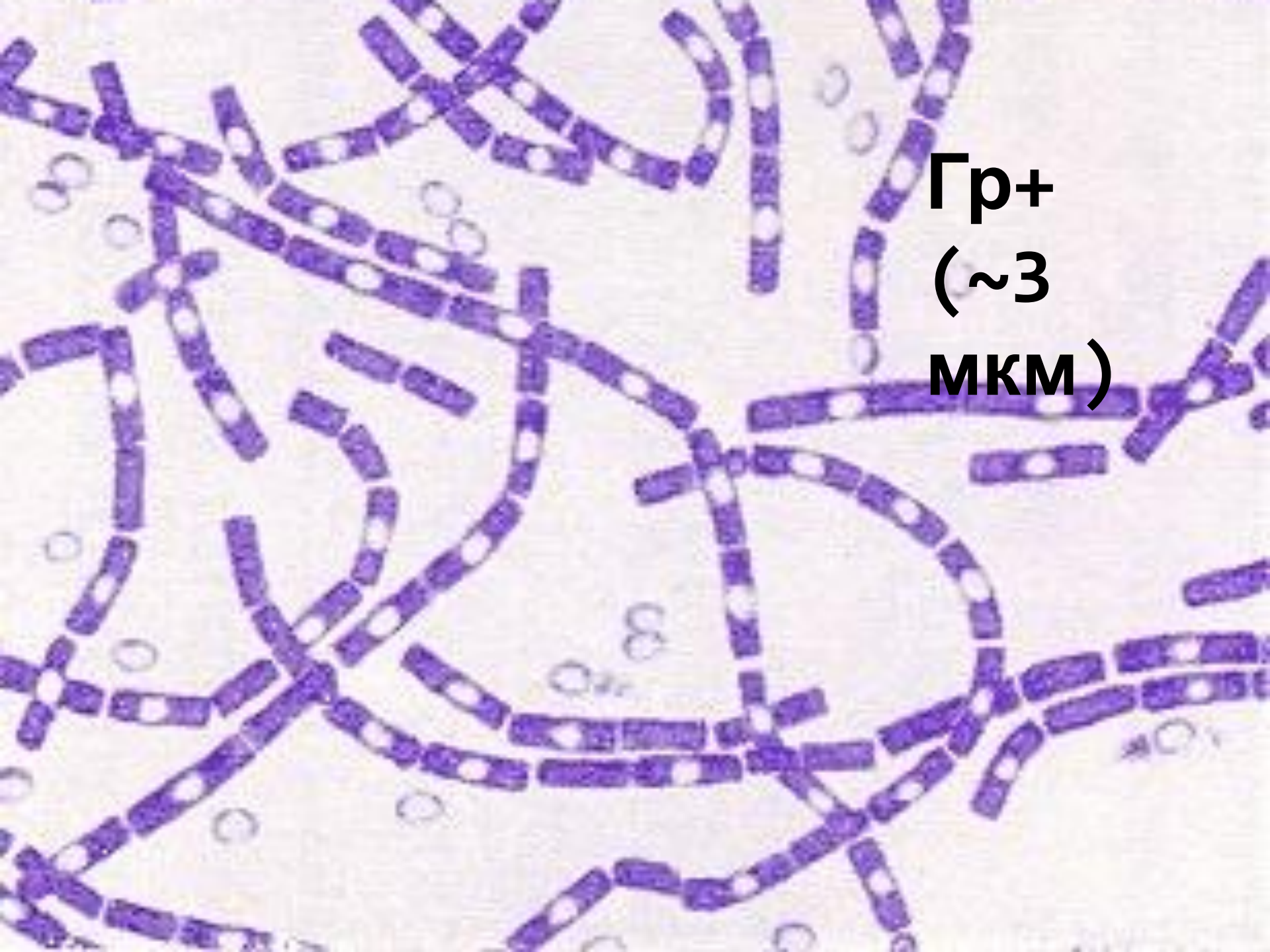
# Bacillus anthracis □ СИБИРСКАЯ «ЯЗВА»

По материалам интернета < 2016 г.

# Сиб. Язва – 219 стр. (англ.)

- http://www.who.int/csr/resources/publications/anthrax_webs.pdf?ua=1


Гр+
(~3
мкм)

Anthrax. Toluidine blue stain. **Bacillus anthracis** in a bovine spleen. Anthrax bacilli in tissue seen in short chains surrounded by a common capsule.

# Клинические проявления

# Bacillus anthracis spores in lung

http://www.sciencephoto.com/image/799269/350wm

***Сибирская язва*** («anthrax») - острая **неконтагиозная токсикоинфекция** из группы ООИ, вызванная бактериями *Bacillus anthracis*.

«Anthrax» - от греч. "**уголь**" из-за черноты поражений кожи .

- В 1877 году **Роберт Кох** подтвердил, что Bacillus anthracis является причиной болезни Anthrax.
- **Луи Пастер** разработал успешную вакцину против B. anthracis в 1881 году.

# Сибирская язва

Болеют как животные, так и люди.

Споры попадают

- через ссадины или царапины на коже,
- при укусах кровососущих насекомых,
- при вдыхании спор,
- алиментарно.

На коже заболевших образуются глубокие язвы, покрытые черным струпом.

**168. Bacillus anthracis: мазок из культуры (окраска по Граму).** Сибирская язва встречается повсеместно, чаще в районах, где много зараженных животных. Возбудитель сибирской язвы в присутствии кислорода образует споры, обладающие высокой устойчивостью. Тропический климат способствует быстрому спорообразованию, что приводит к значительному обсеменению почвы. В этих условиях главный источник инфекции — зараженные пастбища, где споры сохраняют жизнеспособность многие годы. В странах с умеренным климатом споры образуются медленнее, а вегетативные формы легко уничтожаются другими бактериями почвы. Здесь зараженность пастбищ невысока, инфекция обычно передается через продукты животноводства, ввозимые из-за границы (шерсть, шкуры и костная мука). Наиболее восприимчивы к сибирской язве овцы, козы, крупный рогатый скот и лошади. Не зарегистрировано случаев передачи инфекции от человека к человеку.

Bacillus anthracis — неподвижная грамположительная спорообразующая палочка длиной 4—10 мкм; это одна из наиболее крупных патогенных бактерий. В мазках из тканей бактерии заключены в капсулу и располагаются короткими цепочками; при культивировании на средах Bacillus anthracis теряют капсулу и выстраиваются в длинные цепочки (снимок). В присутствии кислорода они образуют овальные споры, окруженные двойной оболочкой. Bacillus anthracis — единственный патогенный вид среди распространенных повсеместно бактерий рода Bacillus.

В настоящее время

- **довольно редка среди людей**,
- но регулярно встречается у **КРС, овец и коз**.

**Болезнь травоядных животных.**

- **Травоядные** болеют молниеносно (минуты-часы от появления симптомов ). Животное задыхается и падает.

- **Плотоядные** болеют редко.

# ИСТОРИЯ

- Anthrax упоминается Гомером и Гиппократом.
- Врач **Андриевский** Степан Семенович (1760-1813) поехал в Сибирь (Челябинская область) , заразил себя материалом (**1788 год**) умершего от сибирской язвы (с целью доказать инфекционную природу зб, общую человека и животных) и описывал симптомы. Его выходили. Написал большой труд.

Ввел понятие «сибирская язва»

http://www.book-chel.ru/bd.php?what=card&id=185

- **1877 год**. Роберт Кох выделил чистую культуру микроба.
- **1881 год**. Иммунизация против с/я (Луи Пастер)
- **1979 год**. Вспышка с/я в Свердловске (теракт).
- 2001 год. Теракт (биологическое оружие) Использование резистентных к антибиотикам штаммов.

