоемов, паразитизм которых у млекопитающих эпизодичен (случаен), не будучи обязательным условием их существования в природе. Важными следствиями этого являются и особенности организации паразитарных систем открытого типа, и выраженное своеобразие сапронозов среди прочих природно-очаговых инфекций, и специфические закономерности их эпидемиологии, выходящие за рамки привычных трактовок резервуара, источ-

ника, механизма передачи возбудителей и характера эпидемического процесса.

Наконец, в последние годы коренным образом меняются взгляды на процессы, традиционно толковавшиеся как "отмирание" патогенных микроорганизмов во внешней среде: вскрыты причины редкости и непродолжительности выделения культур из почв или водоемов. Речь идет о переходе многих патогенных бактерий в не культивируемое состояние при обитании в почве (воде), что с применением полимеразной цепной реакции удалось доказать как в экспериментах (иерсинии, листерии, сальмонеллы), так и обнаружением некультивируемых форм возбудителей псевдотуберкулеза, чумы и холеры в естественных почвах и водоемах очагов инфекций. Параллельно получены первые данные о генетических механизмах, обеспечивающих переход неспорообразующих бактерий и покоящееся (некультивируемое) состояние и идентифицированы гены, контролирующие этот процесс у сальмонелл. Вряд ли надо доказывать значение этих результатов для проблемы сохранения возбудителей инфекций в межэпизоотические и межэпидемические периоды.

Одно из центральных мест в инфектологии занимают представления о факторах патогенности микроорганизмов. Экологические и молекулярно-генетические аспекты этой проблемы, хотя и обсуждаются независимо в разных главах и под разным углом зрения, концептуально сходятся в едином фокусе, и не случайно. Многие факторы, определяющие патогенность бактерий для млекопитающих играют вместе с тем различную адаптивную роль и в других средах обитания - почве, воде, гидробионтах, растениях. Многообразие функции и универсальность обеспечиваются регуляторными механизмами молекулярно-генетической природы. Общая их схема сводится к наличию в бактериальной клетке сенсорного трансмембранного белка, пере-



дающего сигналы о параметрах окружающей среды на белок - регулятор экспрессии генов, кодирующих ряд признаков, которые, в частности, определяют и патогенность. "Включение" тех или иных функций (синтез определенных продуктов), таким образом, вызвано непосредственным воздействием факторов окружающей среды, и реакция бактериальной клетки, адекватная их изменениям, носит адаптивный характер в любой среде обитания.

Процессы циркуляции возбудителей инфекций в почвенных или водных сообществах при благоприятных условиях и их резервации в покоящихся формах (споровой или некультивируемой) для переживания неблагоприятных периодов в совокупности составляют основу экологических механизмов энзоотий и эндемий сапронозной природы. Можно полагать, что эта эпизоотиологически ключевая проблема, зашла в тупик именно из-за незнания или игнорирования экологии возбудителей инфекций вне наземных паразитарных систем - в почвах и водоемах.

Подводя окончательный итог, особо подчеркнем высокую продуктивность экологических и молекулярно-генетических исследований для решения коренных, нетривиальных вопросов эпидемиологии сапронозных инфекций. Экологическая эпизоотология и молекулярная эпизоотология — эти новые, параллельно развивающиеся ветви древней науки - при интеграции их идей, объектов, подходов и методов способны поднять эпизотологию на качественно новый уровень. В переосмыслении нуждаются не только ряд фундаментальных проблем, но и стратегические принципы эпизоотологического надзора при многих инфекционных болезнях животных.

Сведения по экологии патогенных бактерий во внешней среде немногочисленные, разрозненные, часто не поддаются однозначной трактовке, а потому обобщение этих материалов — трудная и неблаго-

дарная задача. Из огромного числа работ, констатирующих факты обнаружения тех или иных патогенных бактерий в объектах внешней среды, трудно сделать определенные выводы о закономерностях их сапрофитического образа жизни. Во многих работах содержатся прямые (инфицированность почвы, воды) или косвенные (заболеваемость людей и животных) данные, свидетельствующие о длительном существовании возбудителей во внешней среде, при отсутствии экспериментальных доказательств. В иных случаях, напротив, этому вопросу посвящены специальные лабораторные эксперименты, однако адекватность естественным условиям нередко весьма сомнительна.

Целенаправленные исследования по экологии во внешней среде выполнены для псевдотуберкулезного микроба и, в меньшем объеме, для лептоспир, листерий, сибиреязвенного микроба и патогенных микобактерий.

Оптимальной стратегией исследований по экологии патогенных бактерий во внешней среде, по-видимому, могут быть полевые эксперименты в естественной обстановке. Их число пока крайне незначительно, что объясняется серьезными, часто непреодолимыми методическими трудностями и отсутствием общих подходов к таким экологическим исследованиям.

Обобщая сведения о закономерностях обитания некоторых патогенных бактерий во внешней среде, мы не преследовали цель дать исчерпывающе полный обзор литературы – ни в отношении круга рассматриваемых возбудителей, ни в отношении сведений по каждому из них.

### *Leptospira interrogans*

**Leptospira interrogans** – возбудители лептоспирозов – один из немногих патогенных бактерий, сапрофитическое существование ко-

торых целенаправленно изучалось в естественных условиях природного очага в ходе многолетних полевых экспериментов, на которых мы остановимся подробнее.

Лабораторные опыты D.Smith и H.Self показали, что лептоспиры серогруппы *Australis* выживали в почве с сахарных плантаций (температура 20-29°C, влажность 34-37%, pH 6,1-6,2) до 43 суток при заражении почвы культурой и до 15 суток при внесении инфицированной мочи крыс. Лептоспиры ряда серогрупп обнаруживались в почве до 152 сут, причем несколько дольше они сохранялись при слабощелочной реакции среды. Лабораторные эксперименты других исследователей, как правило, демонстрировали сравнительно небольшие сроки существования лептоспир в почве или воде; эти сроки могут отличаться у лептоспир серогрупп.

Первые работы, выполненные в естественных условиях природного очага с применением прямой микроскопии почв, не смогли выявить предельных сроков существования внесенных в почву лептоспир из-за низкой их концентрации. Действительно, впоследствии выяснилось, что средняя концентрация в почве составляет всего  $33 \pm 11$  микробных тел на 1 мл надосадочной жидкости. В дальнейшем, с использованием биопроб на золотистых хомяках, было установлено, что лептоспиры серогруппы *Grippotyphosa* в почвах природного очага котловины оз. Неро (влажность 70%, pH 7,5-8,5) существовали свыше 9 мес после внесения, благополучно перезимовывая и сохраняя патогенность. Полевые эксперименты этих исследователей показали также, что в сухих, кислых почках (влажность 9,5-15,5%, pH 5,5-6,2) лептоспиры отмирали очень быстро (1-3 сут), тогда как во влажных (69-71%), слабощелочных (pH 7,5-8,5) почвах они переживали весь летний период, как указывалось, зимний сезон с минимальной температурой -34°C. В итоге выявлена достоверная прямая корреляция дли-

тельности существования лептоспир в почве с показателями ее влажности и кислотности. Ряд авторов отмечают связь между рядом свойств почвы и уровнем ее спонтанной зараженности лептоспирами. Затененность почвы растительным покровом благоприятствует существованию в ней лептоспир.

Не выявлено зависимости между длительностью выживания лептоспир в почве и исходной их концентрацией при внесении.

Возможность длительного существования лептоспир в почве подтверждается результатами других полевых исследований в данном очаге. Периодическая микроскопия случайных (взятых наугад) образцов почвы и сочетании их с их биопробой на хомяках выявила наличие патогенных лептоспир в 12% образцов. Важно отметить, что исследования проводились в период глубокой депрессии численности носителей инфекции – полевок-экономок. Эти результаты демонстрируют возможность постоянного (неопределенно долгого) обитания лептоспир в почве природного очага, даже при отсутствии хозяев, а также резервации возбудителя в почве на протяжении межэпизоотических сезонов.

Результаты всех описанных полевых исследований дали основание отнести главную роль в сохранении лептоспир в природном очаге их экологии во внешней среде.

Применение радиоизотопной ( $^{32}\text{P}$ ) маркировки всех полевок – носителей лептоспир на опытном участке открыло возможность точной количественной оценки распределения на территории «зараженных точек» – конкретных мест естественного пребывания лептоспир, выведенных в почву с мочой маркированных хозяев, - и, следовательно, анализа пространственной структуры внеорганизменной части популяции возбудителя.

Такой анализ, проведенный методом плоских связных графов, установил неравномерное (пятнистое) распределение точек с лептоспирами в почве, причем отдельные очажки, пространственно отграниченные, включали разное число «зараженных точек».

Было показано, что число «зараженных точек» территории растет нелинейно с увеличением числа маркированных носителей и поэтому ограничено. К примеру, при одновременном радиоизотопном мечении 14 носителей лептоспир на площади 1 га за 5 сут зарегистрированы 93 «зараженные точки», а семь носителей за 8 суток создали на той же площади 113 «зараженных точек». Отмечено также, что при раздельном мечении такого же числа полевок (на разных участках) суммарное число точек в несколько раз выше, а число точек, создаваемых одним зверьком, уменьшается изо дня в день. Все это объясняется регулярными посещениями зверьками одних и тех же точек и добавлением мочи в некоторые из них, общие для разных носителей. Поэтому увеличение числа носителей приводит не столько к росту числа «зараженных точек» на данной территории, сколько к возрастанию потенциала (заражающей способности) отдельных точек.

Другие модельные эксперименты позволили количественно оценить уровень контактов с зараженными точками как самих носителей, что приводит к регулярному добавлению возбудителя в эти точки, так и здоровых зверьков, что вызывает их заражение. С помощью разных приемов можно оценивать любые варианты контактов на опытном участке: контакты всех особей с отдельными зараженными точками, отдельного зверька со всеми зараженными точками и всех грызунов со всеми зараженными точками. Эти эксперименты выявили высокий уровень контактов полевок-экономок с зараженными точками территории: например, на одной из опытных площадок вероят-

ность контактов всех населявших ее полевков с одной зараженной точкой за сутки составляет 0,82, в том числе полевок-лептоспиросителей – 0,32 и здоровых зверьков – 0,50. Вероятность контактов с зараженной точкой одного носителя лептоспир за сутки была равна 0,02, а здорового зверька – 0,014.

Вполне очевидно, что цифровые показатели числа и распределения зараженных точек, а также их посещений инфицированными и здоровыми зверьками, полученные в ходе модельных экспериментов, могут служить исходными данными при создании математических моделей циркуляции возбудителя в природном очаге инфекции.

После того, как была выяснена дискретность внеорганизменной части популяции лептоспир, которая представлена совокупностью зараженных точек территории, встала задача изучить события, происходящие в отдельной такой точке: число выведенных в нее лептоспир, динамику их распределения и численности в почве, заражающую способность почвы. Этому был посвящен следующий цикл полевых экспериментов. Установлено, что около 70 % объема и отдельных порций мочи спонтанно зараженных полевок содержат возбудителя, причем среднее число лептоспир в одной порции мочи – около 2 млн. Внесение мочи полевок с такой концентрацией лептоспир на поверхность почвы и последующая микроскопия послойных и радиальных срезов почвы показали, что 97 % лептоспир обнаруживались в верхнем сантиметре в радиусе 1-2 см от места внесения. В сопоставлении с данными о проникновении радиоактивной ( $^{32}\text{P}$ ) мочи полевок (чаще всего на глубину 1 см) это свидетельствует о пассивном распределении лептоспир, в основном, обусловленном растеканием мочи. Через 6-12 ч концентрация лептоспир в почве снижалась примерно в миллион раз, достигая уровня «фона» интактной почвы ( $33 \pm 11$  микробных тел на 1 мл надосадочной жидкости), и уже не поддавалась достовер-

ной оценке прямой микроскопией. Вместе с тем полного отмирания лептоспир не происходило: в течение 10 сут (срок наблюдения) они обнаруживались в почве биопробой на золотистых хомяках.

Подсадка здоровых полевок на зараженные точки в разные сроки после их создания показала, что вероятность заражения зверьков быстро уменьшалась, так что через трое суток все точки утрачивали заражающую способность, несмотря на наличие в почве патогенных лептоспир. Срок регулярного заражения полевок на точках соответствовал продолжительности сохранения высокой концентрации лептоспир в почве точек; это привело к заключению, что заражающая способность почвы определяется достаточной концентрацией лептоспир, а не просто их наличием. Следовательно, высокая заражающая способность почвы должна обеспечиваться поддержанием в зараженных точках высокой концентрации лептоспир.

Действительно, опыты с радиоизотопной маркировкой полевок – носителей лептоспир доказали регулярное добавление возбудителя в общие зараженные точки, а подсадка на них здоровых зверьков выявила поддержание или регулярное возобновление заражающей способности почвы. Надо заметить, что даже при условии ежедневного добавления лептоспир в зараженные точки полевки заражаются при естественных передвижениях (а не при подсадке) лишь после многократных (140-180) контактов с точками, поскольку такие контакты обычно кратковременны. Посещая за сутки несколько зараженных точек, зверьки могут «набрать» указанное число контактов за 1-2 мес.

Быстрое падение численности лептоспир после попадания в почву, с одной стороны, и неопределенно длительное обнаружение в ней патогенных лептоспир, с другой – позволило предположить, что мы имеем дело не с гибелью всех выведенных в почву лептоспир.

а с избирательной их элиминацией из исходно гетерогенной гостальной части популяции возбудителя. По-видимому, наиболее многочисленная часть выводящихся из организма лептоспир быстро отмирает после попадания в почву (рис. 5), что и вызывает наблюдаемое в опытах резкое падение их концентраций в первые сутки.

популяции. Другая, несравненно меньшая по численности, часть представлена лептоспирами, переходящими к сапрофитическому существованию в почве. Это они регулярно обнаруживаются здесь как через несколько суток, так и через несколько месяцев после попадания в почву. Они же, очевидно, регистрируются и в случайных (взятых наугад) образцах почв природного очага. Несмотря на низкую численность, именно данная часть популяции обеспечивает, вероятно, сохранение лептоспир в природном очаге даже при отсутствии активной циркуляции.

Наконец, ничтожно малое число лептоспир из внеорганизменной части популяции внедряется в здоровых животных, обеспечивая тем самым процесс циркуляции возбудителя и пополняя гостальную часть его.

Можно полагать, таким образом, что почва, как среда обитания лептоспир выполняет важную селективную функцию при обоих способах существования популяции возбудителя – циркуляции и резервации.

Столь подробное изложение экологии патогенных лептоспир в сапрофитической форме существования и при смене сред обитания оправдывается, на наш взгляд, тремя моментами. Во-первых, данный цикл исследований был выполнен в естественных условиях природного очага инфекции, так что результаты в максимальной степени адекватны природным процессам. Во-вторых, полевые эксперименты – как прямые, так и модельные – позволили впервые дать точные количест-



венные оценки важнейших для существования возбудителя процессов, вполне пригодные для формализации. Наконец, намеченные цели и пути их реализации, а также разработанные общие подходы и комплекс методических приемов, адаптированных к возможностям полевых экспериментов, применимы отнюдь не только к лептоспирозам; они могут оказаться полезными при популяционно-экологическом анализе широкого круга инфекций, возбудители которых способны к сапрофитическому существованию.

### *Особенности гостальной части*

Среда обитания патогенных лептоспир также органы и ткани животных восприимчивых видов, а также внешняя среда. Почки, точнее – почечные клубочки и канальцы, а для некоторых сероваров целиком мочеполовой тракт оказались биологической нишей, в которой в процессе эволюции патогенные лептоспиры нашли необходимые условия для размножения. длительного сохранения и выделения во внешнюю среду. Это место обитания лептоспир. это их «дом» в организме.

Значимость животных того или иного вида для сохранения лептоспир оценивают по частоте лептоспиросительства у особей данного вида. Чем чаще и чем продолжительнее лептоспиросительство после перенесенного острого или хронического инфекционного процесса, тем большей определенностью можно считать вид резервуаром лептоспир данного серовара.

Носители лептоспир зарегистрированы у представителей 9 из 18 отрядов класса Mammalia, однако наиболее часто поражаются животные семейств, родов и видов из отрядов: Rodentia (грызуны), Insectivora (насекомоядные), Carnivora (хищные), Marsupialia (сумчатые). Основные хозяева лептоспир, как правило, вида, занимающие обширные территории и многочисленные по составу. Установлена

приуроченность большинства сероваров лептоспир к определенным видам животных. Насекомоядные служат основными хозяевами лептоспир серогрупп *Javanica*, *Australis* и *Autumnalis*.

Среди многочисленных представителей отряда хищных установлена адаптация лептоспир *Canicola* только к роду *Canis* и в Северной Америке - *Romona* к роду *Mephitis*.

Грызуны – основные хозяева лептоспир многих сероваров. Серые и черные крысы – общепризнанный хозяин иктерогеморрагических лептоспир. полевые мыши – серовара *mozdok*, серые полевки – *grippotyphosa*. Такая приуроченность позволяет судить о широте распространения лептоспир отдельных сероваров в природе по ареалу их основных хозяев.

Основными хозяевами лептоспир одного серовара могут быть животные различных видов, а у животных одного вида могут паразитировать лептоспиры различных сероваров и даже серогрупп. Для многих из них животное данного вида может быть случайным хозяином. Кроме того, резервуаром лептоспир одного и того же серовара в различных зонах могут быть животные разных видов. Пример этого – описанная ранее своеобразная этиологическая структура лептоспироза крыс в Юго-Восточной Азии. Характер вызываемого инфекционного процесса даже у особей одного вида может варьировать от совершенно бессимптомной инфекции до тяжелой болезни с летальным исходом. Вместе с тем между лептоспирами и их хозяевами устанавливается биологическое равновесие, не сопровождающееся видимым болезнетворным влиянием паразита на хозяина. Инфекция, вызываемая у крыс *Icterohaemorrhagiae*, а у мышей - *Ballum* и *sejro*, не имеет внешних проявлений.

Наиболее выраженная адаптация отмечается у иктерогеморрагических лептоспир к организму крыс. Эти лептоспиры, размножаясь

в тканях крысы, не приносят ей заметного вреда, но они же у человека вызывают болезнь Васильева-Вейля, убивают морских свинок и хомяков, поражают сельскохозяйственных животных.

*Grippytyphosa* много меньше адаптирована к своему хозяину – полевкам. В зоне, где инфицировано до 80 % популяции, некоторые зверьки медленно передвигаются, имеют выраженные поражения почек и даже погибают.

Степень адаптации *Canicola* к собаке занимает промежуточное положение между двумя упомянутыми лептоспирами. Хотя лептоспироз собак первоначально описан как штуттгарская болезнь, однако очень скоро выяснилось, что это сравнительно редкая форма течения инфекции. Подавляющее большинство собак переболевает бессимптомно и остается лептоспираносителями, а вид в целом – основной хозяин *Canicola*.

Паразитирование лептоспир. несмотря на выраженную адаптацию, не безразлично для организма хозяина. У грызунов-лептоспираносителей описаны множественные кровоизлияния в легких и почках, интерстициальный нефрит и дегенеративные изменения почечной паренхимы, слабость и потеря активности.

Критерии, на основании которых животных из отрядов грызунов, насекомоядных, хищных и сумчатых считают основными хозяевами определенных сероваров патогенных лептоспир, - это в первую очередь их устойчивая численность, высокая зараженность, способность обеспечить непрерывную циркуляцию возбудителя в очаге, обширный ареал, условная патогенность. длительное носительство возбудителя.

Инфекционный процесс у сельскохозяйственных животных характеризуется сглаженностью отношений между паразитом и хозяином. Проникновение возбудителя в организм сопровождается болез-

нюю только у немногих особей, у большинства же характеризуется бактериемией, образованием специфических антител и лептоспироурией. Продолжительность лептоспироурии исчисляется месяцами и даже годами.

Ареал и численность сельскохозяйственных животных постоянно увеличиваются. Вместе с человеком культурные породы животных занимают вновь осваиваемые территории. Численность их более чем достаточна для поддержания непрерывного эпизоотического процесса.

Животноводческие очаги стационарны и существуют независимо от природных, они встречаются в зонах, климатогеографические условия исключают существование природных очагов.

Область антропургической очаговости, регистрируемая по заболеваемости сельскохозяйственных животных, распространяется за пределы природной очаговости.

Этиологическая структура лептоспироза в антропургических очагах свидетельствует в пользу независимого существования. Так, например, в Российской Федерации от сельскохозяйственных животных выделены лептоспиры 6 серогрупп, а от человека, грызунов и насекомых – 12; в Южной и Центральной Америке – соответственно 7 и 14, в Австралии – 5 и 20 и т.д.

В Российской Федерации лептоспиры *Javanica*, *Bataviae*, *Australis*, *Autumnalis*, паразитирующие у мелких млекопитающих, не обнаруживаются у сельскохозяйственных животных, хотя в ряде случаев их выпасают на территории природных очагов, где циркулируют эти лептоспиры.

Основным хозяином лептоспир серогруппы *Romona* и основным источником возбудителя для человека и животных ряда лет считалась полевая мышь. Вместе с тем в Крыму, донских и предкавказских сте-

пях, в Северном Прикаспии. где полевая мышь не обитает, а также на Алтае и Дальнем Востоке, где *Ромона* от нее не выделена, свиньи и крупный рогатый скот инфицированы этими лептоспирами.

Лептоспиры *Ромона* выделены от свиней и крупного рогатого скота на всех континентах. В России на их долю от общего числа выделенных культур приходится: у крупного рогатого скота – 40 %, у свиней – 51,8 %, у полевых и лесных мышей – 23, 15 %. Однако у сельскохозяйственных животных выделяют серовар *Ромона*, а у мышей – преимущественно серовар *mozdok*, случаи выделения которого от свиней и крупного рогатого скота единичны.

У грызунов и сельскохозяйственных животных паразитируют лептоспиры различных сероваров и, следовательно, мыши не служат источником возбудителя лептоспироза свиней и крупного рогатого скота. Источник инфекции для поголовья благополучных ферм – это свиньи и крупный рогатый скот – лептоспираносители.

Такая трактовка абсолютно верна для России, однако в других регионах мира вопрос может стоять несколько иначе. Лептоспиры *Ромона* (серовар не идентифицирован) выделены в Северной Америке не менее чем от 25 видов диких животных, в том числе от крыс различных видов, ежей, полевок, сусликов, лисиц, диких кошек, скунсов, опоссумов, сурков, пальмовой куницы, собак. Частота обнаружения лептоспир в моче скунсов в США и Канаде составила 8-28 %, а продолжительность выделения до 6 мес. *Ромона* выделена от 10 из 30 лисиц, пойманных в штате Вирджиния.

Приведенные материалы дают основание предполагать наличие природных очагов *Ромона*, в которых лептоспиры паразитируют на диких животных упомянутых видов, однако эта проблема должна еще изучаться.

Антитела к лептоспирам *Tarassovi* у сельскохозяйственных животных выявлены на всех континентах. В России и странах ближнего зарубежья от общего числа выделенных культур к серогруппе *Tarassovi* относятся: у крупного рогатого скота – 20,8 %, у свиней – 42,25 %, и у грызунов, пойманных на неблагополучных по лептоспирозу животноводческих фермах, – 0,11 %. Лептоспиры этой группы – возбудители лептоспироза у свиней, крупного и мелкого скота во всех регионах страны. Из 17 сероваров, объединенных в эту группу, от свиней выделены *tarassovi*, *guide*, *vjetnami*, *moldaviae*. Серовар *tarassovi* убиквитарен, *vjetnami* выделен в Татарии и Киргизии, серовар *moldaviae* – оригинальный, он эндемичен для Молдовы. Природные очаги лептоспир *Tarassovi* в России не обнаружены. За рубежом лептоспиры серогруппы *Tarassovi* выделены в США у опоссумов и енотов (Gorman, 1962), в Никарагуа – от опоссумов.

Следовательно, у диких обитателей лептоспир *Tarassovi* обнаруживаются редко. Большая часть случаев обнаружения приходится на синантропных или пастбищных грызунов, и тогда невозможно решить, является ли зверек-носитель основным хозяином или он сам заразился от сельскохозяйственных животных.

Широкая распространенность лептоспироза свиней и крупного рогатого скота, вызываемая лептоспирами *Tarassovi*, отсутствие природных очагов и хозяев этих лептоспир среди диких млекопитающих позволяют сделать вывод, что на территории нашей страны сельскохозяйственные животные служат основными хозяевами, а значит, и источником возбудителя инфекции.

Лептоспиры серогруппы *Gripporyphosa* выделяют от крупного и мелкого скота преимущественно на Северном Кавказе и в Средней Азии, где нет природных очагов этих лептоспир. Напротив, в лесной зоне европейской части России, несмотря на интенсивные эпизоотии

*Grippyphosa* у полевок, он редко диагностируется у крупного рогатого скота. Что свидетельствует о паразитировании у животных этих двух видов различных популяций лептоспир. Свиньи инфицируются *Grippyphosa* спорадически.

Лептоспирами *Canicola* и *Icterohaemorrhagiae* сельскохозяйственные животные заражаются от основных хозяев этих лептоспир – собак и серых крыс. Собаки довольно часто инфицируют сельскохозяйственных животных. Обычно это инфицирование заканчивается спорадическими случаями заболевания без развития эпизоотического процесса. Однако в ряде случаев лептоспиры *Canicola* были причиной энзоотий лептоспироза, охватывающих ряд ферм и значительное число животных. Такие энзоотии описаны у свиней в Венгрии, в Великобритании, у крупного рогатого скота в США. Республике Куба. Из 1000 откормочных телят 2-4 месячного возраста заболели лептоспирозом с типичными симптомами иктерогемоглобинурии около 400, пали – 123, летальность среди телят, подвергнутых лечению, составила 30 %. а когда лечение не проводилось или было запоздалым – до 80 %. Лептоспиры обнаруживались в моче 60 % телят неблагополучной фермы, их количество достигало в отдельных пробах 60-70 в поле зрения. От павших телят и из мочи бродячих собак получено 10 изолятов *Canicola*.

Приведенные данные свидетельствуют о потенциальной опасности лептоспир серогруппы *Canicola* для сельскохозяйственных животных. Это необходимо учитывать и при организации противоэпизоотических мероприятий, и при специфической профилактике лептоспироза.

Основные хозяева иктерогеморрагических лептоспир – крысы. Количество положительных реакций у крупного рогатого скота и свиней с этими лептоспирами получено соответственно: в Европе – 10,47

и 27,35 %, Азии – 25,71 и 31,97 %, в Северной Америке – 4,62 и 11,05 %; Южной Америке – 3,25 и 19,8 %; Австралии – 0,25 и 2,56 %; в СССР – 2,71 и 3,71 %. Вместе с тем количество выделенных культур непропорционально мало по сравнению с положительными РМА и от общего числа выделенных культур Советском Союзе составляет у крупного рогатого скота 0,54 % и у свиней 0,83 %. Количество положительных реакций у сельскохозяйственных животных с этими лептоспирами из года в год возрастает. Это можно объяснить постоянным инфицированием животных от крыс, которое заканчивается в большинстве случаев образованием антител в сравнительно невысоком титре и лишь у немногих животных – лептоспионосительством. Иктерогеморрагические лептоспиры пока не вызывают эпизоотического процесса у сельскохозяйственных животных, но, видимо идет активная адаптация лептоспир серогруппы *Icterohaemorrhagiae* к организму свиней и крупного рогатого скота, и если сегодня это один из основных возбудителей лептоспироза человека и крыс, то в недалеком будущем он может стать и одним из основных возбудителей лептоспироза сельскохозяйственных животных.

Лептоспиры *Hebdomadis* ( по новой номенклатуре три самостоятельные серогруппы : *Hebdomadis*, *Sejroe* и *Mini*) выделены от грызунов, насекомоядных, сумчатых, хищных и рукокрылых. На территории России и стран ближнего зарубежья их основные носители – это мышевидные грызуны и в меньшей степени насекомоядные. До недавнего времени бытовала точка зрения, что крупный рогатый скот инфицируется лептоспирами *Hebdomadis* и *Sejroe* при выпасании на территории природного очага или через корма, инфицированные мочой грызунов-лептоспироносителей. Их паразитирование на крупном рогатом скоте без вовлечения в эпизоотический процесс диких обитателей природных очагов считали маловероятным.



Большое количество положительных реакций с упомянутыми лептоспирами и малое количество выделенных культур позволили сформулировать учение об иммунизирующей субинфекции при лептоспирозе, согласно которому крупный рогатый скот постоянно инфицируется малыми дозами лептоспир *Hebdomadis*, отвечая на это образованием антител и формированием иммунитета. Эта точка зрения в наши дни полностью отвергнута.

Замена в бактериологической диагностике сывороточных сред твин-альбуминовыми, на которых хорошо растут лептоспиры *Hebdomadis*, *Sejroe*, показала, что редкое выделение этих лептоспир от крупного рогатого скопа обусловлено не иммунизирующей субинфекцией и не отсутствием лептоспир в организме, а использованием сред, не обеспечивающих роста. Оказалось, что лептоспиры *hardjo* (серогруппа *Sejroe*) столь же часто выделяются от крупного рогатого скота, сколь обнаруживаются специфические антитела к ним.

Полученные данные подтвердили точку зрения, что крупный рогатый скот служит основным хозяином лептоспир серовара *hardjo*.

Свиньи инфицированы лептоспирами серогрупп *Hebdomadis*, *Sejroe* меньше, чем крупный рогатый скот.

Общепризнанные хозяева лептоспир *Australis* в природе – это насекомоядные, реже грызуны. Например, у ежей они сохраняются в почках во время зимней спячки и передаются половым путем. В России и странах ближнего зарубежья эти лептоспиры выделены от обыкновенных ежей, водяных полевок и нутрий, болотных черепах, мышевидных грызунов. Природные очаги *Australis* широко распространены также в странах Европы. Северной и Южной Америки. Азии в Австралии.

Внимание на этой серогруппе акцентировано в связи с появлением за последние годы значительного числа сообщений о высокой

зараженности этими лептоспирами сельскохозяйственных животных, особенно свиней, в Северной Италии. Англии. Ирландии.

Инфицирование домашних животных *Australis* стала обычным в Англии. Антитела выявлены: у свиней – 19,2 %; лошадей – 31,7 %; овец – 8,8 %; крупного рогатого скота – 23 %; серовар *bratislava* выделен от овец и *Munchen* от свиней. Эти же серовары выделены в Англии и от насекомоядных.

Лептоспиры серогрупп *Australis* выделены от коров или павших телят во Франции, Нидерландах, в Австралии.

В 1972 г. в крупном свиноводческом хозяйстве было установлено наличие у свиней антител в высоком титре только лептоспирами *Australis*. Однако поскольку подтвердить бактериологическими исследованиями эти реакции не удалось, они были квалифицированы как межгрупповые на заражение свиней *Romona*.

Высокая зараженность свиней лептоспирами сероваров *munchen* и *bratislava* серогруппы *Australis* позволили Эллису отнести свиней наряду с насекомоядными к числу основных хозяев этих лептоспир.

Лептоспиры других серологических групп не вызывают у сельскохозяйственных животных активного эпизоотического процесса, хотя в ряде случаев они выделены от больных или клинически здоровых животных.

Лептоспиры серогруппы *Ballum* широко распространены в природе, они выделены от 49 видов млекопитающих на всех континентах. От крупного рогатого скота эти лептоспиры выделены в Исландии. в Венесуэле, в Новой Зеландии. от свиней – в Чехо-Словакии. от овец – в Аргентине. Однако спорадические случаи выделения *Ballum* не позволяют считать сельскохозяйственных животных ни основными, ни дополнительными хозяевами этих лептоспир.

Таким образом, сельскохозяйственные животные не только на территории России, но и в глобальном масштабе служат основными хозяевами – резервуаром лептоспир сероваров *tarassovi* и *romona*, а крупный рогатый скот, кроме того, *hardjo*, свиньи – *munchen* и *bratislava*.

Роль крупного и мелкого рогатого скота в сохранении лептоспир *Grippotyphosa* в природе необходимо еще изучать. Также нужно дать оценку роли лептоспир других сероваров, кроме *hardjo*, серологических групп *Hebdomadis*, *Sejroe*, *Mini* в патологии сельскохозяйственных животных.

Лептоспиры *bratislava*, *Javanica* и др. паразитируют на территории России в природных очагах у мелких диких млекопитающих, но пока не поражают сельскохозяйственных животных. Это дает основание предположить, что в ближайшие годы, а, скорее всего десятилетия, они не будут играть существенной роли в патологии сельскохозяйственных животных. Но постоянный контроль необходим.

### ***Пути естественного заражения***

Внутривидовое перезаражение животных, т.е. свиней от свиней, крупного рогатого скота от крупного рогатого скота, происходит в тех случаях, когда эпизоотический процесс вызывают лептоспиры, основными хозяевами которых служат сельскохозяйственные животные. Так, например, лептоспиры серовара *hardjo* паразитируют на крупном рогатом скоте, и заражение здоровых животных происходит только от крупного рогатого скота. Источник лептоспир сероваров *tarassovi*, *romona* во всех случаях – сами сельскохозяйственные животные, поскольку другие источники этих возбудителей на территории страны не известны.

Если сельскохозяйственные животные — дополнительные хозяева, то заражение обычно происходит от основных хозяев: полевых крыс, серых крыс, насекомоядных, собак и т.п.

Вспышки лептоспироза после ввоза животных-лептоспираносителей в благополучное хозяйство описаны многими исследователями и наблюдались практическими ветеринарными врачами и ни у кого не вызывают сомнений.

Межвидовое заражение, например, свиней от крупного рогатого скота и крупного рогатого скота, ягнят и лошадей — от свиней также многократно описано в литературе.

Заражение крупного рогатого скота в пастбищный период наблюдали многие исследователи.

Обмен возбудителями между свиньями и крысами, идет слабо, а при эпизоотии Ромона у свиней крысы бывают поражены только иктерогеморрагическими лептоспирами. При обследовании 509 крыс, пойманных в неблагополучном по лептоспирозу свиноманнике, ни у одной из них не обнаружил антител к лептоспирам Ромона и Tarassovi.

Крысы, отловленные на фермах, имели антитела к лептоспирам Ромона в 14,8 %, а отловленные в городе — только в 3,2 % случаев.

Приведенные материалы показывают, что крысы и сельскохозяйственные животные могут заражаться друг от друга лептоспирозом.

Крупный рогатый скот от свиней или свиньи от крупного рогатого скота в большинстве случаев заражаются при использовании для поения или купания общих водоемов со стоячей водой (пруды, болотца, лужи). Территориальное разделение свиноводческих ферм от ферм крупного рогатого скота, прекращение доступа животных к открытым водоемам практически сводит к нулю возможность перезаражения животных этих двух видов.