# History of Anthrax

- *1500 B.C. -- Fifth/sixth Egyptian plagues, ? Anthrax*
- 1600s -- "Black Bane," ? anthrax, kills 60,000 cattle
- 1876 -- Koch confirms bacterial origin of anthrax
- 1880 -- Immunization of livestock against anthrax
- 1915 -- German agents in U.S. inject horses/cattle with anthrax on way to Europe during WW I
- 1937 -- Japan starts biological warfare program
- 1942 -- Britain experiments with anthrax
- 1943 -- U.S. begins developing anthrax weapons
- *1945 -- Anthrax outbreak in Iran kills 1 million sheep*

# Historical

- 1950s and '60s -- U.S. biological program continues
- 1969 -- Nixon ends U.S. offensive biological program.
- 1970 -- Anthrax vaccine approved by U.S. FDA
- 1972 -- International convention outlaws development or stockpiling of biological weapons
- 1978-80 -- Human anthrax epidemic strikes Zimbabwe, infecting > 6,000 and killing 100
- *1979 -- Aerosolized anthrax spores released at Soviet military facility, killing 68*
- *1991 -- U.S. troops vaccinated for Gulf War I*
- *1990-93 -- Terrorists release anthrax in Tokyo; no injuries*

# Historical

- 1995 -- Iraq produced concentrated anthrax in biological weapons program
- 1998 -- U.S. approves anthrax vaccinations for all military
- *2001 -- Letter with anthrax spores mailed to NBC one week after 9/11 terrorist attacks on Pentagon & WTC. Several die after inhaling.*

# Таксономическая характеристика

- Семейство Bacillaceae
- Род Bacillus
- Вид *Bacillus anthracis*

# Бактерии рода Bacillus

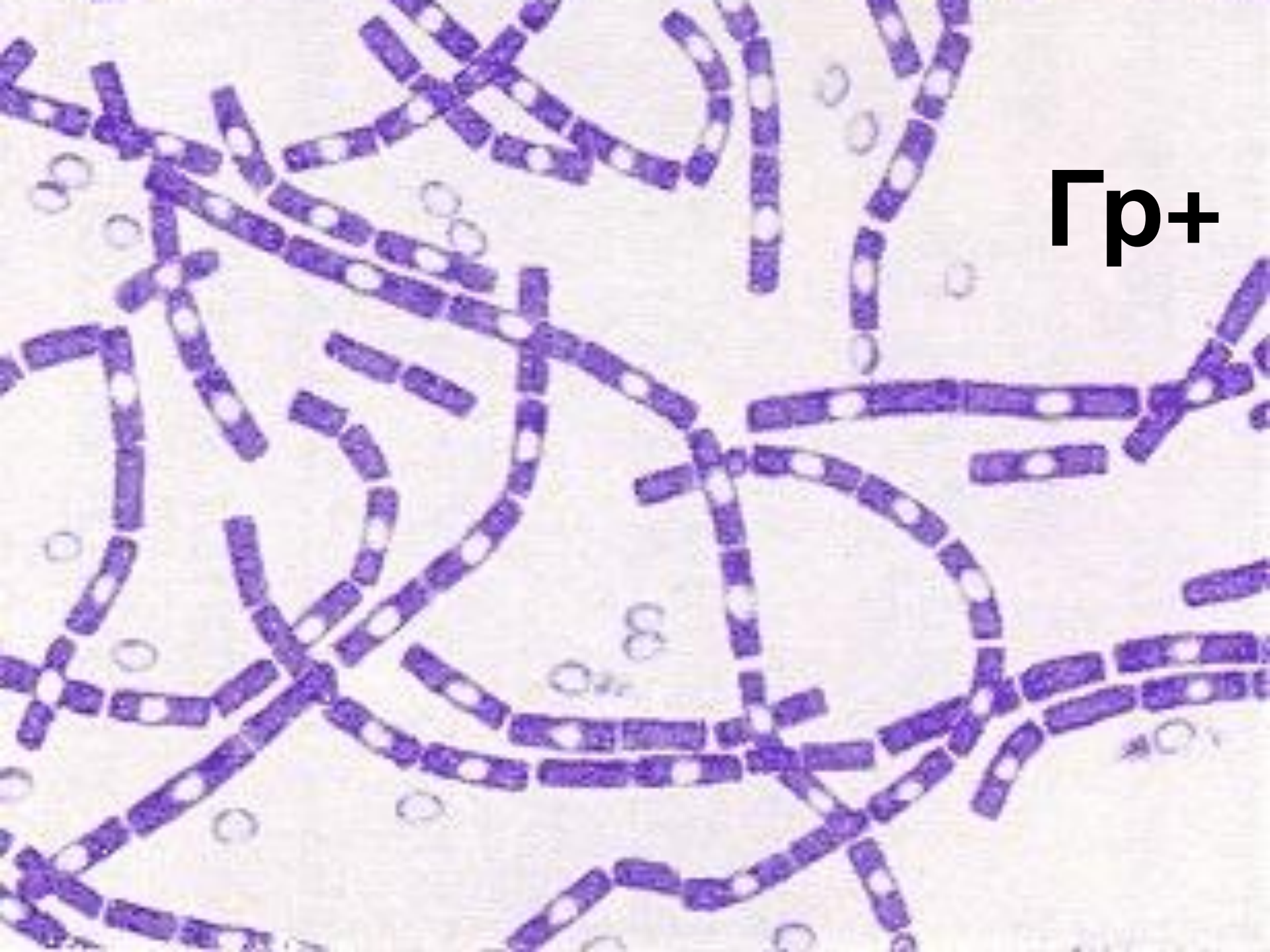
- ***B. anthracis*** **- возбудитель с/я**
- ***Bacillus cereus*** **(УПБ □ ПТИ, менингоэнцефалит) - почвенные м/о; подвижны** [Селективные деконтаминанты]
- ***Bacillus subtilis*** **– сенная палочка; подвижны [Селективные деконтаминанты]**

**…**

# Bacillus

- **Bacillus anthracis**
- **Bacillus cereus**
- **Bacillus subtilis**
- **Bacillus lichenformis**
- **Bacillus megaterium**

# Общая характеристика


Гр+

# B. anthracis (в вегетативной форме)

- **Гр+**
- Палочки  Цепочки («бамбуковая трость») **3-5 (до 9) мкм** длиной, 1 мкм шириной
- **Споры + (1-5 мкм в диаметре)**
- **Макрокапсула  Фагоцитоз-**
- Неподвижные
- Чаще **аэробы  В трупах не размножаются**

(факультативные анаэробы, иногда анаэроб)

*B. anthracis (Гр+)*

# Сибиреязвенные бациллы (капсула)

- Аэробы
- Обычно прямая палочка, но может быть слегка изогнутой.

- Концы бациллы усеченные, не закруглены.

(При наличии грамотрицательных видов бактерий представляется розовой. )

- Бациллы сибирской язвы имеют тенденцию к образованию длинных цепочек.
- Капсула, которая легко визуализируется с помощью метиленового синего.
- Polychrome метиленовым синим пятном бациллы сибирской язвы.

# Споры

Споры способны выжить в суровых условиях для очень длительного периода времени, даже десятилетия или столетия.

Такие споры могут быть найдены на всех континентах.

При вдыхании спор, внутрь, или вступают в контакт с поражения кожи на хосте они могут активироваться.