От собак сельскохозяйственные животные заражаются через инфицированную воду. Кроме того, собаки, как и пушные звери, могут заражаться при поедании продуктов убоя больных животных.

### *Erisipelothrix rhusiopathiae*

**Erisipelothrix rhusiopathiae** – возбудитель эризипелоида – длительно выживает в речной и прудовой воде, особенно при низких температурах: при 37°C до 135 сут, при 20°C – до 545, при 5°C – до 970 сут. В почве из нор грызунов при температуре 0-5°C эризипелотрикс регистрировались 280 сут (срок наблюдений), а во влажной, богатой органическим веществом почве при 20°C их концентрация на 30-е сутки возросла в 700-1000 раз. Размножение эризипелотрикса отмечено в мертвых тканях на леднике, а в гниющих трупах микробы обнаруживаются до 9 мес.

В естественных условиях отмечено сохранение эризипелотрикса в воде от осени до весны, а также выявлена связь интенсивности эпизоотии среди мелких млекопитающих с температурами и количеством осадков в летнее время. Наиболее часто культуры выделяются в зимне-весенний период, причем частота изоляции эризипелотрикса из внешней среды может быть в 3-4 раза выше, чем от грызунов.

### *Tularensis francisella*

**Tularensis francisella**-возбудитель туляремии обладает значительной устойчивостью во внешней среде, особенно при низких температурах. Проведено достаточное количество исследований по выживаемости возбудителя туляремии в воде открытых водоемов, при различной постановке экспериментальных исследований в лабораторных условиях, на зернофураже, в трупах погибших животных и т.д. Что касается выживаемости туляремийного возбудителя в почве, то этот вопрос привлек к себе гораздо меньше внимания исследовате-

лей, по всей видимости потому, что почва в эпизоотологии и эпидемиологии туляремии играет менее значительную роль, чем при лептоспирозах. Такое отношение к вопросу изучения выживаемости возбудителя в почве и влияния почвы на экологию возбудителя является не совсем оправданным. Тем не менее, по данным опубликованным в литературе, во влажной почве 23-29°C возбудитель может сохраняться до 2.5 месяцев, при +4°C - до 4 месяцев, в подсохшей почве – 7 – 10 суток. В инфицированном иле при -7°C он сохраняется до 3 месяцев.

Проведенные рекогносцировочные исследования установили, что природные очаги туляремии приурочены к почвам несколько иного состава, чем при лептоспирозах, а именно к дерновым, оглеенным, глинисто-песчаным и супесчаным с сильно-, средне- и слабокислой реакцией. Содержание азота в этих почвах очень низкое, содержание фосфора и калия – низкое и очень низкое.

### ***Listeria monocytogenes***

***Listeria monocytogenes*** – возбудитель листериоза – растет в широком диапазоне температур, однако, его подвижность, хорошо выраженная при 20°C, утрачивается при 37°C. Вирулентность листерий, изученная на модели куриных эмбрионов, оказалась выше у штаммов, выращенных при 4°C, чем при 37°C, благодаря активизации цитотоксического компонента гемолизина при низких температурах.

По данным Л.А.Поманской в прудовой воде листерии выживали 737 сут(срок наблюдения), причем при низких температурах (2-5°C) срок этот возрастает. Указывает, что наиболее длительное сохранение и активное размножение листерий в воде наблюдалось при 4°C. Увеличение жизнеспособности листерий с понижением температуры от 37°C до 4°C отмечено и в других экспериментах. Концентрация

листерий в речной и прудовой воде при 5°C возрастала за 1-2 нед в 500-900 раз. Размножение в воде отмечено и при 18-20°C: за 7-12 сут концентрация микробов возрастала в сотни и тысячи раз; размножение стимулировали и органические вещества. Описано широкое распространение листерий в сточных водах, речной, озерной воде, иле, их преобладание над сальмонеллами как по численности, так и по жизнеспособности. При обитании в сточных водах наибольшая концентрация листерий наблюдалась в осадке.

Сроки выживания листерий в почве также велики, составляя 6-12 мес. Доказаны высокие темпы размножения листерий в почве: при 18-20°C за 6 сут их концентрация возрастала в 1500-3000 раз. Наиболее интенсивное размножение листерий в почве происходит в весенний и осенний периоды, что автор связывает с низкими температурами и высокой влажностью почвы. Темпы размножения зависят, кроме температуры, от гумусового состава почв, содержания азота, влажности, величины pH; в черноземах концентрация листерий за 4-10 сут возрастала в 1200-4000 раз. Активно размножаются листерии в различных растительных субстратах, особенно при низких температурах. Длительное обитание и размножение листерий в почве подтверждено и экспериментами. Почву считают резервуаром листерий в природе, и указывают на резервуарную роль внешней среды не только для *L. monocytogenes*, но и для шести других недавно выявленных видов листерий.

Концентрация листерий во внешней среде повышается весной и осенью, зимой стабилизируется, а летом снижается, что показано при изучении в естественных условиях. При 18-25°C в почве и растительных субстратах наблюдаются процессы диссоциации и L-трансформации листерий, которые имеют адаптивную природу, определяя возможность существования листерий в летний период. Обита-

ние во внешней среде может сопровождаться также обратимыми изменениями ферментативной активности и вирулентности листерий. В этих условиях отмечена и диссоциация листерий на S– и R–формы, причем последняя сохраняет заражающую способность. Измененными свойствами обладали 40 штаммов листерий, выделенные из силоса.

Изложенные факты привели к заключению, что листерии являются психрофильными микробами, имеющими две среды обитания (организм хозяина и внешняя среда), а листериоз следует отнести к сапронозным инфекциям.

### *Clostridium perfringens*

**Clostridium perfringens** – возбудитель газовой гангрены – при экспериментальном внесении сохранялся в почве 3 года (срок наблюдения) с периодическими колебаниями численности; с весны до осени отмечено размножение микроба. В экспериментально зараженной почве пастбищ эти клостридии регистрировались на протяжении 6 мес., на глубине не менее 10 см.

Жизнедеятельность возбудителя газовой гангрены возможно лишь у условиях почвенного биоценоза, тогда как в стерильной почве они быстро отмирают, что объясняется какими-то симбиотическими отношениями. Подобное свойство отмечено и у столбнячного микроба, который при обитании в почве образует «неразделимый симбиотический комплекс с другими микроорганизмами».

Многочисленные факты заставляют придавать исключительно важное значение почве как среде обитания клостридий. Т. И. Сергеева указывает на преобладание у почвенных штаммов столбнячного микроба «функций, присущих микробам-сапрофитам, над функциями, характерными для паразитов». М. И. Тарков подчеркивает несоответствие наибольшей биологической активности и патогенностей у кло-



стридий, заключая, что патогенность – нередко случайное, второстепенное свойство, которое может и не проявляться. Точка зрения, что патогенные клостридии – почвенные микроорганизмы, в разной форме высказывалась многими исследователями.

В пользу этого, кроме изложенных фактов, приводят гораздо большую частоту обнаружения патогенных клостридий в почве по сравнению с содержимым кишечника животных, а так же не однозначно установленную корреляцию между заболеваемостью людей и обсемененностью почв микробом.

Альтернативная позиция состоит в том, что единственной средой обитания патогенных клостридий, где они могут жить и размножаться, служит кишечник травоядных животных.

Относительная роль животных и почвы может различаться в разных ландшафтных зонах: с севера на юг, по мере улучшения почвенно-климатических условий, уменьшается роль животных и возрастает роль почвы как резервуар столбнячного микроба.

### ***Pseudomonas pseudomallei***

***Pseudomonas pseudomallei*** – возбудитель мелиоидоза также обладает термофильными свойствами. Так, в стерильной речной воде мелиоидозный микроб наиболее интенсивно размножался при 20 и 37°C, при 11-13°C темпы размножения падали, а при 7-8°C размножение прекращалось. Возбудитель мелиоидоза сохранял жизнеспособность в воде до 9 лет (срок наблюдений), причем темпы его размножения весьма высоки: за 3-4 сут концентрация микроба в воде может возрасть более чем в 100 000 раз. Многочисленные исследования, проведенные во Вьетнаме, Австралии и Малайе, убедительно показали обитание и размножение возбудителя мелиоидоза в почве, воде и иле. Большой фактический материал приводит многих исследовате-

лей, начиная с 30-х гг., к выводу, что резервуаром возбудителя мелиоидоза в определенных географических районах служит вода и почва.

Мелиоидоз относят к сапронозным инфекциям, указывая на возможность сапрофитического существования возбудителя в некоторых регионах и, подчеркивая широкий диапазон изменчивости микроба, позволяющий ему легко адаптироваться к разным условиям обитания, как во внешней среде, так и в организме различных хозяев.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

***Pseudomonas aeruginosa*** – возбудитель синегнойной инфекции – обычный обитатель водоемов, различных растительных субстратов, характеризующийся ubicвитарным распространением, причем патогенные свойства синегнойной палочки проявляются в отношении множества разнообразных организмов – теплокровных животных, членистоногих, растений.

Так, синегнойная палочка обнаружена в большом числе проб из экосистем бессейна Миссисипи, причем наиболее часто бактерий выделяли из донных осадков. Распределение синегнойной палочки в реках было связано с доступностью кислорода и питательных веществ, а также со скоростью течения. В другом случае свыше 1200 штаммов *Ps. aeruginosa* изолировали из водопроводной воды, химический состав которой, в частности концентрация кислорода, определял ту или иную высеваемость бактерий. Синегнойная палочка оказалась эпидемиологически наиболее значимым микроорганизмом в воде плавательных бассейнов, в том числе бассейнов с теплой минеральной водой.

Эксперименты показали, что синегнойная палочка может существовать в воде, несколько снижая численность, при полном отсутствии углеродосодержащих органических соединений, а после мини-

мального добавления питательных веществ быстро восстанавливала численность и ферментативную активность. По-видимому, синегнойная палочка подвержена значительной изменчивости при сапрофитическом существовании, о чем, в частности, свидетельствует частое выделение атипичных по биологическим свойствам культур из внешней среды хирургических стационаров.

Синегнойная палочка стала частым возбудителем внутрибольничных инфекций именно в силу особенностей экологии – нетребовательности к органическим веществам, широкому диапазону устойчивости к различным факторам внешней среды, в том числе и к дезинфектантам.

Эволюционно род псевдомонад гипотетически представить в виде последовательного ряда от облигатных сапрофитов к факультативным паразитам (сапрофитам с возможной паразитической формой жизни) и облигатным паразитам. К облигатным сапрофитам относятся *P. saccharophila*, *P. flava*, *P. pseudoflava*, *P. palleroni*, к облигатным зоопаразитам — *P. mallei*, и к облигатным фитопаразитам—большая группа флюоресцирующих видов псевдомонад. Наиболее многочисленной является промежуточная группа псевдомонад. К ней относятся псевдомонады, у которых выявлен паразитизм на растениях, животных и человеке изолированно или в сочетаниях. *P. mallei* и другие псевдомонады, которые выделялись у больных людей, называют псевдомонадами медицинского значения. Три вида псевдомонад (*P. mallei*, *P. pseudomallei*, *P. aeruginosa*) вызывают болезни, имеющие самостоятельные названия: сап, мелиоидоз (ложный сап) и синегнойная инфекция. Наряду с этим в структуре госпитальной инфекции небольшая доля (единицы или доли процента) вызывается псевдомонадами второй (промежуточной) экологической группы. Среди них чаще других выделяют *P. ceracia*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. stutzeri*. Однако

наибольшее медицинское значение среди псевдомонад этой группы имеют *P. pseudomallei* и *P. aeruginosa*. Экология и природа полинатогеипости сапрофитов представлена ниже и рассматривается на примере этих двух видов микроорганизмов.

*P. aeruginosa* вызывает инфекцию у человека, а также у многих видов животных и растений. Так, эта псевдомонада обуславливает септицемию у норок и птиц, некротизирующие энтериты у крупного рогатого скота, свиней, спонтанные аборты у коров. Синегнойная палочка патогенна для салата, банана, табака, лука, орхидных, сахарного тростника, а при искусственном заражении — для картофеля, томатов, огурцов, чая, петрушки, кольраби. Отдельные авторы считают, что резервуаром *P. aeruginosa* является кишечник теплокровных. В этом случае паразитический образ жизни считается основным. Большинство же специалистов придерживается того мнения, что этот вид микроорганизмов является свободноживущим (неживая среда — главная среда обитания). При этом организм человека, животных и растений, по мнению одних, является случайной средой обитания, а по мнению других — дополнительной. Характерной особенностью *P. aeruginosa* является повсеместное распространение.

Что касается *P. pseudomallei*, то анализ литературы дает основание полагать, что сапрофитический образ жизни для этой псевдомонады свойственен только в определенных географических регионах. В тоже время для мелиоидоза характерно появление завозных эндемичных очагов. Эпидемиология этой инфекции подсказывает, что судьба возбудителя мелиоидоза зависит прежде всего от природно-климатических условий региона его обитания (завоза), что характеризует эту псевдомонаду как геоноз с широким распределением и среди животных. Недавно было продемонстрировано, что в природных условиях мелиоидозом болеют представители 49 видов животных, пре-

надлежащих к 15 отрядам, (приматов, парнокопытных, мозолоногих, не парнокопытных, ластоногих, хищных, китообразных, грызунов, зайцеобразных, неполнозубых, голубей, насекомоядных, попугаев, сумчатых, гусеобразных) и классу рыб.

Некоторые виды псевдомонад, являясь возбудителями госпитальных инфекций, проявляют также фитопатогенное действие: *P. serasia* вызывает мягкую гниль стебля и луковицы лука, а *P. putidea* и *P. fluorescens* – мягкой гнили различных растений.

Изложенное свидетельствует, что одни и те же виды псевдомонад медицинского значения способны выживать как в почве, воде, так и вызывать инфекции у самых различных видов животных и растений. Какова же природа факторов, позволяющих псевдомонадам занимать такие принципиально отличающиеся места обитания? Ответ на этот вопрос в какой то мере могут прояснить фактические материалы, накопленные по экологии и природе патогенности возбудителя синегнойной инфекции.

Физиологические свойства и огромный метаболический потенциал синегнойной палочки хорошо согласуются с причислением этой псевдомонады к свободно живущим видам микроорганизмов. Такое заключение опирается на способность этого вида синтезировать ряд вторичных метаболитов (синильную кислоту, пиоцины), подавляющих рост широкого круга микроорганизмов. Кроме того образуемый синегнойной палочной пигмент пиоцианин обладающий активностью в отношении многочисленных микробных соперников и простейших, высокая природная устойчивость к ряду антибиотиков почвенных микроорганизмов, способность расти в широком диапазоне температур и синтезируемым микробом экзополисахарид (гликокаликс) также могут иметь экологическое значение и играть существенную роль в

выживаемости вида в почве и воде. Особенно интересна в этом отношении роль экзополисахарида.

Показано, что синегнойной палочке присущи две формы существования: в виде подвижной формы и фиксированной (биопленки—микроколонии, окруженной полисахаридным матриксом). Эти две формы роста взаимно дополняют друг друга существенны для выживания. Подвижная фаза обеспечивает движение, необходимое для колонизации новой среды обитания, а фаза в виде микроколонии осуществляет защиту от бактериофагов, поверхностно активных веществ и фагоцитирующих простейших, имеющих в большом количестве окружающую среду

С другой стороны, необходимым условием формирования паразито-хозяиных отношений является способность микроорганизмов выживать в составе микробиоценоза хозяина, обладать функциями адгезии, инвазивности, защиты от фагоцитоза и гуморальных факторов иммунитета. Многие из этих функций появляются у сапрофитов медицинского значения с почвенной фазой жизни за счет метаболизма, эволюционно выработанного для сапрофитической жизни.

Анализ имеющихся материалов показал, что описанные выше факторы синегнойной палочки, обеспечивающие этой псевдомонаде сапрофитический способ существования, могут проявлять побочный патогенный эффект при попадании в организм хозяина. Вторичные метаболиты (синильная кислота, пиоцины) могут способствовать выживанию данного вида микроорганизмов в составе микробиоценоза микроорганизма, а пигменты (ниовердин, пиоционин) — осуществлять сидерофорную функцию. С несомненностью установлена роль гликокаликса как адгезина синегнойной палочки для теплокровных. Кроме того, экзополисахарид способен защищать микроб от поверхностно активных веществ, лектинов, ферментов, антител и фагоцитов, кото-

рые составляют системы защиты хозяина у растений и животных. Существенно, что подобным полифункциональным эффектом обладают и некоторые биополимеры микроорганизмов, обуславливая способность микробов выживать в широком круге хозяев.

На биомолекулярном уровне организации жизни зоо- и фитопатогенность можно объяснить наличием у различных видов теплокровных и растений сходства по обмену веществ и структуре тканей, которые способен атаковать микроорганизм. На стадии адгезии и инвазии проявление возбудителем полипатогенности может быть обусловлено сходством структуры основных поверхностных биополимеров, например, растительного происхождения и животных. При этом некоторые трофические ферменты микроорганизмов с сапрофитическим способом существования при воздействии на ткани теплокровного или растения могут выступать в качестве факторов патогенности и нести деструктивную и (или) токсическую функции. Проиллюстрируем это положение следующим примером.

У многих видов сапрофитных микроорганизмов, в том числе и у *P.aeruginosa* и *P.fluorescens* выявлены гликогидролазы (нейраминидазы) с широким диапазоном субстратной специфичности. У *P.serasia* имеется пектолический фермент, расщепляющий пектиновые вещества растений, по своей структуре и химическому строению сходные с гликопротеинами животного происхождения. Именно поэтому некоторые пектолические ферменты должны иметь точки приложения также в тканях животного и человека и выступать для них в качестве факторов инвазии и распространения, как это имеет место у растений. По-видимому, этим и объясняется отсутствие тканевой специфичности у патогенных (условно патогенных) псевдомонад и мозаичность клинических проявлений вызываемых ими инфекций.

Вторым важным фактором патогенности, общим для псевдомонад, способных паразитировать на широком круге хозяев, как уже упоминалось, является экзополисахарид. Этот биологический полимер выполняет у них функцию защиты от неблагоприятных факторов внешней среды, системы защиты растений (фитоалектинов, лектинов) и иммунной системы млекопитающих, а также антибиотиков. И, наконец, поскольку некоторые метаболические ферменты несут токсическую функцию (например, протеазы и другие ферменты), наличие их у сапрофитов способствует проникновению и распространению микроба в организме животного и человека: эластаза и щелочная протеаза снижают титр комплемента и отдельных его функций, расщипляют лизоцим, иммуноглобулины, и способны расщеплять миелопероксидазную активность, являющуюся одной из главных антимикробных систем полиморфноядерных лейкоцитов человека. Важно подчеркнуть, что капсулоподобные структуры и пектинолитические ферменты присущи не только фитопатогенным псевдомонадам. Они выявлены также и у других представителей этого рода, включая возбудителей сапа и мелиоидоза.

Переход от сапрофитического к паразитическому способу существования сопровождается перестройкой метаболизма клетки и селекцией наиболее активных в среде обитания вариантов. В сущности, наблюдается фазовая изменчивость микробных популяций, описанная для возбудителей антропонозов. Именно так, по-видимому, следует рассматривать становление госпитальных (эпидемических) штаммов из резервационных. Непрерывным условием их хормирования является наличие естественного прямого последовательного пассажа возбудителя через ослабленных тем или иным причинам реципиентов. В принципе допустимо, что происходящая при этом изменчивость может иметь место и при выживании микроорганизма в динамически



меняющихся условий внешней среды, где микроб ведет постоянную борьбу с его многочисленными микробными конкурентами и фагоцитирующими простейшими. В таком случае организм человека, животных и растений является случайной средой их обитания для *P.aeruginosa*. Однако не исключается, что на определенной стадии эволюции таких сапрофитов живые организмы становятся дополнительной средой обитания. Применительно к *P.aeruginosis* таких данных пока не имеется. Вспышки синегнойной инфекции из одного резервуара могут быть следствием формирования высоковирулентного штамма как за счет пассажа так и за счет особенностей абиотической среды обитания. Эти вопросы требуют тщательного изучения. Сейчас имеются лишь отдельные разрозненные данные.

В пользу селекции из гетерогенной внеорганизменной популяции вирулентных особей свидетельствуют различия биологических свойств штаммов синегнойной палочки, выделенных от больных, по сравнению с изолятами из внешней среды. Прямые доказательства широкого диапазона изменчивости этого вида микроорганизмов и возбудителя мелиоидоза, включая вирулентность, получены в лабораторных условиях при пассаже через восприимчивых животных. Здесь же уместно упомянуть и о возможности становления госпитальных штаммов псевдомонад за счет других механизмов. Показано, что госпитальные штаммы многих видов микроорганизмов, в том числе и синегнойной палочки, могут формироваться вследствие селективного пресса антибактериальных препаратов, применяемых в клинических условиях или переноса ряда внехромосомных факторов наследственности. Подобный механизм их появления вполне укладывается в имеющиеся сведения о возбудителе и укладывается в имеющиеся сведения о возбудителе синегнойной инфекции как о представителе микроорганизмов, способных легко воспринимать, эффек-

тивно экспрессировать гетерологические гены и осуществлять их разнообразную реаранжировку.

### ***Bacillus anthracis***

***Bacillus anthracis*** – возбудитель сибирской язвы, пребывание которого во внешней среде прежде ограничивали лишь сохранением спор, - оказался способным вегетировать в почве. что теперь не вызывает сомнений.

Длительность существования во внешней среде неопределенно велика. К примеру, в лабораторных опытах микроб сохранял жизнеспособность в воде на протяжении 3 лет (срок наблюдения), а при низких температурах (4°C) – до 11 лет. Строгими количественными исследованиями с использованием педоскопов Перфильева установлено, что сибиреязвенный микроб в бурой лесной почве (в естественных условиях) может осуществлять многократный биологический цикл: «спора – вегетативная клетка – вегетативная клетка – спора», в зависимости от того, в какой форме микроб был внесен в почву.

Наиболее интенсивное размножение с увеличением численности популяции авторы отмечали в сентябре – октябре, тогда как в апреле – июне наблюдали сокращение численности микроба в почве. Прорастание спор, деление вегетативных клеток и спорообразование происходили в почве и при низкой температуре: 8-12°C. В то же время серые лесные подзолистые почвы создавали неблагоприятные условия для размножения сибиреязвенного микроба, хотя отмечено длительное его существование в этих почвах, как в споровой, так и в вегетативной формах.

Описано выделение вирулентных штаммов сибиреязвенного микроба из почвы скотомогильников 30-50-летней давности, что убедило авторов в ведущей резервуарной роли почвы для возбудителя. Вегетация микроба в почве осуществляется при температуре не ниже

8-12°C. достаточной влажностью, нейтральной или слабощелочной реакции, а также определенном аминокислотном и микроэлементном составе почв. Широкое распространение сибиреязвенного микроба в почве иллюстрируется, например, работой Соркина с соавт. выявившей зараженность почвы пастбищ площадью более 4 кв.км.

Картографический анализ с использованием статистических данных показал, что частота неблагополучных по сибирской язве пунктов на определенной территории, не проявляя зависимости от поголовья крупного рогатого скота, коррелирует с минимальным удельным весом кислых почв на данной территории.

Анализ зонального распространения сибирской язвы привел Г.В.Колонина к выводу, что наиболее благоприятные условия для вегетации и размножения возбудитель находит в черноземных почвах степной зоны, прогреваемых до 30-35°C. достаточно увлажненных, хорошо аэрируемых, нейтральных и богатых перегноем. В этих условиях продолжительность полной генерации микроба (проращение спор, вегетация и размножение, спорообразование) сокращается до минимума, так что в течение летнего сезона внеорганизменная часть популяции возбудителя может пройти несколько генераций и ее численность способна к значительному увеличению. Длительное автономное существование микроба в почве сопровождается его изменчивостью, в частности ослаблением вирулентности. Ее поддержание требует периодического попадания в организм хозяина, т.е. чередования генерации в почве с паразитическим существованием в организме.

Возбудители многих инфекций – сальмонеллы, шигеллы. кишечная палочка, кампилобактер, микобактерии, серрации, клебсиеллы и др. – регулярно выделяются из почвы и воды, сохраняют жизнеспособность в широком диапазоне различных абиотических факторов среды, имеют убиквитарное распространение, нередко обладают пато-

генностью для многих беспозвоночных и позвоночных животных. Об этом свидетельствуют огромное число работ по конкретным видам патогенных и условно-патогенных бактерий, а также обзоры, посвященные их видовому разнообразию в воде открытых водоемов, грунтовых водах и в почве.

В качестве наиболее общих и важных факторов, определяющих условия существования таких бактерий во внешней среде, обычно выделяют температуру, pH, влажность, механический состав почвы, концентрацию, содержание органических веществ, степень загрязнения субстрата. В то же время нельзя не отметить, что весьма обширная литература, посвященная таким микроорганизмам, почти не содержит целенаправленных глубоких исследований по их экологии во внешней среде, в приводимые сведения чаще носят случайный и фрагментарный характер (выделение культур).

Наличие сапрофитической и паразитической фаз существования отчетливо выражено не только у многих патогенных бактерий, но и у **диморфных грибов**, вызывающих висцеральные микозы — *Blastomyces*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Sporothrix*.

Сапрофитической фазе соответствует мицелиальная форма гриба, паразитической — дрожжеподобная, причем эти формы различны по морфологическим, физиологическим, биохимическим и антигенным свойствам. Конверсия из мицелиальной формы в дрожжеподобную вызывается различными факторами среды, в частности температурой. У грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* такая конверсия происходит по мере повышения температуры от 25-28 до 37-41°C. В процессе конверсии изменяются антигенные свойства грибов: известны фазоспецифические антигены, отличные у мицелиальной и дрожжеподобной форм. При экспериментальном адиаспиромикозе у крыс на начальной стадии возника-

ет иммунный ответ на антигены мицелиальной формы, т.е. заражение осуществляется именно этой – сапрофитической, а не паразитической формой гриба.

Возбудителей бластомикоза, кокцидиоидомикоза и гистоплазмоза неоднократно выделяли из почвы, а также от широкого круга домашних и диких млекопитающих (хищные, копытные, грызуны, рукокрылые), причем характерной чертой этих висцеральных микозов является неконтагиозность. При изучении адиаспиромикоза у диких животных возбудитель выделен от грызунов только во влажных местообитаниях, тогда как среди грызунов, отловленных в аридных районах, он не обнаружен. Известна роль почвы в экологии патогенных грибов рода *Aspergillus* и важное эпидемиологическое ее значение. В последнее время показано, что, в частности, почва в горшках с комнатными растениями служит источником инфицирования воздуха помещений спорами этих грибов, которые весьма часто обнаруживаются в такой почве. Не исключено, что именно с этим связано обнаружение грибов в высоком проценте проб воздуха в больницах и распространение госпитального аспергиллеза.

Достаточно многочисленны случаи выделения из почвы и от диких млекопитающих других грибов – возбудителей дерматомикозов, среди которых даже различают «зоофильные» (*Trichophyton*) и «геофильные» (*Microsporum*) дерматофиты. Они обнаружены у хищных, копытных, насекомоядных, зайцеобразных и грызунов, причем наиболее часто выделялись от грызунов и насекомоядных. Авторы считают, что дикие животные служат носителями дерматофитов и поддерживают их существование в природе.

*Microsporum persicolor* регулярно выделяли из почвы, преимущественно из первых горизонтов необработанных почв полей. При последующем хранении проб почвы в лабораторных условиях грибы

продолжали выделять на протяжении 6 мес. Автор полагает, что почва служит местом длительного обитания данных грибов и, наряду с мелкими млекопитающими, резервуаром инфекции в природе. Обнаружение *Trichophyton* у диких грызунов и насекомоядных, а также в почве Западной Сибири привело В.М.Шарапова к выводу о природной очаговости этих микозов.

В обобщающей работе автор четко разделил микозы на четыре группы: антропонозы, зоонозы сельскохозяйственных и домашних животных, зоонозы диких млекопитающих и почвенные микозы. Автор указывает, что две последние группы являются типичными природоочаговыми инфекциями, причем почвенные микозы – самая обширная категория из всех четырех и занимает основное место в патологии человека.

Анализируя экологию грибов – возбудителей дерматомикозов, ряд авторов подчеркивает их основную особенность – длительное существование во внешней среде независимо от макроорганизма и относит дерматомикозы к категории сапронозов. Наконец, нельзя не вспомнить, что В.И.Терских еще в 1958 г. причислял заболевания, вызванные грибами *Stachybotrix* и *Fusarium* – обитателями растительных субстратов, - к сапронозам.

## **Экология возбудителя туберкулеза**

### **ЭКОЛОГИЯ МИКОБАКТЕРИЙ И ИХ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**

После открытия возбудителя туберкулеза микобактерии не перестают быть предметом постоянных углубленных исследований, и знания о болезнетворных микобактериях значительно обогатились.

Для более полного понимания эпизоотического процесса туберкулеза и объективной оценки роли вторичных движущих сил, механизмов передачи и источников возбудителя туберкулеза важную роль играет экологический принцип .“ Экология -... наука, изучающая организацию и функционирование надорганизменных систем различных уровней: популяций, биоценозов, биогеоценозов ( экосистем ) и биосферы”. По Э.Геккелю, предложившему в 1866 году этот термин, экология - это наука об отношениях организмов и окружающей среды.

Природные факторы среды, действующие на патогенные микроорганизмы, не статичны, а изменчивы в течение суток, времени года, под влиянием космических, атмосферных, географических и других воздействий.

Степень приспособляемости вида к изменениям условий среды называют экологической валентностью . Экологическая валентность может рассматриваться как в отношении реакции вида на отдельные факторы среды, так и на комплекс факторов.

Экологической валентностью патогенного вида микроорганизмов некоторые авторы называют его способность заселять среду, проявляющуюся определенными изменениями экологических факторов. Возбудители болезней с низкой экологической валентностью слабо распространяются за пределы основного местообитания. Широкое пространственное распространение возбудителей болезней, считает автор, нельзя объяснить исключительно экологической валентностью.

С учетом вышеприведенного понимания терминов “экология” и “экологическая валентность” попытаемся отразить экологические особенности микобактерий.

Исследования экологии ряда патогенных бактерий в последние годы привлекло внимание ученых к вопросу о возможности их размножения и обитания в окружающей среде. Вероятность размножения некоторых патогенных бактерий в окружающей среде не вызывает в настоящее время сомнений. Оппоненты такого воззрения обычно называли основным лимитирующим фактором окружающей среды для болезнетворных микроорганизмов температуру.

Не исключено, что процессы адаптации патогенных микроорганизмов к низким температурам аналогичны таковым у сапрофитов, для которых показана возможность селекции холодовыносливых форм из обычных почвенных бактерий

В определителях микробов приведен список микобактерий, включающий до 30 видов, в том числе 11 паразитических. Эволюционно род *Mycobacterium* гипотетически можно представить в виде последовательного ряда от облигатных сапрофитов к факультативным паразитам, что нашло свое отражение в биологической классификации микобактерий. Температурный оптимум болезнетворных видов соответствует условиям организма основного хозяина. У возбудителя болезней рыб температурный оптимум  $25^{\circ}\text{C}$ , у возбудителя микобактериозов черепах -  $25^{\circ} - 30^{\circ}\text{C}$ , у птиц -  $41^{\circ}\text{C}$ . *Mycobacterium phlei* размножается при температуре  $52^{\circ}\text{C}$ .

Температура среды обитания во многом определяет жизнедеятельность микобактерий. При снижении оптимальной температуры культивирования *Mycobacterium tuberculosis* с  $37^{\circ}$  до  $20^{\circ}\text{C}$  происходило резкое уменьшение биосинтеза миколовых кислот.

Подобного явления не наблюдается у сапрофитных микобактерий.



Снижение температуры культивирования *Mycobacterium lacticolum* с 28 - 30<sup>0</sup> С до 18<sup>0</sup> С приводило к образованию из R - вариантов S - и M - вариантов .

Способность бактерий адаптироваться к тем или иным значениям температуры связано с возможностью изменения состава жирных кислот, входящих в липиды .

Многократным замораживанием и оттаиванием культуры возбудителя туберкулеза птичьего вида установлено, что он не терял при этом своих основных свойств . В этих опытах микобактерии туберкулеза выдерживали быстрое и медленное 200-кратное замораживание и оттаивание и выживали при температуре жидкого воздуха, не теряя вирулентности .

Отрицательные температуры не действовали на последующий рост культур микобактерий туберкулеза .

Обнаружено, что выживаемость микобактерий туберкулеза птичьего вида при замораживании и оттаивании находилась в зависимости от высоты их расположения над уровнем моря. В равнинной зоне возбудитель туберкулеза сохранял вирулентность после 42-кратного замораживания и оттаивания, в горной зоне вирулентность сохранялась после 103-кратного замораживания и оттаивания .

При длительном замораживании до - 40<sup>0</sup> С микобактерии туберкулеза выживали 18 месяцев. Однако один штамм микобактерий бычьего вида из восьми взятых в опыт после 8-кратного замораживания и оттаивания утратил жизнеспособность .

Выживаемость возбудителя туберкулеза крупного рогатого скота, птиц и атипичных микобактерий изучена в опилках при температуре холодильника 5<sup>0</sup> С и комнатной температуре ( 18 - 20<sup>0</sup> С ) . В стерильных опилках микобактерии бычьего вида сохраняли жизнеспособность при температуре 5<sup>0</sup> С 6 месяцев, а в нестерильных - 9; при

температуре  $18 - 20^{\circ}\text{C}$  соответственно 6 и 8 месяцев. Полной потери патогенности у возбудителя автор не отмечала. Продолжительность выживания микобактерий комплекса *avium-intacellularae* в таких же условиях была от 9 месяцев в холодильнике до 12 месяцев при комнатной температуре. Пребывание микобактерий туберкулеза при температуре  $5^{\circ}\text{C}$  приводило к замедлению появления роста колоний. Количество жизнеспособных микобактерий со временем снижалось. В период последних сроков исследования (9-12 месяцев) микобактерии, изолированные из опилок отличались от исходных культур по морфологическим, тинкториальным и культурально-биохимическим свойствам.

Другие исследователи отмечают, что при комнатной температуре *Mycobacterium avium* сохранялись от 160 дней (вирулентные штаммы) до 214 дней (авирулентные штаммы); при температуре  $37^{\circ}\text{C}$  с течением времени количество жизнеспособных штаммов постепенно уменьшалось.

При температуре  $-100^{\circ}\text{C}$  микобактерии туберкулеза сохраняли вирулентность 23 месяца, а жизнеспособность 7 лет.

При десятикратном замораживании и оттаивании вирулентные штаммы сохраняли способность к росту на питательных средах в течение 22 месяцев, при температуре  $38-39^{\circ}\text{C}$  вирулентность утрачивалась через 6-9 месяцев в зависимости от вида микобактерий.