**Споры сохраняются десятилетиями.**
(Отслежено 10 лет;
выявлены в могильниках 76-летней давности.)

**В трупах бактерии не размножаются**
(поскольку микробу нужен кислород); и при вскрытии ($O_2$) бактерии быстро образуют споры.
В невскрытых трупах споры не образуются .

Трупы не окоченевают.

При подозрении на с/я вскрывать трупы нельзя.

# Сибирская язва

Коварство в чрезвычайной устойчивости спор, которые не инактивируются даже при длительном кипячении.

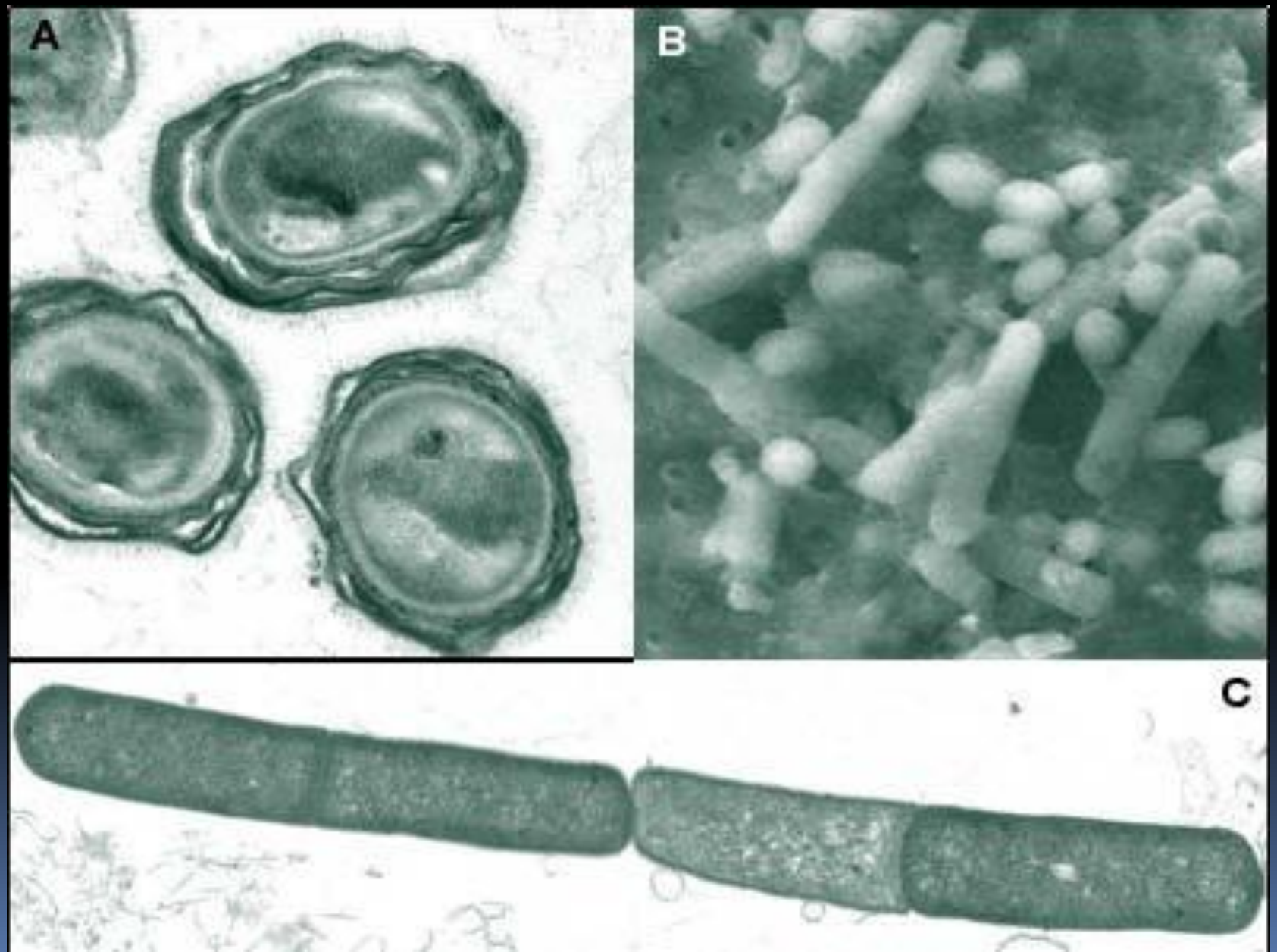
# Anthrax

- Anthrakos = 'coal' b/c of black eschar
- B. anthracis is gram-positive ***sporulating*** bacillus
- Spores are *resistant* to heat, cold, drying, & chemical disinfection
- Anthrax is endemic in western Asia (Iran Turkey Afghanistan,) & western Africa

(McGovern, *Elect Text Dermatol*, 1999)

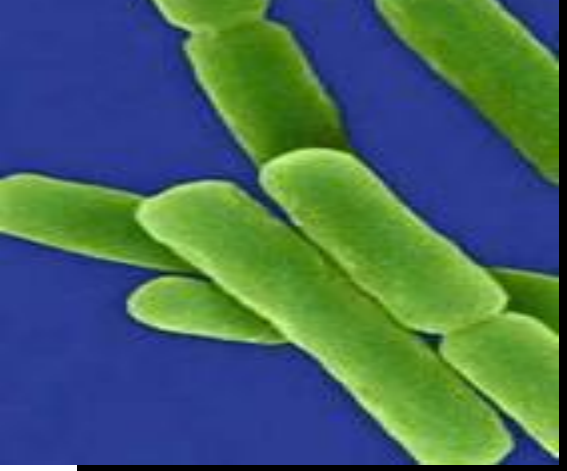
Bacillus
Anthracis

# *Bacillus anthracis*

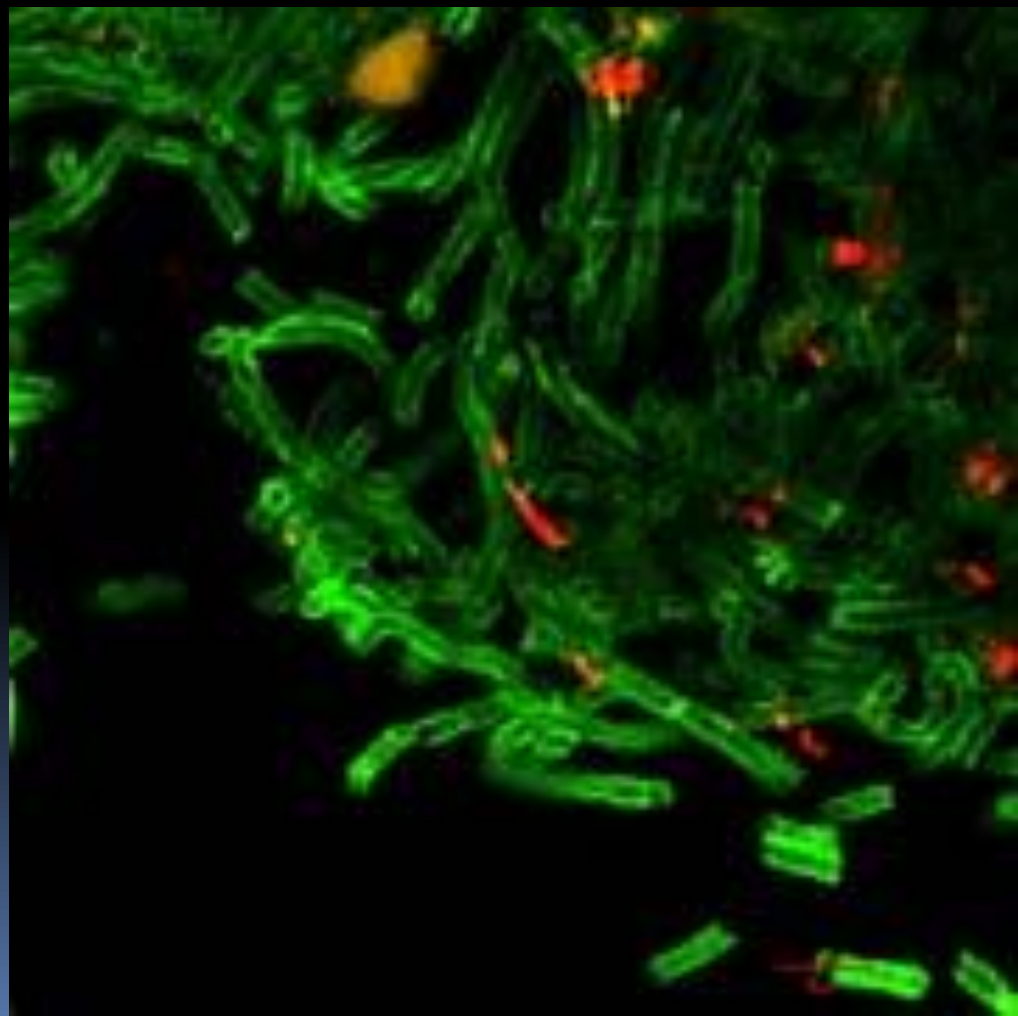


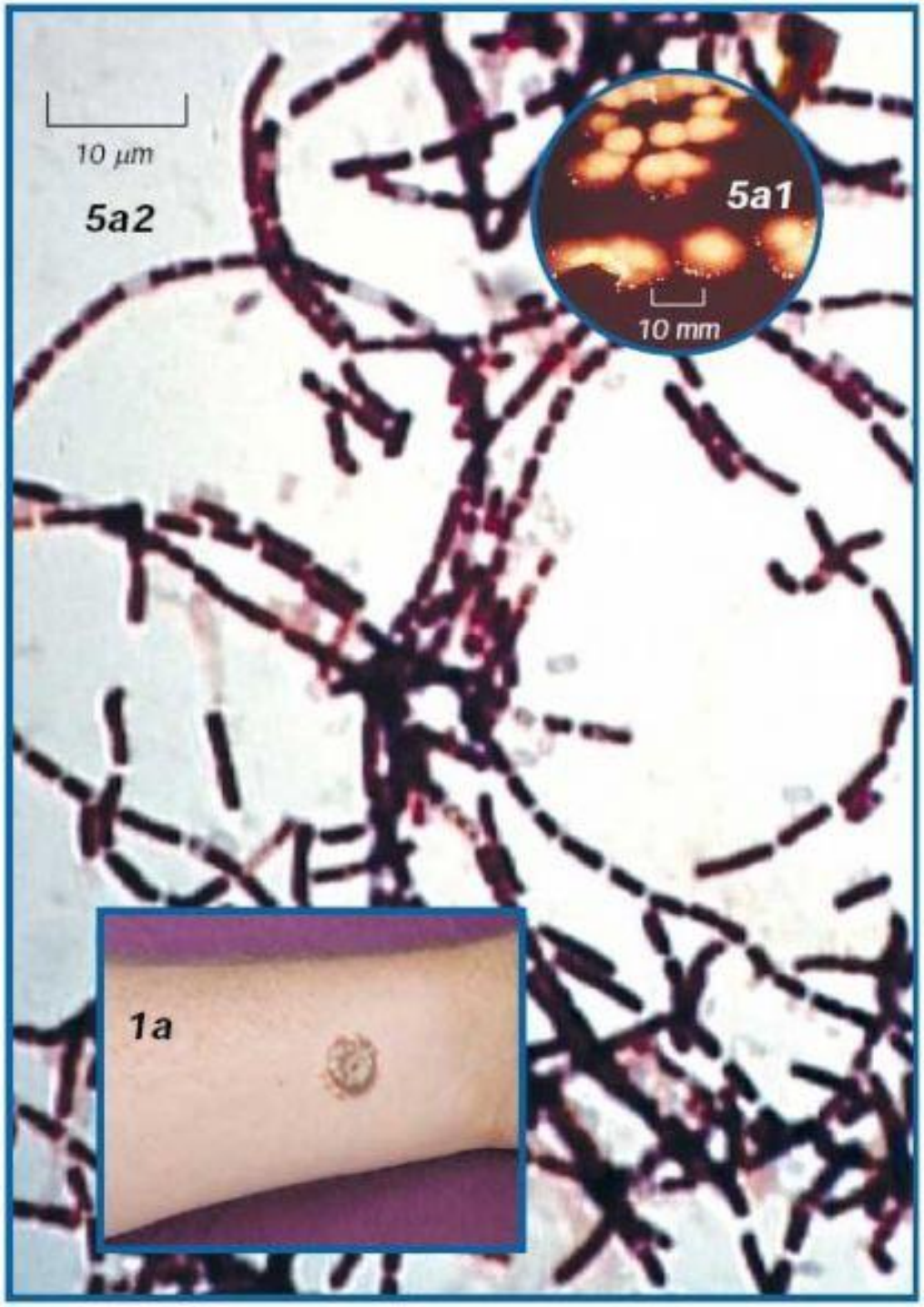
Atomic force microscopy image of the crystalline rodlet layer on the outer spore coat of *Bacillus atrophaeus* spore. The image shown on the cover is approximately 250x700 nm.