Жизнеспособность микобактерий туберкулеза в воде при охлаждении до  $-18^{\circ}\text{C}$  и при 10-30-кратном оттаивании находилась в зависимости от вида и сохранялась в течение 33-125 дней.

Влияние высоких температур на микобактерии туберкулеза изучено многими исследователями.

Режим температурного обеззараживания молока при туберкулезе определен некоторыми авторами в двух вариантах:  $85^{\circ}\text{C}$  - 30 минут

и  $100^{\circ}\text{C}$  - 5 минут. В пастеризаторах при температуре  $85^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут микобактерии туберкулеза сохраняли жизнеспособность. Термоинаktivация остается пока одним из главных факторов обеззараживания продуктов животного происхождения, в том числе обсемененных патогенными бактериями.

Нагревание свежевыделенных штаммов микобактерий туберкулеза в солевом растворе до  $100^{\circ}\text{C}$  не приводило к утрате ими жизнеспособности.

Неодинаковые результаты были получены и другими авторами, воздействовавшими на микобактерии туберкулеза критически высокими температурами. В жидкой бульонной среде микобактерии гибли за 20 минут при температуре  $70^{\circ}\text{C}$ ; в воде при этой же температуре - за 10 минут.

Микобактерии туберкулеза не изменяли своих основных свойств на питательных средах при температуре  $46^{\circ}\text{C}$ . При этом сохранение вирулентности микобактериями туберкулеза наблюдалось в течение 3-х лет без пересева в термостате при  $37^{\circ}\text{C}$ . Температура  $50^{\circ}\text{C}$  вела к изменению свойств микобактерий туберкулеза.

По данным одних авторов на кипящей бане за 25 минут микобактерии туберкулеза снижают вирулентные свойства. Нагревание водной суспензии микобактерий туберкулеза до  $100^{\circ}\text{C}$  не приводило их к гибели.

Нагревание воды до температуры  $80^{\circ}\text{C}$  приводило к гибели микобактерий туберкулеза бычьего вида за 5 или за 15-20 минут.

Ряд исследователей установил, что болезнетворные виды микобактерий менее устойчивы к нагреванию, чем атипичные и сапрофиты.

Изучено влияние температуры на устойчивость микобактерий к стрептомицину и установлено, что приобретение устойчивости затруднено при 40° С культивирования.

При влажности 60% и температуре 80° С микобактерии туберкулеза сохраняли свои основные свойства на носильных вещах в течение 2 часов .

Сухой жар обезвреживал чистые культуры микобактерий туберкулеза при 55° С за 5-6 часов и при 60° С в течении одного часа, при 100° С - моментально.

После проведенных многовариантных опытов было установлено, что результаты определения времени выживания микобактерий в молоке при его нагревании зависели от способа учета количества клеток , от содержания количества жира в молоке , от типа технического средства, используемого для термической обработки молока, от вида микобактерий и других факторов .

Из патогенных видов к нагреванию более устойчив птичий вид микобактерий .

Таким образом, воздействие высоких температур является важнейшим фактором инактивации микобактерий .

Тем не менее, микобактерии туберкулеза можно с полным основанием отнести к эвритермным патогенным микробам.

Температура поверхностных слоев почвы достигает более 50° С и поэтому в слое 0-5 см потеря жизнеспособности микобактериями туберкулеза будет происходить быстрее при отсутствии растительного покрова.

В природных средах на микобактерии туберкулеза воздействует солнечный свет с его различными видами лучевой энергии. Видимый, рассеянный свет ( длина волн 300-1000 нм ) угнетает жизнедеятельность микобактерий туберкулеза.

тельность патогенных микобактерий , приводит к появлению пигментированных штаммов

Микобактерии туберкулеза бычьего вида в почве на глубине 5 см в тени не инактивировались в течение 2 лет, но на солнце на глубине 1 см они выживали до 2-х месяцев .

Обсемененная культурой возбудителя туберкулеза бычьего вида, трава пастбищ 49 дней сохраняла вирулентные свойства, и скормливание такой травы телятам приводило к их заражению туберкулезом .

Прямые солнечные лучи, воздействующие на культуру микобактерий туберкулеза, приводили их к гибели в течение 90 минут. Рассеянный свет вызывал гибель микобактерий туберкулеза в культурах в течение 11 дней . В воде на рассеянном свете микобактерии туберкулеза выживали до семи месяцев . Действие прямых солнечных лучей на микобактерии туберкулеза бычьего вида, помещенные в фекалии, мочу, кровь, вызывало их гибель через 18-31 день.

Изучением выживаемости микобактерий туберкулеза бычьего вида в фекалиях крупного рогатого скота на пастбище установлено, что вирулентные микобактерии сохранялись летом в течение двух месяцев. В опыте другого исследователя в фекалиях крупного рогатого скота под воздействием метеорологических условий, в том числе солнечного света, микобактерии туберкулеза сохраняли вирулентность в течение года. В траве гибель микобактерий туберкулеза наблюдали в течение 6 дней .

Наиболее активным по отношению к живым объектам является ультрафиолетовый спектр света. За 30 секунд погибало 92,3 % микобактерий туберкулеза, распыленных в воздухе камеры и подвергшихся ультрафиолетовому облучению .

Ультрафиолетовые лучи с длиной волны от 4000А до 1800А обладают фотохимическим эффектом по отношению к нуклеиновым кислотам, что и определяет их губительное действие на микроорганизмы .

Следует отметить, что ультрафиолетовые лучи слабо проникают в различного рода субстраты ( почву, фекалии ), обсемененные микобактериями туберкулеза .

Защитным механизмом от повреждающего действия света на микобактерии является способность некоторых видов вырабатывать на свету пигменты. Не все штаммы одинаково чувствительны к ультрафиолетовым лучам .

Под действием прямых солнечных лучей гибель культуры микобактерий туберкулеза на питательной среде наблюдалась за 3-5 часов .

В отличие от других видов неспорообразующих патогенных бактерий микобактерии туберкулеза обладают более высокой устойчивостью к действию ультрафиолетовых лучей. Причиной этого служит пятислойная клеточная стенка микобактерий .

Важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение имеет способность микобактерий туберкулеза длительно сохраняться в воде, особенно в естественных водоемах. Условия обитания микроорганизмов в почве некоторые авторы считают такими же ,как и в воде .

Сведения о сроках сохранения микобактериями туберкулеза вирулентности и жизнеспособности в воде разноречивы.

В исследованиях начала XX века получены результаты, свидетельствующие о том, что вирулентные свойства возбудитель туберкулеза сохранял в воде 98 дней, а при температуре 37<sup>0</sup> С - 200 дней. При

температуре  $37^{\circ}\text{C}$  возбудитель утрачивал вегетативные свойства через двое суток.

Позднее отмечено, что устойчивость микобактерий туберкулеза в воде у различных штаммов неодинакова, а некоторые штаммы размножались в воде. В 30 % водном растворе глицерина паренхиматозные органы ястреба-тетеревятника при температуре  $4-5^{\circ}\text{C}$  сохраняли вирулентность более 60 дней, а жизнеспособность более 90 дней.

После 40-дневного пребывания в 5%-ном водном растворе глицерина вирулентные микобактерии туберкулеза сохраняли способность вызывать генерализованный туберкулез у морских свинок, но не давали колоний на питательной среде. Анализируя несколько серий опытов по изучению выживаемости микобактерий туберкулеза в воде, сделан вывод, что в воде уменьшалось количество способных к размножению клеток у высоковирулентных штаммов; у слабовирулентных штаммов число колоний после длительного пребывания в воде увеличивалось в 3 раза. Автор считает, что повреждения микобактерий туберкулеза при воздействии неблагоприятных факторов носят преходящий характер. При низкой температуре наблюдается меньше повреждений, чем при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ .

Исследованиями других ученых установлено, что микобактерии туберкулеза в воде, в темном месте сохранялись около 2-х лет или 360 и 480 дней. Обобщая ряд собственных опытов по изучению устойчивости микобактерий туберкулеза в воде при температуре  $20^{\circ}\text{C}$  и  $37^{\circ}\text{C}$  один из исследователей установил, что при вышеуказанных температурных режимах они выживали 195 дней (срок наблюдения).

Из воды естественного водоема было выделено 4 штамма микобактерий туберкулеза птичьего вида, 1- бычьего вида и 2- человеческого. В эксперименте установлено, что с повышением температуры воды происходило уменьшение числа жизнеспособных ми-

кобактерий туберкулеза, обладающих вирулентностью. *Mycobacterium fortuitum* в воде размножался и при температуре 28° С число клеток этого вида увеличивалось в 6 раз .

В проточных и непроточных водоемах были обнаружены патогенные микобактерии .

Обобщая многочисленные сведения о влиянии различных природных факторов на микроорганизмы некоторые ученые приходят к выводу о том, что они способны выдерживать самые крайние условия существования .

Реакция среды, в которой находятся микобактерии туберкулеза, оказывает определенное влияние на их жизнедеятельность, что связано с ингибированием или активизацией ферментных систем.

Кислая реакция ( рН 3,8 - 4,2 ) не изменяла вирулентных свойств микобактерий туберкулеза более года . Вредное влияние на микобактерии туберкулеза оказывала щелочная реакция ( рН 8,0 ), что вело к появлению измененных форм .

Установлено, что оптимальной рН среды для микобактерий туберкулеза является 6,3. Обнаружено также изменение рН питательной среды в сторону кислой реакции при росте в ней вирулентных культур микобактерий туберкулеза .

При изучении выживаемости микобактерий туберкулеза в почве установлена обратная средняя связь между сроками сохранения жизнеспособности и вирулентности возбудителя и рН почвы .

Остается неизученным комплексное влияние физических факторов ( температуры, рН, радиации, адсорбции ) на микобактерии туберкулеза в эпизоотологически значимых объектах внешней среды.

Своеобразное воздействие на микобактерии туберкулеза оказывает высушивание. Из высушенных туберкулезных органов возбудителя туберкулеза выделяли в течение 502 дней . Другие авторы опре-



деляли срок выживания микобактерий туберкулеза при высушивании не более одного месяца .

Микобактерии туберкулеза птиц в культурах оставались жизнеспособными свыше трех лет . Максимальный срок выживаемости микобактерий из известных в литературе источников был установлен M.Frobischer, G.Klein, M.Gumming (1945). Авторы высушивали в вакууме культуры микобактерий туберкулеза человеческого, бычьего и птичьего видов. Проверка через 17 лет показала, что они сохранили свою вирулентность .

Явление ангидробиоза - заторможенной жизни при глубокой потере влаги, но без нарушения биологических структур - широко распространено среди микроорганизмов, растений и животных и служит одним из самых фундаментальных адаптивных явлений у живых организмов. Содержание воды в теле воздушно-сухих ангидробиотов падает до 3-5 %, а в некоторых случаях до 1-2 % от массы тела. Эта остаточная вода не может служить растворителем, она поддерживает трехмерность белковых структур, защищая их от разрушения. Принципиальное различие между криптобиозом и ангидробиозом в том, что после завершения криптобиоза - скрытой жизни в узком смысле этого слова, т.е. состояния физиологического покоя - возврат к нему невозможен, тогда как оводненные ангидробиоты в промежутках между высушиваниями могут питаться и развиваться и вновь впадать в ангидробиоз при высыхании .

Адсорбция является одним из характерных экологических элементов существования микроорганизмов в почве. Влияние адсорбции на жизнедеятельность микобактерий туберкулеза изучена, по сведениям которыми мы располагаем, недостаточно.

При изучении выживаемости микобактерий туберкулеза в почве было установлено, что поглонительная способность различных типов

почв в разные периоды года непостоянна. Наибольшей адсорбционной способностью обладали исследуемые типы почвы в летнее время

Адсорбционная способность почвы, вне сомнения, зависит от ее гранулометрического состава. Немаловажную роль играет рН среды, температура, влажность почвы.

Рассмотренное выше влияние отдельных факторов объектов внешней среды на микобактерии ни в коей мере не отображает всего многообразия неблагоприятных условий, воздействию которых подвергаются микобактерии. Сезонным и суточным колебаниям подвержено действие солнечной радиации, температуры окружающей среды, влажности.

Антагонистическое действие микрофлоры природных объектов действует на микобактерии постоянно. Однако, как считают ведущие ученые, действие антагонистов в почве ограничивается микро- и мезозонами .

З.А. Ваксман приводит множество примеров антагонистического действия на микобактерии туберкулеза другими видами микроорганизмов. Исследователю удалось обнаружить антагониста - продуцента стрептомицина лишь в одном образце почвы из тысячи исследованных. Устойчивость микобактерий туберкулеза к антибиотикам достаточно высокая и используемые в медицине препараты действуют туберкулостатически.

Сопутствующая микрофлора туберкулезных очагов в легких и других органах не обладала губительным действием на микобактерии туберкулеза .

Сравнительные опыты по изучению выживаемости микобактерий туберкулеза в стерильных и нативных субстратах ( почва, опилки,

вода ) убедительно доказывали отрицательное влияние банальной микрофлоры на сроки сохранения микобактерий туберкулеза .

Изучено действие антибиотиков растительного происхождения (фитонцидов ) на микобактерии туберкулеза и выявлено, что соки многих растений и их ризосферная микрофлора подавляли жизнедеятельность микобактерий туберкулеза . В опытах по использованию кислотофильной палочки, фитонцидов чеснока авторы наблюдали угнетение жизнедеятельности микобактерий туберкулеза .

Факт значительного увеличения количества почвенных микроорганизмов и повышения их биохимической активности в ризосфере растений позволяет предполагать ускоренное отмирание в этой зоне микобактерий туберкулеза. Это влияние складывается из ряда компонентов, ведущим среди которых считают антагонизм . Некоторые виды сапрофитных микроорганизмов способны к ферментативному расщеплению липидов микобактерий туберкулеза.

В научной литературе имеются многочисленные примеры высокой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Стрептомицин задерживает деление микобактерий на 14 суток, но не действует в кислой среде макрофага .

При изучении сроков выживаемости микобактерий туберкулеза птичьего вида в кормах установлено, что в ячмене он сохранялся 1398 дней, в горохе - 976, пшенице - 972, в комбикорме - 793 дня, в силосе - 14 месяцев, в сене от 20 до 102 недель, в грубых кормах до 47 недель .

Приведенные выше сведения о выживаемости микобактерий туберкулеза в объектах внешней среды подтверждают мнение о том, что к более устойчивым вне организма возбудителям относятся микобактерии туберкулеза

Таким образом, проведенный аналитический обзор сведений об экологии микобактерий туберкулеза во внеорганизменной фазе подтверждает, что существование и проявление жизнедеятельности микобактерий туберкулеза в объектах внешней среды является обязательным периодом жизненного цикла патогенного возбудителя. Способность микобактерий туберкулеза циркулировать или длительное время находиться в состоянии резервации в объектах внешней среды играет важную роль в эпизоотическом процессе туберкулеза. Согласно законам эпизоотологии, выдвинутым И.А. Бакуловым /, обсемененные микобактериями туберкулеза почвы, водоемы, помещения выступают в качестве движущих сил эпизоотического процесса.

Надежность паразитарной системы обеспечивается не только резервацией паразита в периоды замедления или затруднения циркуляции возбудителя среди хозяев. Многочисленность хозяев паразита при туберкулезе создает условия интенсивной циркуляции возбудителя при наличии достаточной численности хозяев.

Типичная черта зоонозов - отсутствие узкой видовой специализации возбудителя и хозяина.

Высокая экологическая валентность микобактерий туберкулеза позволяет им иметь одновременно несколько хозяев, а также допускать смену одного хозяина другим.

На основании анализа многочисленных научных данных крупный рогатый скот назван облигатным хозяином паразитического вида *Mycobacterium bovis*. Из домашних животных и птиц многие виды восприимчивы к *Mycobacterium bovis*. Восприимчив к микобактериям бычьего вида и человек. Многолетнее эффективное применение вакцины БЦЖ подтверждает восприимчивость человека к бычьему виду. По мнению ряда исследователей обнаружение микобактерий бычьего

вида у больных людей находится в прямой зависимости от их контакта с больным туберкулезом крупным рогатым скотом.

Микобактерии туберкулеза бычьего вида обнаружены у многих свободноживущих диких видов. Микобактерии туберкулеза длительно персистируют в организме насекомых .

Таким образом, микобактерии туберкулеза в обеих фазах жизненного цикла ( организменной и внеорганизменной ) проявляют высокую степень адаптации.

Экологическая валентность микобактерий туберкулеза способствует их длительному сохранению в природных субстратах. Полигостальность возбудителя туберкулеза может приводить к эпизоотологическому викариату, т.е. смене хозяина. Благодаря этим свойствам и другим биологическим, физиологическим и химическим особенностям, популяция микобактерий туберкулеза бычьего вида обладает высокой устойчивостью к действию неблагоприятных факторов внешней среды.

От большинства болезнетворных патогенных бактерий кислотоустойчивые микобактерии отличаются положительным поверхностным статическим зарядом, усложненной структурой клеточной стенки, наличием зерен, способностью образовывать фильтрующиеся формы и др.