# Anthrax



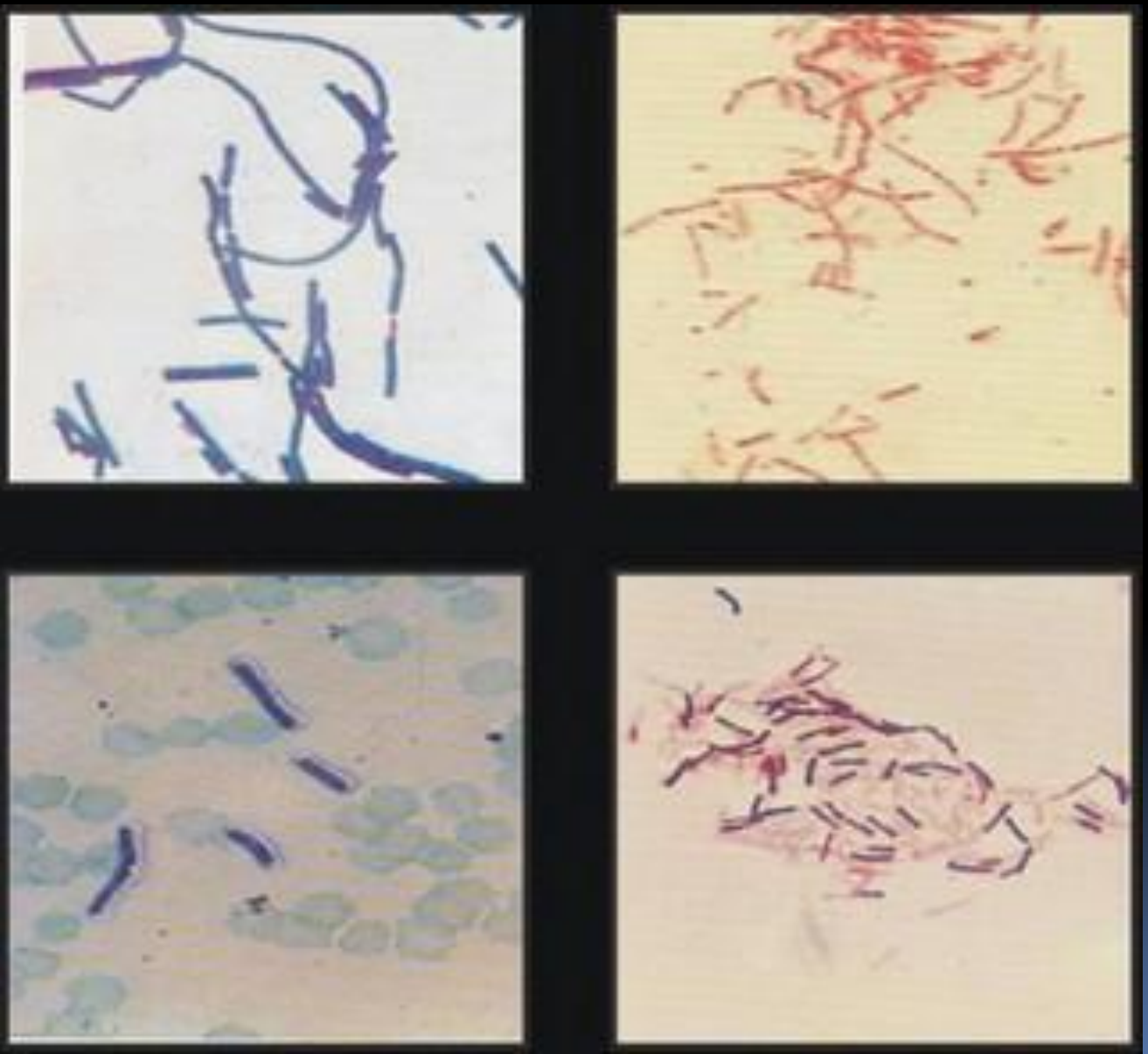
# Сибиреязвенные бациллы



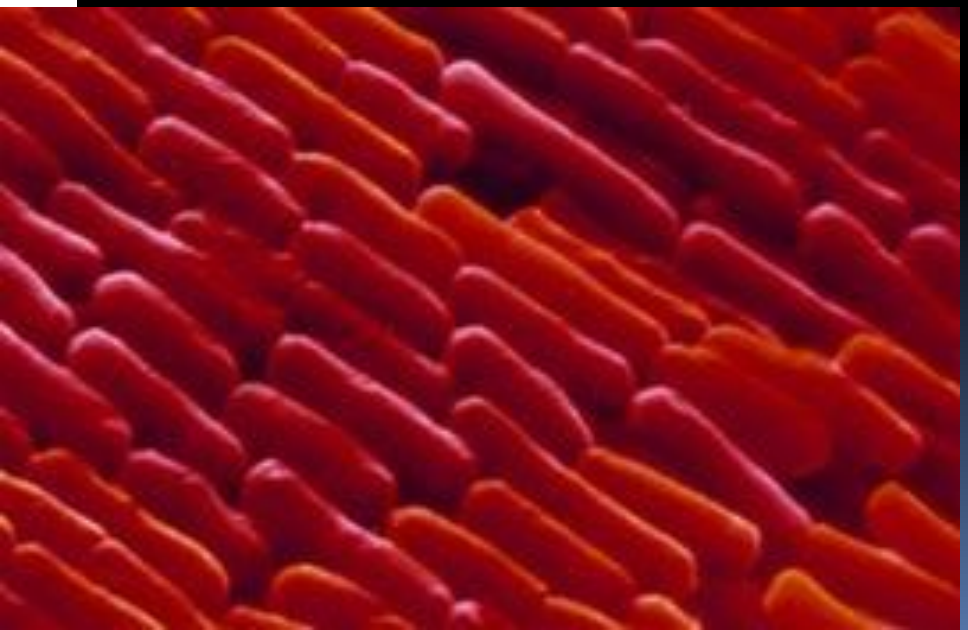



# *Bacillus anthracis*

# Сибиреязвенные бактерии



# *Bacillus anthracis*



# Сибиреязвенные бациллы

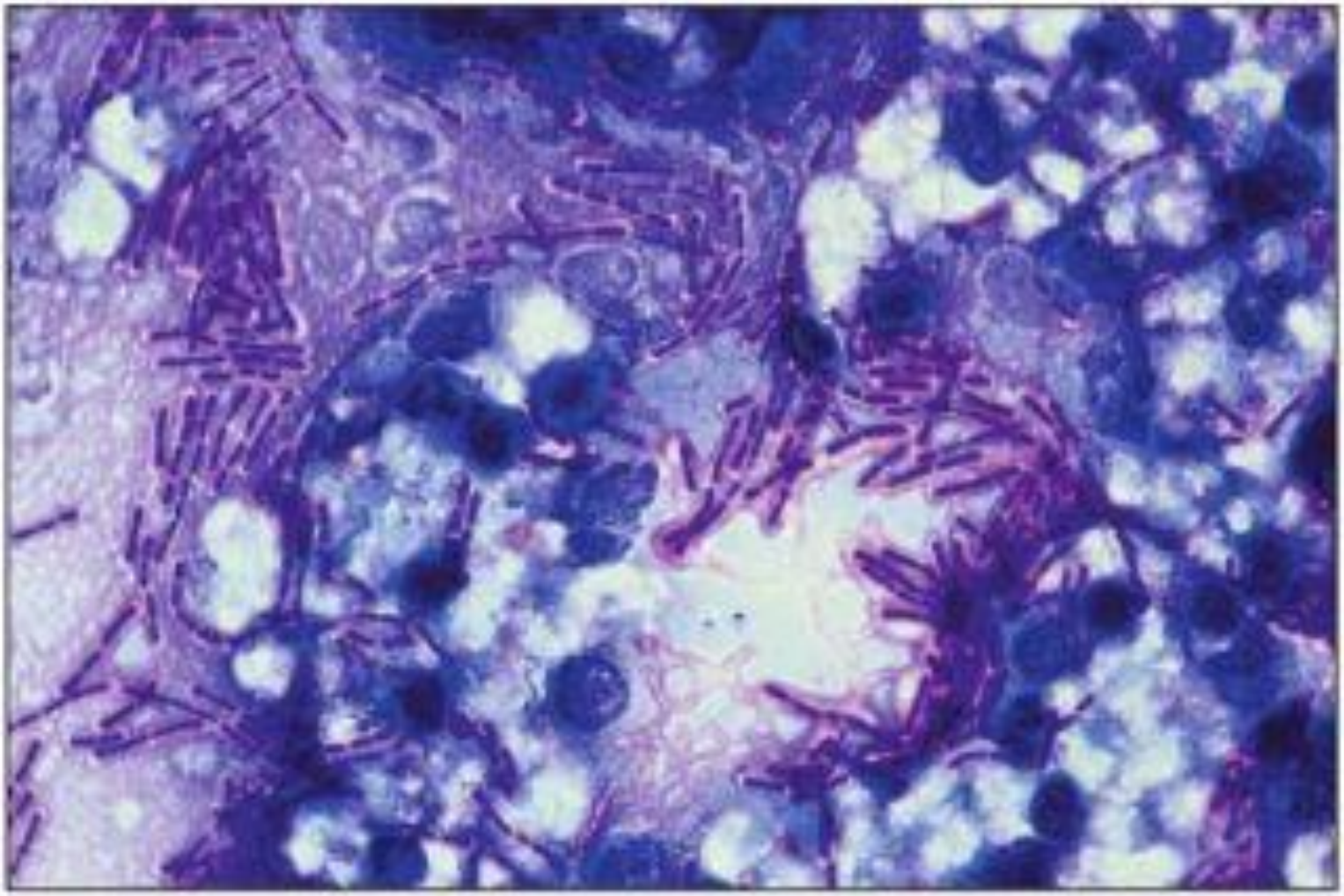


**Figure 2.12** Polychrome methylene-blue-stained bovine blood smear showing capsulated *Bacillus anthracis*. Note the square-ended rods in short chains with pink capsule surrounding the blue cytoplasm. (×1000)

biology&hl=ru&sa=X&ved=0CCIQ6A
biology&f=true

**Figure 14.6** *Bacillus anthracis* from a culture: Gram-positive rods in long chains with incipient sporulation. (Gram stain, ×1000)