Из структурных элементов наибольшую роль в устойчивости во внешней среде играет оболочка кислотоустойчивых микобактерий. В микобактериальной оболочке различают четыре компонента: скелет оболочки, состоящий из муреина; липиды, которые можно удалить нейтральными растворителями и названные “свободными”; пептиды, растворимые пептидазами и глюкан, присутствующий у некоторых штаммов. Липиды микобактерий и родственных им микроорганизмов представляют собой сложную смесь разнообразных химических со-

единений. Наряду с обычными липидами микобактерии содержат ряд характерных только для них соединений: гликолипиды, пептидолипиды, пептидогликолипиды и миколовые кислоты. Муреин микобактерий отличается тем, что вместо N-ацетилмурамовой кислоты он содержит N-гликолилмурамовую кислоту. Муреин микобактерий, кроме того, имеет необычную для других бактерий межпептидную связь.

Особым компонентом оболочки микобактерий являются миколовые кислоты. Наличие определенных миколовых кислот является систематическим признаком, хотя их состав варьирует в зависимости от условий культивирования. Различают следующие миколовые кислоты: коринеформные, нокардиальные и микобактериальные. У микобактерий самая длинная молекула миколовой кислоты (60-90 атомов углерода). Наблюдаются колебания количества миколовых кислот от состава питательной среды.

Миколовые кислоты придают микобактериям гидрофобность. Клетки патогенных микобактерий почти совершенно не смачиваются водой, поэтому гидрофобность придает микобактериям устойчивость к действию растворенных в воде активных веществ. Вместе с этим гидрофобность затрудняет обмен микобактерий с окружающей средой и замедляет ее рост. Добавление в питательные среды поверхностно-активных веществ ускоряет рост микобактерий.

Миколовые кислоты играют решающую роль в спирто-кислото-щелочеустойчивости микобактерий. В составе оболочки микобактерий миколовые кислоты могут обнаруживаться как компоненты различных макромолекул (миколат арабинагалактана). В состав соединений миколовой кислоты и гликопептидов входит также “корд - фактор”, представляющий собой 6,6 - димиколат трегалозы. “Корд - фактор”

тор” является специфическим компонентом патогенных микобактерий.

Около 10 % массы оболочек микобактерий составляют пептиды, не входящие в состав муреина. У вирулентных штаммов микобактерий в оболочке присутствует L- глутаминовая кислота. С утратой липидов и миколовой кислоты вирулентные штаммы микобактерий утрачивают “корд-фактор”, вирулентные свойства и не способны в обычных дозах вызывать патологический процесс у восприимчивых лабораторных животных.

Морфология кислотоустойчивых микобактерий определяет не только их функциональные характеристики, но и экологические особенности возбудителя.

Свойство сапрофитных микобактерий легко усваивать углеводороды свидетельствует об их древнем происхождении, поскольку углеводороды были одними из первых органических соединений на Земле. Это свойство не утрачено полностью даже у микобактерий, выделяемых от человека. Бесспорно, оно сохраняется благодаря наличию гидрофобной клеточной стенки, обеспечивающей пассивное поглощение углеводородов. Переход к существованию в организме теплокровных и к использованию белкового субстрата сопровождался усложнением миколовых кислот и упрочнением клеточной стенки, удерживающей воздействие ферментов и других защитных механизмов. Такое предположение подтверждается тем фактом, что сапрофитные микобактерии, выращенные на белковом субстрате (МПБ) синтезируют более высокомолекулярные миколовые кислоты .

Благодаря наличию в оболочке кислотоустойчивых микобактерий сложного комплекса особых соединений, микобактерии обладают высокой экологической валентностью, крайне устойчивы к разнообраз-

разным физико-химическим воздействиям, выдерживают действие многих неблагоприятных факторов природной среды.

### **Распространение и выживаемость микобактерий в почвах и на пастбищах**

Связь почвы с некоторыми инфекциями находила свое выражение в идеях Гиппократ и Варро . Ученые древности не только констатировали факты вредного влияния почвы в известных случаях, но и умели находить связь между свойствами местности и проявлением болезней среди ее населения.

С выходом в свет работ М.Петтенкофера факт загрязнения почвы отходами органического происхождения ставился в причинную связь с появлением различных эпидемий. Одновременно с М.Петтенкофером на огромном фактическом материале роль географических факторов при инфекционных болезнях проанализировал А.Хирш . В то время основную роль в этиологии многих инфекционных болезней, в том числе и туберкулеза, отводили физико-химическим свойствам почвы.

Для своего времени взгляды М.Петтенкофера имели положительное значение, так как стимулировали изучение роли внешней среды в распространении ряда болезней. Ведущую роль определенных почвенных условий в развитии некоторых инфекционных болезней в дальнейшем подтверждали другие ученые .

Обнаружение возбудителей многих инфекционных болезней в конце XIXвека привело к признанию патогенных микроорганизмов единственным этиологическим фактором в возникновении эпидемий и эпизоотий. Со временем была отмечена способность некоторых патогенных микроорганизмов довольно длительно существовать в почве и вегетировать в ней. Эти факты подтверждали взгляды М.Петтенкофера, но его “локалистической” теории был нанесен не-



восполнимый урон, и постепенно почве стали отводить роль “кладбища” патогенных микроорганизмов.

Исследованиями в начале XX века было установлено, что большинство патогенных микроорганизмов быстро теряет жизнеспособность в условиях почвенного слоя. Неблагоприятные свойства почвы для патогенных микроорганизмов объясняли ее физико-химическими и биологическими особенностями: пониженной температурой, высушиванием, реакцией среды, адсорбционной способностью почвы, антагонистическим воздействием сапрофитов и др.

Признание научной общественностью сапронозов, молекулярно-генетических механизмов саморегуляции паразитарных систем, экологических аспектов паразитизма и сапрофитизма патогенных бактерий позволяет вернуться к рассмотрению основной идеи М.Петтенкофера о роли почвы в эпидемическом и эпизоотическом процессах

В почве обнаруживают многие виды патогенных микроорганизмов. По степени и характеру зависимости инфекционных болезней от особенностей природной среды проведена их классификация и выделена нозологическая группа болезней с эдафическими условиями.

В настоящее время эпизоотическое значение почвы при туберкулезе крупного рогатого скота признают многие исследователи.

Выделение патогенных микобактерий из организма больного животного может осуществляться в процессе физиологических реакций, а также при некоторых патологических реакциях, сопровождающих туберкулез. Выделение возбудителя туберкулеза с секретами и экскретами экспериментально зараженного крупного рогатого скота не вызывает у исследователей сомнений. У естественно инфицированных животных также обнаруживают в экскрементах микобактерии туберкулеза.

Больные туберкулезом животные и птица обсеменяют прежде всего почву помещений, территорий ферм и пастбищ.

Эволюционно выработанное возбудителями инфекционных болезней свойство выделяться из организма зараженного хозяина необходимо для того, чтобы не закончить свое существование вместе с больным организмом, чтобы можно было перейти в организм другого индивидуума и, таким образом, сохранить вид данного патогенного микроорганизма.

Роль знания экологических особенностей внеорганизменной фазы жизненного цикла возбудителей инфекционных болезней глубоко и емко выразил Е.Н.Павловский: “ Но и для возбудителей тех болезней, которые из организма больного выделяются во внешнюю среду, являющуюся нетипичным субстратом для переживания, требуются детальные исследования продолжительности их сохранения в почве в вирулентном состоянии, хотя бы заражения соответствующими микробами были при этом редкими“.

Сведения об обнаружении во внешней среде микобактерий туберкулеза определяют направление ветеринарно-санитарных мер на оздоравливаемых от туберкулеза фермах. Сложность бактериологических анализов, их объемность по индикации микобактерий туберкулеза из объектов внешней среды служат причиной малой изученности этой проблемы. Несмотря на это, ряд исследователей разработали надежные методы контроля санитарного состояния животноводческих и птицеводческих помещений в отношении их обсемененности микобактериями туберкулеза.

Анализ результатов этих исследований показывает, что не при всех методах дезинфекции объекты животноводческих, птицеводческих и звероводческих помещений надежно обеззараживаются от микобактерий туберкулеза.

Обсемененность объектов окружающей среды микобактериями туберкулеза создает предпосылки для заражения здоровых животных, что необходимо учитывать при проведении оздоровительных мероприятий. Неудовлетворительно обеззараженные территории, прилегающие к фермам, бывают причиной повторных вспышек туберкулеза крупного рогатого скота. Тем более, что алиментарный путь заражения при туберкулезе крупного рогатого скота убедительно доказан многими исследователями.

Роль почвы, обсемененной микобактериями туберкулеза, в заражении здоровых животных в настоящее время считают признанной.

Более конкретный и в то же время многоплановый объект окружающей среды - пастбище также может быть, при определенных обстоятельствах, местом заражения здоровых животных.

В Новой Зеландии за период с 1992 по 1995 год в областях, энзоотичных по туберкулезу крупного рогатого скота, обследовано 93 пораженных туберкулезом хорька. В 19,1 % случаев у них обнаружена генерализованная форма туберкулеза. Они отловлены на пастбищах, где выпасали больной туберкулезом крупный рогатый скот. При обследовании диких кошек, хорьков и горностаев среди всех видов выявлены туберкулезные животные. Авторы считают, что на территориях пастбищ крупного рогатого скота дикие животные вовлекаются в эпизоотический процесс туберкулеза. Туберкулез у диких животных и птиц отмечали и другие исследователи.

На пастбищах, где ранее выпасали больной туберкулезом крупный рогатый скот, ряд исследователей отмечали заражение здоровых животных этого и других видов.

В условиях пастбищного содержания нередко происходило спонтанное заражение животных возбудителем туберкулеза, что подтверждено опытным путем.

В 35,0 % случаев по- вторные вспышки туберкулеза среди крупного рогатого скота возникали в результате контакта неблагополучного поголовья и здоровых животных на пастбищах и водопое.

По мнению некоторых исследователей, хозяйства, фермы и населенные пункты, использующие для выпаса животных ранее обсемененные возбудителем туберкулеза пастбища, или на которых в данный пастбищный период выпасался скот неблагополучных по туберкулезу хозяйств, следует считать угрожаемыми по туберкулезу.

Возбудитель туберкулеза может передаваться в пастбищный период от больных животных здоровым посредством укуса комаров, клещей и больной туберкулезом дикой птицей.

В пастбищный период или после выгона крупного рогатого скота на пастбища реагирующих на туберкулин животных выявлялось, по данным отдельных авторов, значительно больше, чем за весь стойловый период. Другие исследователи обнаруживали возрастание числа реагирующего на туберкулин скота по прошествии 2-3 месяцев стойлового периода.

Некоторые авторы отрицают явление сезонности в проявлении реакций на туберкулин.

Многие авторы отмечают, что возбудитель туберкулеза длительно сохраняется в почве, что нередко являлось причиной повторных вспышек туберкулеза на фермах. Инфицированные и больные туберкулезом животные, птица и человек выделяют во внешнюю среду значительное количество патогенных микобактерий.

Бактериологическими исследованиями установлено, что естественно инфицированный и больной туберкулезом крупный рогатый скот выделял в течение суток до 37 млн микробных тел микобактерий туберкулеза. В 1 г экскрементов коровы содержалось около 2 тысяч

микобактерий туберкулеза. Колебания составляли от 40 до 4400 микробных тел в 1 г фецес.

В почве выгулов животноводческих и птицеводческих ферм исследователи обнаруживали широкий спектр видов микобактерий. Значительную обсемененность почв патогенными видами микобактерий авторы обнаруживали при исследовании почв выгулов птичников и территорий ферм, неблагополучных по туберкулезу крупного рогатого скота.

Патогенные микобактерии обнаружены в траве пастбищ, зараженных фекалиями больного туберкулезом крупного рогатого скота, и в почве пастбищ.

Из торфяной почвы выделены виды микобактерий, вызывавшие сенсibilизацию крупного рогатого скота к туберкулину и непигментированные микобактерии, вызывавшие гибель кур и кроликов в дозе 1 мг культуры.

В связи с обнаружением в объектах внешней среды и в организме животных атипичных микобактерий, их способностью сенсibilизировать организм к туберкулинам проблемам эпизоотологии и эпидемиологии туберкулеза, связанным с этой группой микобактерий, ученые придают серьезное внимание.

Атипичные микобактерии обнаруживаются в почве, в том числе на территориях благополучных по туберкулезу крупного рогатого скота, в организме диких птиц, не реагирующих на туберкулин животных и в животноводческих помещениях.

Многие исследователи проблемы атипичных микобактерий считают, что они широко распространены в природе, в том числе и в организме млекопитающих и птиц. Нередко в неблагополучных по туберкулезу пунктах от реагирующих на туберкулин животных изолируют в значительной части атипичные микобактерии.

Атипичные микобактерии вызывают сенсibilизацию организма крупного рогатого скота к туберкулину.

В экспериментах по выяснению роли атипичных микобактерий в патологии животных получены результаты, свидетельствующие о том, что при заражении крупного рогатого скота атипичными микобактериями отмечается гиперплазия лимфоидной ткани, в отдельных случаях формируются лимфоидно-эпителиальные бугорки и гранулемы с некрозом в центре.

При пастбищном содержании крупного рогатого скота животные тесно контактируют с почвой пастбищ. В связи с физиологическими особенностями крупный рогатый скот при поедании растений на пастбище отрывает надземную их часть. А при слабом укоренении растений животные выдергивают растение с корнями и заглатывают с частицами почвы на корнях.

Знание сроков сохранения микобактерий туберкулеза в почве в зависимости от ее свойств послужит научным обоснованием совершенствования мер борьбы с туберкулезом крупного рогатого скота и позволит разработать надежные способы обеззараживания обсемененных прифермерских территорий и пастбищ.

Обычно устанавливаемые различными исследователями сроки выживаемости микобактерий туберкулеза в почве неодинаковы, так как при уменьшении числа клеток и снижении или утрате вирулентности опыты по выделению возбудителя туберкулеза бактериологическим методом нередко бывают отрицательными. Иногда сведения о сроках наблюдений служили началом для суждения о длительности выживаемости микобактерий туберкулеза.

Изучая выживаемость микобактерий туберкулеза бычьего вида в фекалиях крупного рогатого скота на пастбище, было выяснено, что вирулентные микобактерии не обнаруживаются через 5 зимних меся-

цев и через 4 осенних месяца: а двух весенних или летних месяца было достаточно для утраты их вирулентности.

Несколько опытов по изучению выживаемости возбудителя туберкулеза бычьего вида в почве и на пастбище и выяснению роли обсемененных пастбищ проведено в Англии в 1933 - 1936 годах.. В искусственно обсемененной почве и траве пастбищ автор обнаруживал жизнеспособного возбудителя туберкулеза в почве 6 месяцев, а в траве длительность выживания возбудителя находилась в зависимости от концентрации микобактерий туберкулеза в суспензиях, которыми орошали пастбищные участки. Установлено, что в траве микобактерии могут сохранять жизнеспособность от 2 до 7 недель.

Многократным заражением пастбища микобактериями туберкулеза (четыре раза через промежутки в месяц в течение жаркого лета) удавалось вызвать туберкулез у морских свинок и телят, пасшихся на этих участках или содержащихся в помещении и вскормленных скошенной травой. В 1935 и 1936 годах выясняли роль обсемененных пастбищ в возникновении туберкулеза у телят, пасущихся на участках пастбищ. Для этого содержали на огороженных участках пастбищ больных туберкулезом животных (телят в одном опыте и коров в другом), в фекалиях которых регулярно обнаруживали вирулентные микобактерии туберкулеза. Наличие в почве и фекалиях опытных участков вирулентных микобактерий до выпаса на них здоровых телят было подтверждено только в одном случае из четырех. Через месяц после удаления с этих территорий больных туберкулезом животных на них выпасали здоровых телят и ни в одном случае они не заболели. На основании этого исследования было высказано предположение, что обсемененные пастбища не играют роли в распространении туберкулеза, а причиной обеззараживания пастбищ следует считать высокую температуру и аэрацию почвы. Бактериологи-

ческими исследованиями фекалий с опытных участков пастбищ автор изолировал через 43 дня вирулентные микобактерии туберкулеза.

В садовой почве микобактерии туберкулеза выживали более 200 дней. Внесение в почву органических удобрений (навоза, компостов, сточных вод ) удлиняло сроки сохранения жизнеспособности микобактерий туберкулеза.

Микобактерии туберкулеза в фекалиях крупного рогатого скота под воздействием природных условий сохраняли вирулентность в течение 502 дней. В условиях неотопливаемого помещения микобактерии туберкулеза сохранялись в фекалиях три года девять месяцев. Выясняя сроки выживания возбудителя туберкулеза в торфяном навозе при различных условиях его хранения, было установлено, что микобактерии туберкулеза бычьего вида под воздействием метеорологических факторов сохраняют вирулентность в фекалиях крупного рогатого скота 5 месяцев, в фекалиях птиц 13 месяцев.

В навозных буртах, не подвергшихся биотермическому обеззараживанию микобактерии туберкулеза бычьего вида сохраняли вирулентность 16 месяцев.

По результатам исследования других авторов в навозе возбудитель туберкулеза сохраняется не более 400 дней. Выживаемость микобактерий туберкулеза в навозе колебалась от 3 до 10 месяцев и находилась в зависимости от многих факторов ( времени года, температуры, глубины нахождения).

Обобщая результаты собственных исследований, один из авторов сообщил, что микобактерии туберкулеза бычьего вида в почве в тени, на глубине 5 см, не инактивировались в течении 2 лет, но под действием солнечных лучей теряли жизнеспособность через 6-8 меся-



цев. На глубине 1 см, на солнце, они выживали в почве 45-50 дней, в тени 11-12 месяцев.

Изучением выживаемости микобактерий туберкулеза бычьего вида в траве было установлено, что в траве через 6 дней не обнаруживается жизнеспособных микобактерий туберкулеза.