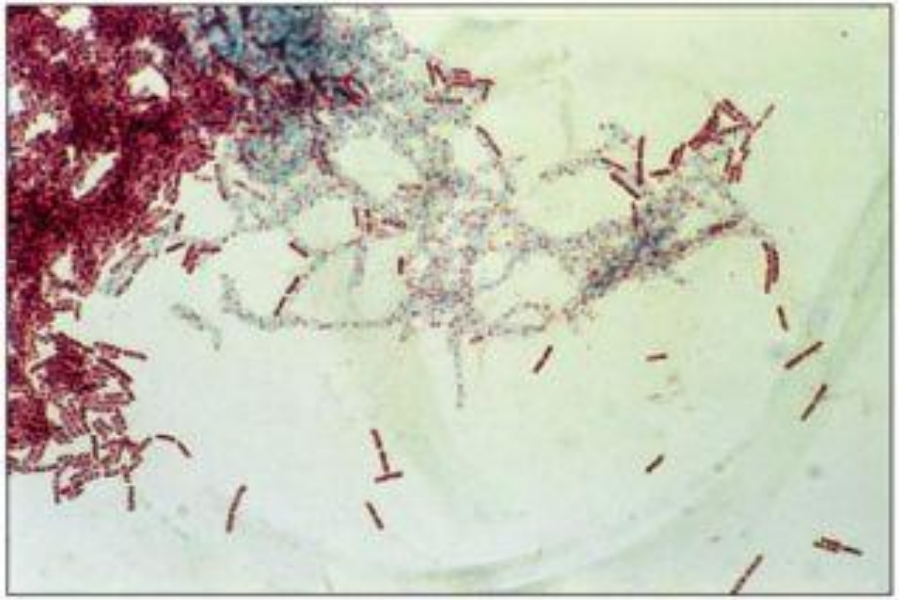
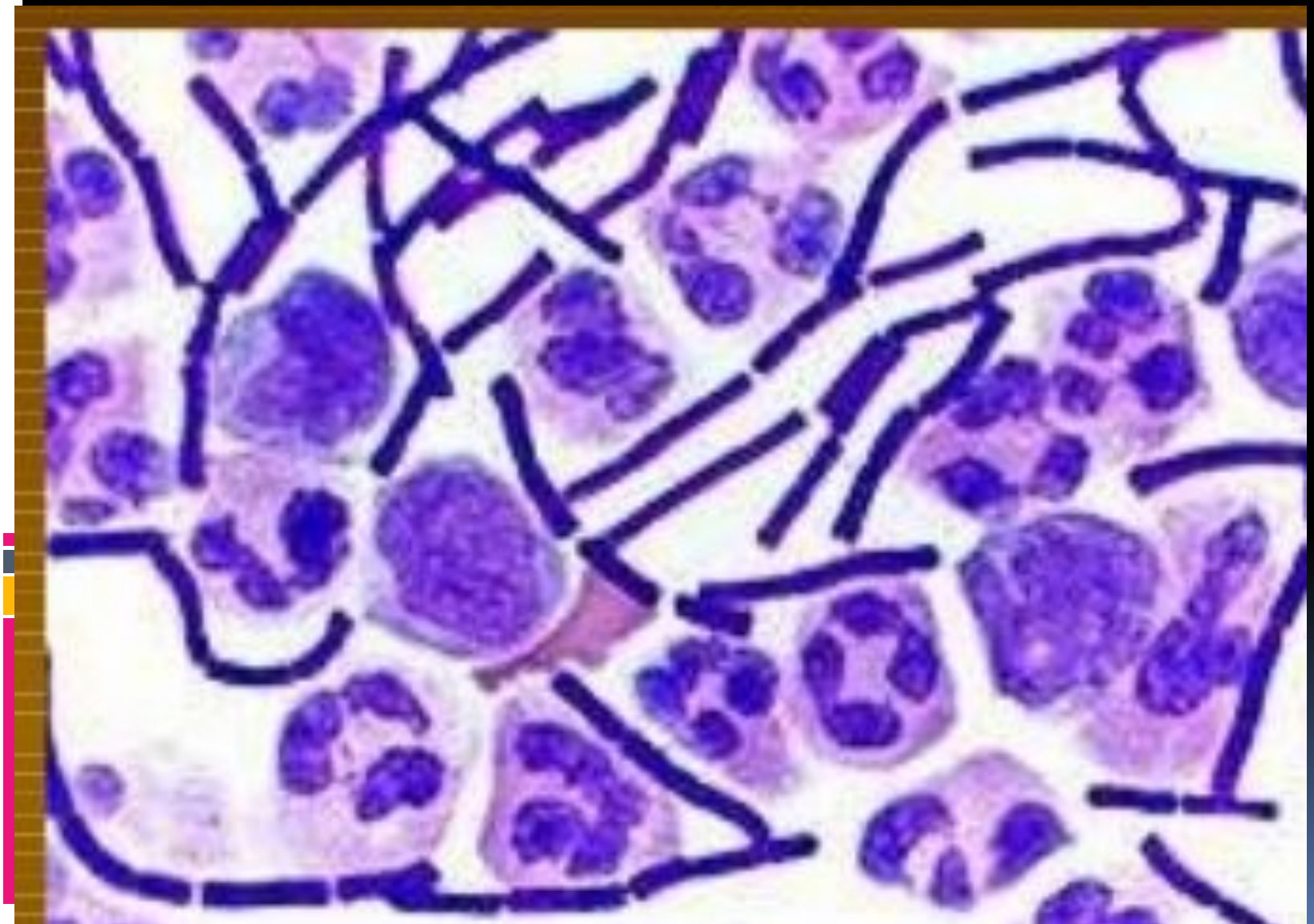
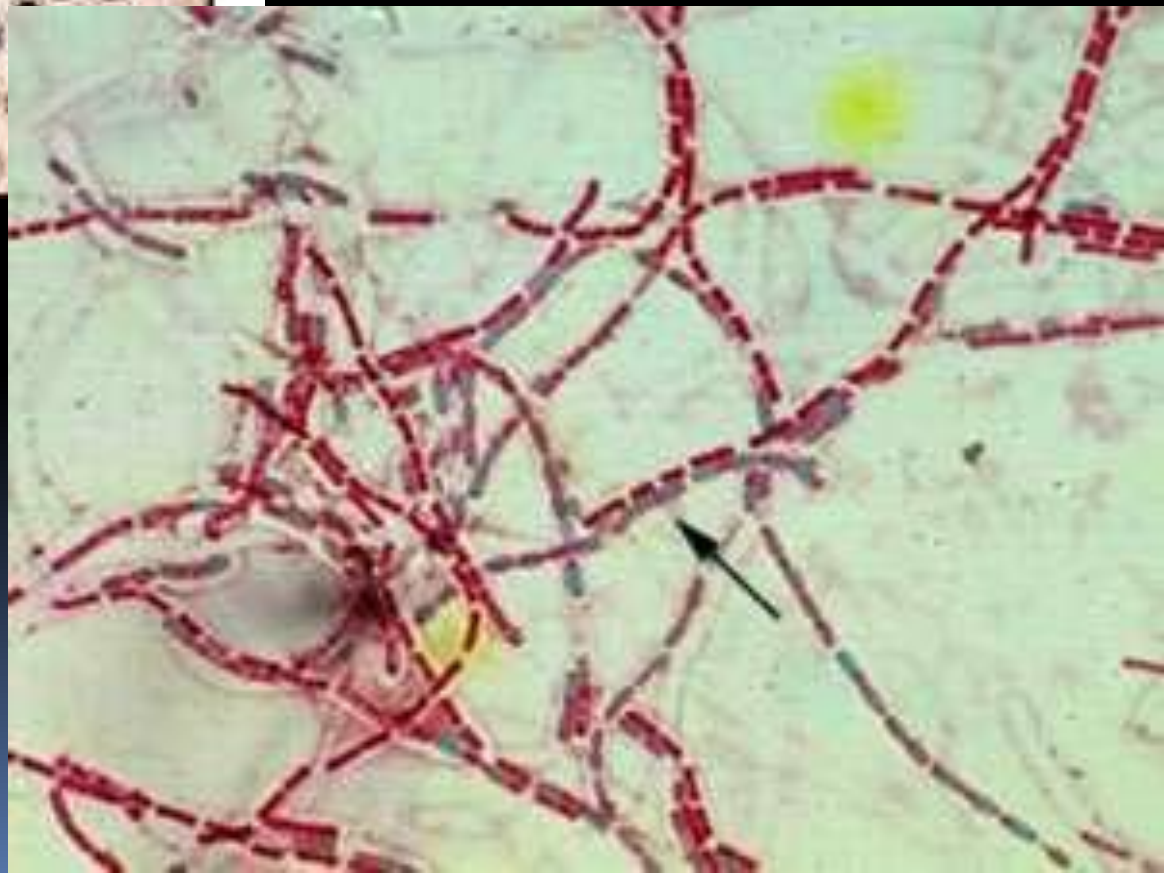


**Figure 14.7** Spores of *Bacillus cereus* from culture: the endospores are stained by malachite green while the cytoplasm of the mother cells is counterstained by safranin (red). (×1000)

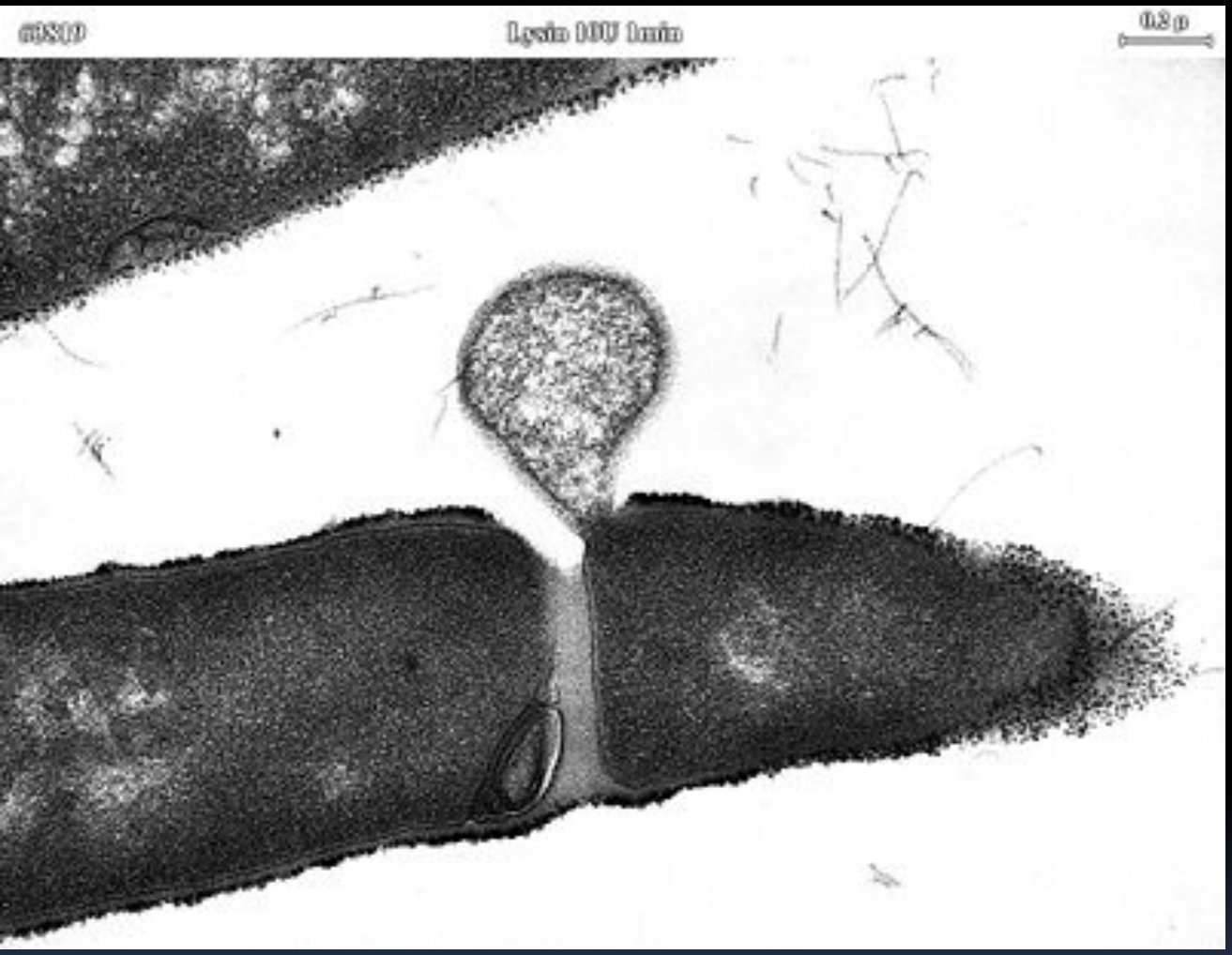
https://books.google.ru/books?id=FUJYAQAAQBAJ&pg=PA322&dq=clinical+microbiology&hl=ru&sa=X&ved=0CCIQ6AEwADgeahUKEwichvfQlqvIAhWqs3IKHYV6CNE#v=onepage&q=clinical%20microbiology&f=true