Установлен факт размножения микобактерий птичьего вида в стерильной почве и в ассоциации с некоторыми почвенными бактериями. Автор отмечал незначительную гибель этого вида в нативной почве.

Сроки сохранения микобактерий туберкулеза птичьего вида в почве, установленные в результате исследований разными авторами, неодинаковы: от года и 13 месяцев до 3 лет. В песчаной почве они сохранялись 9 месяцев, 20 месяцев в глинистой и 25 - в черноземно. Для дерново-подзолистой почвы срок сохранения жизнеспособности микобактерий туберкулеза был установлен в 17 месяцев.

Исследованиями выживаемости птичьего вида в почве пастбищ выяснено, что ограничения для выпаса на пастбищах здоровых животных в течение 2,5 летних месяцев и 8,5 месяцев в осенне-зимний период достаточны для их естественного обеззараживания.

По результатам исследований в Новой Зеландии исследователи пришли к выводу, что обсемененность пастбищ микобактериями туберкулеза бычьего вида не играет роли в эпизоотологии туберкулеза крупного рогатого скота. Авторы адсорбировали культуры микобактерий туберкулеза бычьего вида на хлопчатобумажные полоски и помещали их в различные участки на территории фермы. На лесной подстилке микобактерии сохраняли жизнеспособность до 28 дней, в норах опоссума - 7 дней.

Проведенные в этой же стране исследования другими авторами позволили заключить, что дикие хорьки, обитающие на пастбищах,

где выпасают больной туберкулезом крупный рогатый скот, вовлечены в эпизоотический процесс туберкулеза и являются источником возбудителя туберкулеза для крупного рогатого скота.

В Западной Сибири при изучении выживаемости возбудителя туберкулеза птиц было установлено, что из фекалий они проникали в почву и сохраняли в ней в течение 1,5 лет вирулентные свойства.

В условиях Якутии микобактерии бычьего и птичьего видов сохраняли основные свойства в почве на глубине 10 и 20 см 27 месяцев. На глубине 5 см утрачивали вирулентность быстрее, чем в нижележащих слоях. С поверхности почвы микобактерии туберкулеза проникали вглубь до 21 см.

На юге Казахстана проведены опыты с тремя музейными штаммами микобактерий туберкулеза: бычий вид (штамм “8”), птичий - (“Берлин”) и человеческий (“М”). Тест - объекты (хлопчатобумажные нити) закладывали в стерильный верблюжий навоз, помещенный в деревянные лотки. Глубина закладки деревянных лотков в навозные бурты - 2 см. Во втором опыте изучали выживаемость указанных видов на пастбище в течение летних месяцев при температуре воздуха в дневное время от 35<sup>0</sup> до 45<sup>0</sup> С. Исследованиями установлено, что бычий вид сохранял жизнеспособность в стерильном навозе 12 месяцев, а птичий и человеческий в течение 7 месяцев. На пастбище через два летних месяца возбудители туберкулеза не были изолированы биопробой из тест-объектов.

В полевых и лабораторных условиях в Омской области исследованы выживаемость и сохраняемость основных свойств возбудителя туберкулеза бычьего вида музейного штамма “8” в черноземно-луговой слабосолонцеватой почве с содержанием гумуса 3,1 %, рН 6,5. Выяснено, что микобактерии туберкулеза бычьего вида в почве

сохраняли жизнеспособность и вирулентность в течение года (срок наблюдения ).

Исследователями отмечена неодинаковая по срокам выживаемость микобактерий туберкулеза в почвах различного типа.

На территории г.Омска в стерильном и нестерильном черноземе обыкновенном нейтральной реакции среды изучена выживаемость бычьего, птичьего видов микобактерий туберкулеза, *Mycobacterium scrotochromogen* и сапрофитов.

Температура поверхностных слоев почвы достигала 36<sup>0</sup> С. В стерильной почве все три вида сохранили жизнеспособность 21 месяц (срок наблюдения). В нестерильной почве бычий вид сохранялся 15 месяцев, птичий - 16 и *Mycobacterium scrotochromogen* - 19 месяцев. В стерильной почве на глубине 15 см микобактерии туберкулеза утрачивали вирулентность через 7 месяцев, жизнеспособность через 21 месяц. В нестерильных почвах 4 и 15-16 месяцев соответственно. На глубине 5 см сроки сохранения жизнеспособности микобактерий туберкулеза были значительно короче; бычий вид сохранял вирулентность 4 месяца.

В 1986 - 1988 годах в Омской области проведено изучение выживаемости микобактерий туберкулеза бычьего вида в почвах типичных для большинства районов области. Капроновые мешочки с нестерильной почвой, обсемененной двухмиллиардной взвесью культуры микобактерий бычьего вида ( 0,1 мл на 1 г почвы), помещали на разную глубину в сосуды, которые установили в траншеи. Опыт повторен на почвенных монолитах. На основании двухлетних исследований установлено, что микобактерии бычьего вида штамма '8' способны сохранять в почве вирулентность один год. Авторы считают, что ми-

кобактерии туберкулеза, попавшие в почву, создают угрозу заражения животных.

Мы не обнаружили в литературе данных, свидетельствующих об изучении одним автором и по единой методике выживаемости возбудителя туберкулеза в разных географических зонах. Однако по имеющимся сведениям можно проследить некоторые территориальные особенности выживаемости микобактерий туберкулеза в почвах. Так, бычий вид микобактерий туберкулеза в почве пастбищ на территории Болгарии выживал до 2 лет в тени и 6-8 месяцев на солнце. На территории примерно той же географической широты в Казахстане на пастбище он сохранял вирулентность 3 месяца. А в Англии - в течение 6 весенне-летних месяцев. В Западной Сибири большинство исследователей установили, что срок сохранения бычьего вида микобактерий туберкулеза колеблется от года до 2 лет.

Таким образом, естественное обеззараживание почв пастбищ от микобактерий туберкулеза бычьего вида, по сведениям литературы, происходит от 2 месяцев до двух лет, что зависит от конкретных географических и других условий. Разноречивость сведений о сроках сохранения патогенных микобактерий в почвах пастбищ, широкое распространение микобактерий различных систематических групп в природных субстратах требует более детального изучения этой проблемы. Необходимость глубокого изучения экологии возбудителя туберкулеза отмечалось и многими ведущими учеными.

### **Заключение**

В почвах *Mycobacterium bovis* обладает широкой экологической валентностью, а длительность выживания возбудителя находится в зависимости от физико-химического состава и биологического состояния почв. В естественных условиях в глубокостолбчатом солонце на пастбище, обсемененном кровью и фекалиями больных туберкулезом животных, *Mycobacterium bovis* выживают 23 месяца (срок наблюдения) и сохраняют вирулентность 8-10 месяцев. При искусственном обсеменении почв пастбищ жизнеспособность *Mycobacterium bovis* сохраняется 13 месяцев (срок наблюдения). При этом сохранение вирулентности возбудителя в почвах пастбищ зависит от типа почвы и глубины залегания патогена. На глубине до 2 см коркового солонца вирулентность возбудителя сохраняется 4 месяца; в высокостолбчатом и глубокостолбчатом солонцах - 2; на глубине до 10 см в корковом солонце - 12; в глубокостолбчатом - 9, в высокостолбчатом - 10 месяцев.

Из естественно и искусственно обсемененной почвы *Mycobacterium bovis* выносятся произрастающими на ней растениями. Установлено, что на пастбищах, обсемененных возбудителем туберкулеза бычьего вида, происходит заражение крупного рогатого скота туберкулезом.

В глубокой несменяемой подстилке птичника возбудитель туберкулеза птичьего вида сохраняет жизнеспособность 10 лет (срок наблюдения). По мере переживания возбудителя в его популяции постепенно отмечается потеря вирулентности большинством культур микобактерий.

Возбудитель туберкулеза птичьего вида в течение многолетнего выживания изменяет культуральные свойства, что проявляется уменьшением сроков появления колоний. По мере увеличения срока выжи-

вания обнаруживаются полиморфные микобактерии (короткие, коккоподобные, утолщенные и нитевидные, аморфные и гранулоподобные) и резистентные к туберкулостатическим препаратам культуры. Культуры, выделенные с глубины 80 см через 9 и 10 лет, отличались сравнительно меньшим полиморфизмом, каталазной активностью и сохранением вирулентности.

При длительном переживании возбудителя туберкулеза в почвах и глубокой несменяемой подстилке происходят изменения морфологических, культуральных, биохимических свойств микобактерий, сопровождающиеся их полиморфизмом, диссоциацией, снижением вирулентности, появлением пигментированных и резистентных к туберкулостатическим препаратам культур.

В почвах пастбищ, естественно обсемененных *Mycobacterium bovis*, они сохраняют жизнеспособность и вирулентные свойства в течение одного года (срок наблюдения). При исследовании проб почвы на предмет обсемененности возбудителем туберкулеза биологический метод с использованием морских свинок в 2,3 раза эффективнее метода посева на среду Гельберга.

Рост *Mycobacterium bovis* в стерильных почвенных вытяжках подтверждает эпизоотическое значение почвы пастбищных участков в распространении туберкулеза крупного рогатого скота.

Адсорбция *Mycobacterium bovis* почвами зависит от температуры, pH, влажности и гранулометрического состава почвы. Возбудитель активно адсорбируется в верхних слоях почвы тяжело-суглинистого гранулометрического состава при влажности 50%. Повышение температуры от 20° до 40°C приводит к активизации адсорбции *Mycobacterium bovis* на твердой поверхности. Наиболее активно он адсорбируется почвенными частицами величиной менее 0,001 мм в кислой среде (pH 5,0).

Жизнеспособность *Mycobacterium bovis* не утрачивается при крайней степени засоления питательных сред (8-10% хлорида натрия и сернокислого натрия), 28-кратном замораживании и оттаивании. В высушенном состоянии в почве они сохраняют вирулентность 3-4 мес (срок наблюдения).

## Термины

**Абаптация** – неологизм слова «адаптация». Приставка «аб» означает отнятие, поэтому «абаптация» – «отнятие приспособленности».

**Абиотическая среда** – совокупность неорганических условий обитания организма.

**Абиотические факторы** – совокупность факторов неорганической среды, влияющих на жизнь организмов.

**Адаптация** – эволюционный процесс приспособление организма к изменяющимся условиям среды.

**Адгезия (клеток)** – способность их сливаться друг с другом и различными субстратами.

**Аддукты** – молекулярные комплексы и соединения, образующиеся в результате реакции присоединения.

**Акридит** – бледно-желтый кристалл, органические растворы обладают флуоресценцией.

**Аллелопатия** – влияние друг на друга совместно проживающих организмов посредством выделения в окружающую среду продуктов жизнедеятельности.

**Аменсализм** - подавления одного организма другим без обратного отрицательного влияния со стороны подавляемого.

**Анабиоз** – временная остановка жизни (обмена веществ) при крайнем охлаждении или обезвоживании.

**Анабиоз** – состояние организма, при котором жизненные процессы резко замедляются.

**Ангидробиоз** – заторможенная жизнь при глубокой потере влаги, но без нарушения биологических структур.

**Аноксиданты** – вещества, препятствующие действию окислителей.

**Антибиоз** – антагонистические отношения между организмами, приводящие к невозможности существования одного вида в присутствии другого.

**Антропические воздействия** – непосредственное воздействие человеческой деятельности на природную среду.

**Антропогенный фактор** – это фактор, действие которого вызвано деятельностью человека.

**Антропонозы** – болезни, вызываемые возбудителями, резервуаром которых является человек.

**Ареал** – область распространения какого-либо явления, а также вида, рода или другой таксономической единицы.

**Бактериоцины** - специфические белки, вырабатываемые некоторыми бактериями и подавляющие жизнедеятельность клеток других штаммов того же или родственного вида.

**Биогеохимические** – области на поверхности Земли, характеризующиеся единством почвообразовательных процессов, климатических факторов и процессов биогенной миграции химических элементов.

**Биогеоценоз** – однородный участок земной поверхности с определенным составом живых (биоценоз) и косных (приземный слой атмосферы, почва, солнечная энергия и т.д.) компонентов, объединенных



обменом веществ и энергии в единый природный комплекс. Эволюционно сложившаяся, относительно пространственно ограниченная, внутренне однородная система функционально связанных живых организмов и окружающей их абиотической среды. В состав Б. входят биоценоз как органический комплекс и биотоп (экотоп) как совокупность компонентов неживой природы.

**Биосистема** - есть единая (индивидуальная) живая форма или система, состоящая из биосистем низшего ранга. Основные функции биосистемы – самосохранение и воспроизведение.

**Биосфера** – оболочка Земли, состав, структура и энергетика которой определяются совокупно деятельностью живых организмов, элементарная единица Земли.

**Биота** – исторически сложившаяся совокупность живых организмов, объединенных областью распространения. В отличие от биоценоза в состав биоты входят виды, которые могут и не иметь экологических связей.

**Брюшной тиф** – острая инфекционная болезнь человека, сопровождающаяся явлениями общей интоксикации организма (недомогание, повышение температуры, тошнота, рвота), поражением тонкого отдела кишечника.

**Вариетет** – отличающиеся группы особей или даже отдельные особи (клоны) в пределах одной популяции.

**Векторная часть популяции возбудителя** – часть популяции возбудителя, обитающая в абиотических объектах окружающей среды.

**Вид** – совокупность особей, обладающие общими физиологическими признаками, происходящих от общего видового предка и заселяющих определенный ареал.

**Витрификация** – это явление затвердения вязкой жидкости при быстром понижении температуры, переход из жидкого состояния в твердое, минуя зону кристаллизации.

**Влагоемкость почвы** - способность почвы поглощать и удерживать определенное количество влаги.

**Выживаемость** - число особей, сохраняющееся в популяции (субпопуляции) за определенный период времени.

**Галогены** – химические элементы главной подгруппы VII группы периодической системы (фтор, хлор, бром, йод).

**Гидрокселирование** – введение ОН-группы в молекулу органического соединения.

**Гипобиз** – замедленная жизнь, подавленная неблагоприятными экзогенными абиотическими факторами.

**Гиалуронидаза** – фермент, расщепляющий гиалуроновые кислоты – важнейшие компоненты соединительной ткани животного организма.

**Гостальная часть популяции возбудителей** – часть популяции возбудителя обитающая в организме.

**Дегидратация** – отщепление воды от молекулы органического или неорганического соединения.

**Десорбция** – отдача поглощенного при адсорбции вещества с поверхности поглотителя.

**Детергенты** – синтетические вещества, обладающие высокой поверхностной активностью, и в связи с этим моющим, дезинфицирующим и растворяющим средством.

**Дизруптивный отбор** (от лат. disruptus-разорванный), разрывающий отбор, одна из форм естественного отбора, неблагоприятствующая среднему состоянию признака (фенотипа). При воздействии Д. О. внутри популяции обычно возникает полиморфизм.

**Естественная среда обитания возбудителя-паразита** – это организм людей, организм животных и абиотические объекты внешней среды.

**Железопарфирины** – слабые двухкислотные железосодержащие комплексы, имеющие в макромолекуле макроциил порфирина.

**Жизненный цикл** паразита включает две фазы: фаза пребывания (питания, размножения) в организме хозяина и фаза смены хозяин.

**Жизнеспособность** – способность особи жить и давать потомство, при меняющихся условий среды.

**Замкнутая паразитарная систем** – двух или трехчленная паразитарная система передача возбудителя осуществляется без выхода и возбудителя в окружающую среду.

**Зоонозы** - болезни, вызываемые возбудителями, резервуаром которых являются животные. Инфекционные болезни, свойственные диким и сельскохозяйственным животным.

**Инвазия** – проникновение в организм паразитов с последующим развитием патоморфологического процесса их взаимодействия.

**Индукция** – стимуляция процесса или явления.

**Индукцированный характер** - (индуктор-активатор), т. е. явление или процесс, который происходит при воздействии какого-либо фактора на организм (процесс, явление).

**Инсерсионные мутации** – мутации возникающие вследствие вставки молекул ДНК в ген, приводящие к его инактивации или к поллярному зорденту в оперонах.

**Ионосфера** – оболочка Земли, заполненная ионами.

**Каротиноиды** – пигменты, синтезируемые бактериями и высшими растениями, используемые животными для синтеза витамина А. К К. относятся каротины и ксактофиллы.

**Коасумент** – организм, являющийся в трофической цепи потребителем органического вещества.

**Комменсализм** – сожительство особей разных видов, при котором один из партнеров питается остатками пищи или продуктами выделения другого, не принося ему вреда.

**Конвергенция** – приобретение сходства в строении и функциях у относительно далеких по происхождению групп организмов в процессе эволюции. Приспособление к естественной среде обитания.

**Конкуренция** – любые антагонистические отношения между особями или видами в борьбе за существование.

**Конститутивные мутанты** – постоянно возникающие без внешнего влияния мутанты.

**Криптобиоз** – скрытая жизнь, то есть физиологический покой, возникающий на базе эндогенной готовности организма под влиянием сигнального воздействия внешних агентов.

**Лактозный онерон** – онерон, обеспечивающий синтез лактозы.

**Мацерация** – разъединение растительных или животных клеток в тканях при растворении или разрушении межклеточного вещества.

**Миксты** (от лат. *mixtus* – смешанный) – сообщество независимых видов в объекте.

нерасчленяемость данного элемента среды: давление,

**Нозоареал** – область распространения определенной болезни или группы болезней.

Часть Земли, в пределах которой болезнь энзоотична, то есть, характерна для конкретной территории.

**Нуклеозиды** – природные соединения, молекулы которые состоят из остатка пуринового основания, связанного с остатком Д-рибозы.

**Оперон** – участок генетического материала, транскрипция которого осуществляется на одну молекулу информационной РНК под контролем белка-репрессора.

**Осмотический шок** – резкое угнетение функций организма за счет нарушения осморегуляции, вызванное внешними или внутренними причинами.

**Открытая паразитарная система** – это паразитарная система возникающая при проникновении в восприимчивый организм возбудителя из абиотических объектов внешней среды.

**Парадигма** (пример, образец) – теория (или модель постановки проблем), принятая в качестве образца решения исследовательских задач.

**Паразит** – организм, использующий другие живые организмы в качестве среды обитания и источника пищи.

**Паразитизм** – форма межвидовых отношений, характеризующийся односторонним использованием одним живым организмом другого в качестве источника пищи и среды обитания.

**Паразитоценоз** – сообщество паразитических организмов и хозяев.

**Плазмиды** - внехромосомные факторы наследственности, генетические элементы, способные стабильно существовать в клетке в автономном, не связанном с хромосомами состоянии.

**Полигостальность** – способность возбудителя паразитировать в организмах многих видов животных (а также человека).

**Популяция природная** – совокупность особей данного вида, относительно изолированная от других совокупностей особей этого вида.

**Популяция** – совокупность особей одного вида, длительно занимающая определенное пространство и воспроизводящая себя в течение большого числа поколений.

**Почвы аллювиальные** (от лат. alluvio- нанос) - почвы, образованные речными и ручьевыми наносами (отложениями) в поймах, и на подгорных равнинах, водораздел.

**Природно-очаговые болезни** – болезни человека, диких и сельскохозяйственных животных отличающиеся тем, что возбудители этих болезней существуют в природе в пределах природных очагов независимо от человека и домашних животных.

**Психрафиты** – организмы, приспособившиеся продолжительной жизнедеятельности при относительно низких температурах.

**Радикалы свободные** – частицы с не спаренными электронами на внешних атомных или молекулярных орбитах.

**Резервуар инфекций** – организм больного (инфицированного) животного или абиотические объекты окружающей среды на конкретной территории служат источником заражения организма.

**Репарация** – процесс восстановления природной структуры ДНК, поврежденной при нормальном биосинтезе ДНК, а так же физическими и химическими агентами.

**Репелленты** – вещества, отпугивающие животных.

**Санэкосистемы** – пространственные единицы (таксоны), выделяемые в процессе дифференциации территории при ее ветеринарно-географическом изучении. **Основная санэкосистема** – ветеринарно-географический район, т.е. территория, в пределах которой единый ветеринарно-географический процесс.

**Случайные паразиты** – возбудители инфекций, способные осуществлять все процессы жизнедеятельности в абиотических объектах окружающей среды.

**SOS-ответ** клеток пропаритот при действии ДНК - повреждающих агентов представляет собой сложный многоэтапный процесс и проявляется в изменении ряда важных свойств клеток: увеличение репаративного синтеза ДНК, повышение мутабельности, ингибирование клеточного деления, индукции профага и др.

**Стабилизирующий отбор**, одна из форм естественного отбора, благоприятствующая сохранению в популяции оптимального в данных условиях фактора (который становится преобладающим) и действующая против проявлений фенотипической изменчивости.

**Тиолы** (меркаптаны) – низшие алидгатические вещества, имеющие сильный неприятный запах.

**Таксис** – способность к движению под действием какого-либо раздражителя.

**Транскрипция** – биосинтез молекул РНК на соответствующих участках ДНК; первый этап реализации генетической информации в живых клетках.

**Условно патогенные микроорганизмы** – виды микробов, проявляющие патогенные свойства лишь при снижении резистентности организма, нередко обитающие в (на) теле животного.

**Фаза резервации организма** – период обитания возбудителя в объектах окружающей среды.

**Фотосенсилизаторы** – сенсibilизация (повышение чувствительности) к воздействию света.

**Хлоргексиды** – химическое соединение хлора, используемое для дезинфекции.

**Холера** – острозаразная болезнь человека, характеризующая поражением тонкого кишечника, общим тяжелым состоянием и обезвоживанием организма. Относится к особо опасным болезням.

**Хромофоры** – ненасыщенные группы ( $\text{NO}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), которые ответственны за окраску органических соединений.

**Эволюционное** учение в эпизоотологии – это комплекс знаний об историческом развитии инфекционных болезней, то есть сравнительно исторический анализ становления эпизоотического процесса, его изменчивости во времени, причин и факторов, определяющих его эволюцию, и основных тенденций его дальнейшего развития.

**Экологическая валентность** – степень приспособляемости вида или сообщества выдерживать изменения условий среды.

**Экологическая пластичность** – степень выносливости организмов или их сообществ к воздействию факторов среды. Степень приспособляемости вида к изменениям окружающей среды. Количественный диапазон изменений среды, в пределах которого вид сохраняет нормальную жизнедеятельность.

**Экологический фактор** – это не расчлняемый элемент среды, способный оказать прямое или косвенное влияние на живые организмы, хотя бы на протяжении одной из фаз индивидуального развития.

**Экология** - наука, изучающая организацию и функционирование надорганизменных систем: популяций, биоценозов, биогеоценозов, и биосферы. Экологию определяют как науку о взаимоотношениях организмов между собой и с окружающей средой.

**Экосистема** – экологическая система, совокупность совместно проживающих организмов и условий их существования, находящихся в закономерной взаимосвязи друг с другом и образующих систему взаимообусловленных явлений и процессов.

**Экстропалиция** – распространение выводов, полученных из наблюдения над одной частью явления, на другую часть его.



**Элиминация** – гибель организмов вследствие различных биотических и абиотических факторов внешней среды. Э. выражается величиной обратной выживаемости.

**Эпидемия** - высокий уровень заболеваемости людей инфекционной болезнью, значительно превышающий обычно регистрируемый на данной территории в аналогичный период времени.

**Эпизоотический викариант** - смена возбудителем одного хозяина другим.

**Эпизоотический очаг** – это популяция возбудителя вместе с поддерживающими ее существование популяции позвоночных хозяев.

## Литература

1. Александров В.Я. Клетки, макромолекулы и температура. Л., 1975. 329 с.
2. Андрусенко И.Т., Пастернак Н.А., Ведьмина Е.А. и др. Действие энтеротоксина холерного вибриона на микроорганизмы//Журн. Микробиол. – 1984. - №10 – с.52-55.
3. Беклемишев В.Н. О принципах сравнительной паразитологии в применении к кровососущим членистоногим // Мед. паразитология и паразитарные болезни.- 1945.-Т.14, вып. 1.- С. 4-11.
4. Беляков В.Д. и др. Саморегуляция паразитарных систем / Л.:Медицина, 1987 - 240 с.
5. Беляков В.Д., Ряпис Л.А. Сапрофиты медицинского значения и природа их полипатогенности на примере псевдомонад// Экология возбудителей сапронозов. – М., 1988.-с.7-20.
6. Биология термофильных микроорганизмов / Под ред. акад. А.М. Имшенецкого. М., 1986. 271 с.
7. Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам. М.,1984. 270 с.
8. Воронкевич И.В. Выживаемость фитопатогенных бактерий в природе. – Е.: Наука, 1974.-270 с.
9. Гвоздяк Р.И., Яковлева Л.М. Об особенностях патогенности *Pseudomonas aeruginosa*//Журн. Микробиол.-1987.-№3- с.3-6.
10. Глаголев А.Н. Таксис у бактерий// Успехи микробиол. 1983. Т. 18. с. 163-192.
11. Езепчук Ю.В. Биомолекулярные основы патогенности бактерий. – М.: Наука, 1977.-215 с.
12. Жизнь микробов в экстремальных условиях / Под ред. Д. Кашнера. М., 1981 519 с.

13. Затула Д.Г., Резник С.Р. Влияние метаболитов споровых сапрофитических бактерий на организм человека и животных. – Киев: Наук. Думка, 1973.-119 с.
14. Звягинцев Д.Г. Взаимодействие микроорганизмов с твердыми поверхностями. М., 1973. 176 с.
15. Зооантропонозы Сибири и Дальнего Востока (И.В.Конева - г. Новосибирск: ВО "Наука". Сибирская издательская фирма, 1992-164с).
16. Киктенко В.С. Классификации инфекционных болезней. – М., 1986.- с.32.
17. Кожевин П.А. Экология микроорганизмов: эксперименты в природе// Природа. 1985. №7. с. 78-85
18. Коренберг Э.И. Что такое природный очаг. – М.: Знание, 1983.-с. 58.
19. Литвин В.Ю. Категории общей эпидемиологии в связи с проблемой сапронозов//Журн. Микробиол. – 1988б. -№3. –с. 93-99.
20. Литвин В.Ю. Общие закономерности и механизмы существования патогенных микроорганизмов в почвенных и водных экосистемах//Экология возбудителей сапронозов. – М., 1988а. –с. 20-34.
21. Литвин В.Ю. Популяционная экология возбудителей природно очаговых инфекций: принципы, объекты, задачи (Успехи современной биологии.- 19983-Том 96.-Вып 1(4).-С. 132- 138).
22. Литвин В.Ю. Природная очаговость сапронозов – новое в концепции Е. Н. Павловского//XII Всес. Конф. По прир. очаговости болезней, тез. Докл. – М., 1989. – с. 98-99.
23. Литвин В.Ю. Сапрофитическая фаза в экологии возбудителей инфекционных заболеваний//Журн. Микробиол. – 1985. №6.-с. 98-103.
24. Литвин В.Ю. Экологическая специфика природной очаговости сапронозов//вопр. прир. очаговости болезней – Алма-Ата: Наука, 1986а –Вып. 14 –с. 114-125.
25. Литвин В.Ю. Эколого-эпидемиологические аспекты случайного паразитизма некоторых патогенных бактерий//Журн. Микробиол. – 1986б. –№1. С. 85-91.
26. Литвин В.Ю., Пушкарева В.И. О возможном механизме формирования эпидемических вариантов возбудителей, сапронозов в почве или воде. (ЖМЭИ, 1994. - N5 - С.89-95).
27. Лях С.П. Адаптация микроорганизмов к низким температурам. М., 1976. 159 с.
28. Максименкова И.А., Бондаренко В.М., Шустрова Н.М., Литвин В.Ю. Применение генетически маркированного штамма для анализа популяционной динамики псевдотуберкулезного микроба в естественных почвах//Журн. Микробиол. – 1988. -№5. –с. 22-28.
29. Максименкова И.А., Литвин В.Ю. Влияние некоторых почвенных факторов на динамику численности псевдотуберкулезного микроба//Вопр. Микробиол., патогенеза и лаб. Диагност. Иерсиниозов. – Новосибирск, 1985. –с. 29-33.
30. Меркуров А.Э., Тартаковский И.С., Пушкарева В.И., Константинова Н.Д., Попов В.Л. Инфузории как хозяева легионелл в природе (экспериментальное исследование)//XII Всес. Конф. По прир. очаговости болезней. – М., 1989. – с.101-102.
31. Михновская Н.Д., Шевцова И.И., Рубан Е.М. и др. К вопросу о неспецифической токсигенности некоторых представителей рода *Pseudomonas*//Микробиол. Журн.-1988. –т.50.-№5. –с.83-86.

32. Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. М., 1988. 232 с.
33. Монастырская И.З. Возможная биологическая функция холерного и некоторых других бактериальных токсинов//2-я Всес. Конф. «Бакт. Токсины», тез. докл.-Юрмала, 1989.-с.82.
34. Павловский Е.Н. (ред.). Природно-очаговые болезни человека.-М.: Медгиз, 1960.-326 с.
35. Патогенные бактерии в сообществах (механизмы и формы существования) НИИ ЭМ им.Гамалеи.-м.,-1994.
36. Писаренко Н.Ф. Некоторые механизмы адаптации микроорганизмов к условиям низкой влажности// Успехи микробиол. 1977. № 2. с. 122-135.
37. Потенциально патогенные бактерии в природе (ст.науч.тр) НИИ ЭМ им. Гамалеев. - М, 1991.
38. Прозоровский С.В., Генчиков Л.А. Социально-гигиенические и методологические проблемы профилактики внутрибольничных инфекций//В кн.: Методол., соц.-гигиен. и клинич. аспекты профил. заболеваний в условиях развитого социал. общества.-М,1984.-с. 331-333.
39. Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Болезнь легионеров (легионеллез). –М.: Медицина, 1984.-207с.
40. Прозоровский С.В., Покровский В.И., Тартаковский И.С. Случайные паразиты – продукт цивилизации?// Будущее науки.-М.: Знание.-Вып. 20.-с. 165-177.
41. Психрофильность патогенных бактерий. - Новосибирск, Наука, 1991 -204с.
42. Психрофильность патогенных микроорганизмов (науч.тр.ИЭМ СО АМН, Новосибирск, 1986.).
43. Пушкарева В.И., Константинова Н.Д., Литвин В.Ю. и др. Анализ механизмов межпопуляционного взаимодействия иерсиний с инфузориями на клеточном и субклеточном уровнях//Журн. микробиол.-1990.-№1.-с. 3-9.
44. Пушкарева В.И., Литвин В.Ю., Тартаковский И.С. Популяционная динамика псевдотуберкулезного микроба в ассоциации с инфузориями//Журн. микробиол.-1989.-№1.-с.17-21.
45. Рубан Е.Л. Физиология и биохимия представителей рода *Pseudomonas*. М.: Наука-1986. 199 с.
46. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические аспекты. - Новосибирск: Наука, 1988- 208 с.
47. Сомов Г.П., Литвинов В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические аспекты.-Новосибирск: Наука, 1988. 207 с.
48. Тарасов В.А. Молекулярные механизмы репарации и мутагенеза. М., 1982. 225 с.
49. Тартаковский И.С., Прозоровский С.В. Экология легионелл//Экология возбудителей сапронозов.- М., 1988.- с.47-52.
50. Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания).//Журн. микробиол.-1958.-№ 8. –с. 118-122.
51. Ушатинская Р.С. Скрытая жизнь и анабиоз. –М: Наука, 1990,182с.
52. Франклин Т., Сноу Дж. Биохимия антимикробного действия. М., 1984. 238 с.
53. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М., 1976. 366 с.

54. Шарапов В.М. Возбудители висцеральных микозов как компоненты почвенных биот.//Экология возбудителей сапронозов.-М.,1988.- с. 94-105.
55. Шляхов Э.Н., Литвин В.Ю. Эколого-эпидемиологические принципы классификации инфекционных болезней человека//Журн. микробиол. –1989.- № 7. –с. 109-114.
56. Экология возбудителей сапронозов (сб.напр.тр. НИИ ЭМ им.Гамалеи; М.,1988.
57. Эпидемиологические аспекты экологии бактерии (под редакцией Прозоровского, -М: Фармарус-Принт, 1998,256с.).
  
58. Bielecka Z., Jakubczak A., Andziak J. et al. Temperature-dependent production of enterotoxin by *Yersinia enterocolitica* isolated from healthy swines//Med. dosw. i mikrobiol. –1988.-V. 40.-P.124-129
59. Brown N.L. Bacterial resistance to mercury-reduction ad absurdum?// Trends Biochem. Sci. 1985. Vol. 10, N 10. P. 400-403.
60. Dillon M.E., Labbe R.G. Stimulation of growth and sporulation of *Clostridium perfringens* by its homologous enterotoxin//FEMS Mikrobiol. Lett.- 1989.-V. 59.-N 1-2.-P. 221-224.
61. Gauthier Y., Isoard P. L'adhesion des bakteries sur les surfaces//Ind. Alim. et Agr.- 1989.-V, 106.-N 1-2. –P. 31-33.
62. Griffin D.M. Water and microbial stress//Adv. Microb. Ecol. 1981. Vol. 5. P. 91-136
63. Isberg R.R., Swain A., Falkow S. Analysis of expression and thermoregulation of the *Yersinia pseudotuberculosis* in gene with hybrid proteins//Infect. and Immun.-1989.-V, 56.-N 8.-P. 2133-2138.
64. Kennedy M.J., Sandin R.L. Influence of growth conditions on *Candida albicans* adhesion, hydrophobicity and cell wall ultrastructure//J. Med. Vet. Mycol.-1988. –V. 26.-N 2.-P. 79-92.
65. Krulwich T.A. Bioenergetics of alkalophilic bacteria// J. Membrane Biol. 1986. Vol. 89, N 2. P.113-125.
66. Kuznetsov S.I., Dubinina G.A., Lapteva N.A. Biology of oligotrophic bacteria// Ann. Rev. Microbiol. 1979. Vol. 33 P. 377-387.
67. Martinez R.J. Plasmid-mediated and temperature-regulated surface properties of *Yersinia enterocolitica*//Infect. and Immun.-1983.-V. 47.-N 5. P.921-980.
68. Padan E., Zilberstein D., Schluginer S. pH homeostasis in bacteria//Biochim. Biophys. Acta, 1981. Vol. 650. N 2-3. P. 151-166.
69. Schuldiner S., Padan E. How does *Escherichia coli* regulate internal pH?// Membranes and Transport. 1982. Vol. 2. P. 65-73.

*Кисленко Виктор Никифорович*

## **Экология патогенных микроорганизмов**

Учебное пособие

Редактор В.В.Попова

Лицензия № 020426 от 7 мая 1997 г.

Подписано к печати

Формат 84 × 108/32

Объем 16,0 уч.-изд.л.

Тираж 500 экз.

Цена договорная

Издательский центр НГАУ

630039, Новосибирск, ул.Добролюбова, 160