# Бактерии в СМЖ



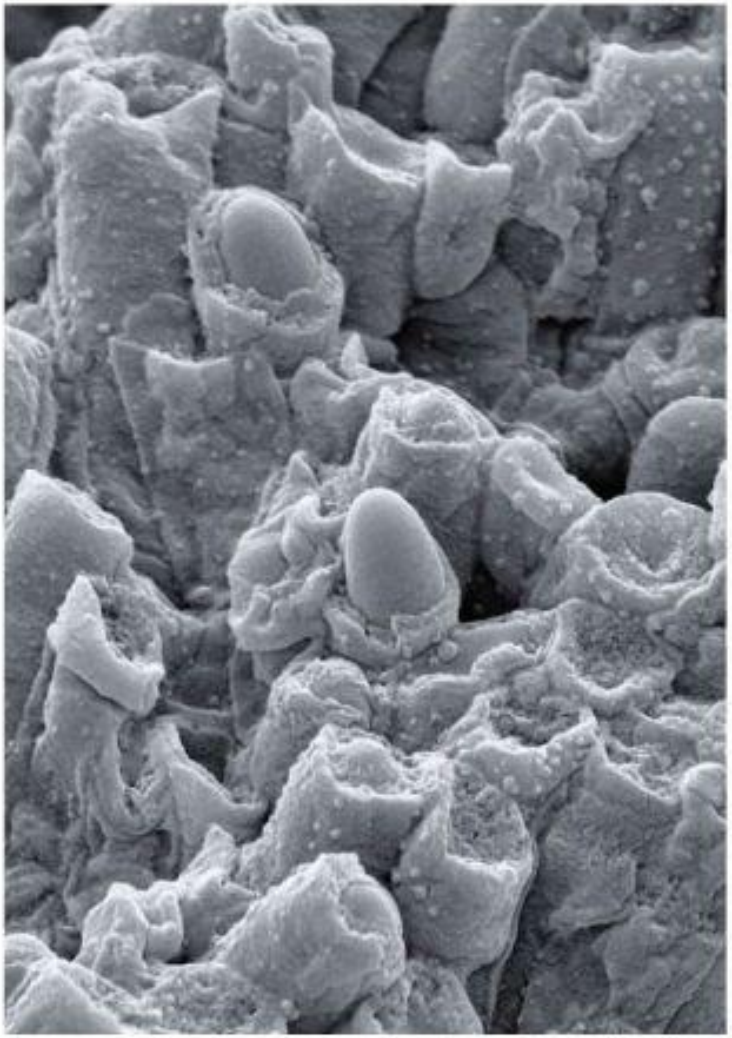


Robert Koch's original photomicrographs of *Bacillus anthracis.* In 1876, Koch established by careful microscopy that the bacterium was always present in the blood of animals that died of anthrax. He took a small amount of blood from such an animal and injected it into a healthy mouse, which subsequently became diseased and died. He took blood from that mouse and injected it into a another healthy mouse. After repeating this several times he was able to recover the original anthrax organism from the dead mouse, demonstrating for the first time that a specific bacterium is the cause of a specific disease. In so doing, he established Koch's Postulates, which still today supply the microbiological standard to demonstrate that a specific microbe is the cause of a specific disease.




externalize and burst,
killing the bacteria.

# Бактерии сибирской язвы в формировании **овальных спор**, постоянная форма бациллы, электронная микрофотография



Milzbrandbakterien bei der Bildung eiförmiger Sporen, der Dauerform der Bazillen, elektronenmikroskopische Aufnahme

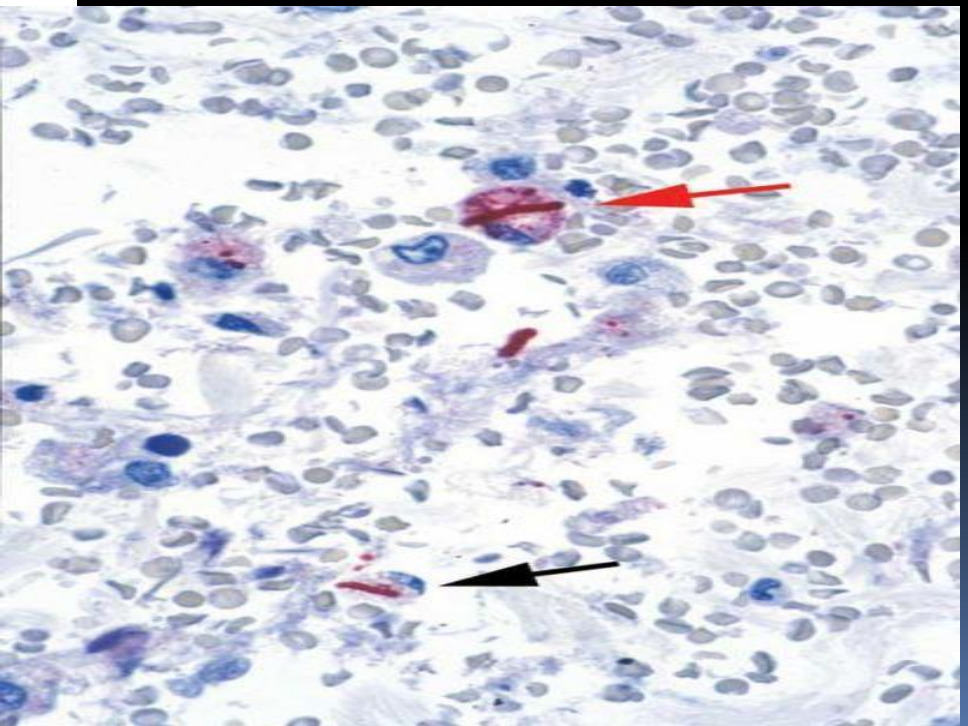
http://www.rki.de/DE/Content/Institut/Ausbau_zum_Public-Health-Institut/RKI_2010.pdf?__blob=publicationFile

# Резистентность

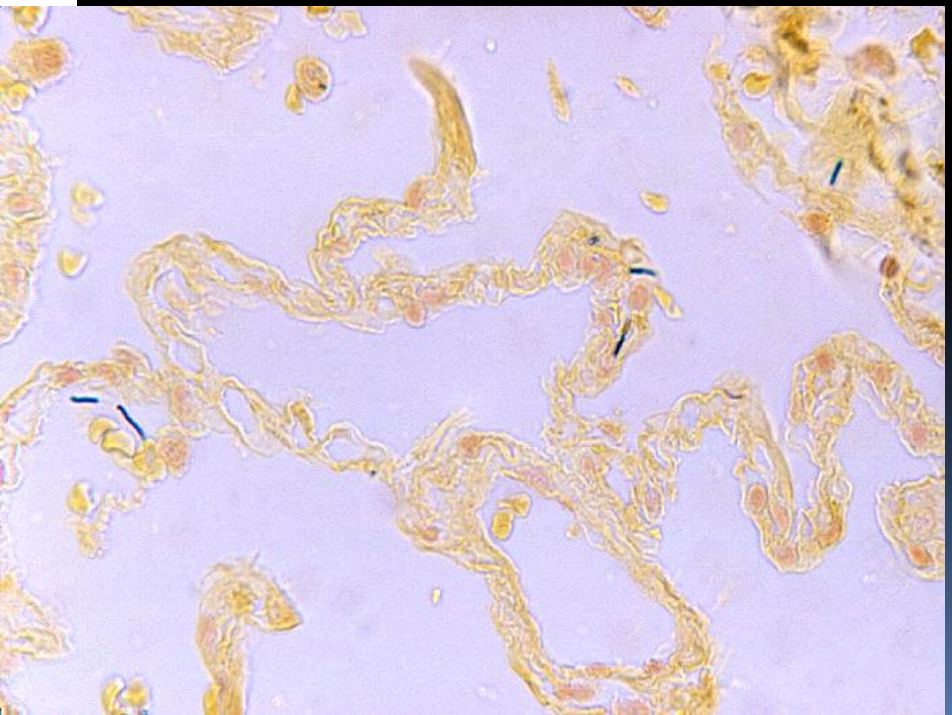
- **Бактерии** **нестойки (60° 15 минут, 100° 2-10 минут)**
- **Споры**
  - **Устойчивы**

    к высушиванию, излучению; сохраняют инфекционность в среде десятки лет (чем севернее, тем дольше).
  - **Инактивируются при 120° за 20 минут**
- **Токсин - ?**

# *Bacillus anthracis*



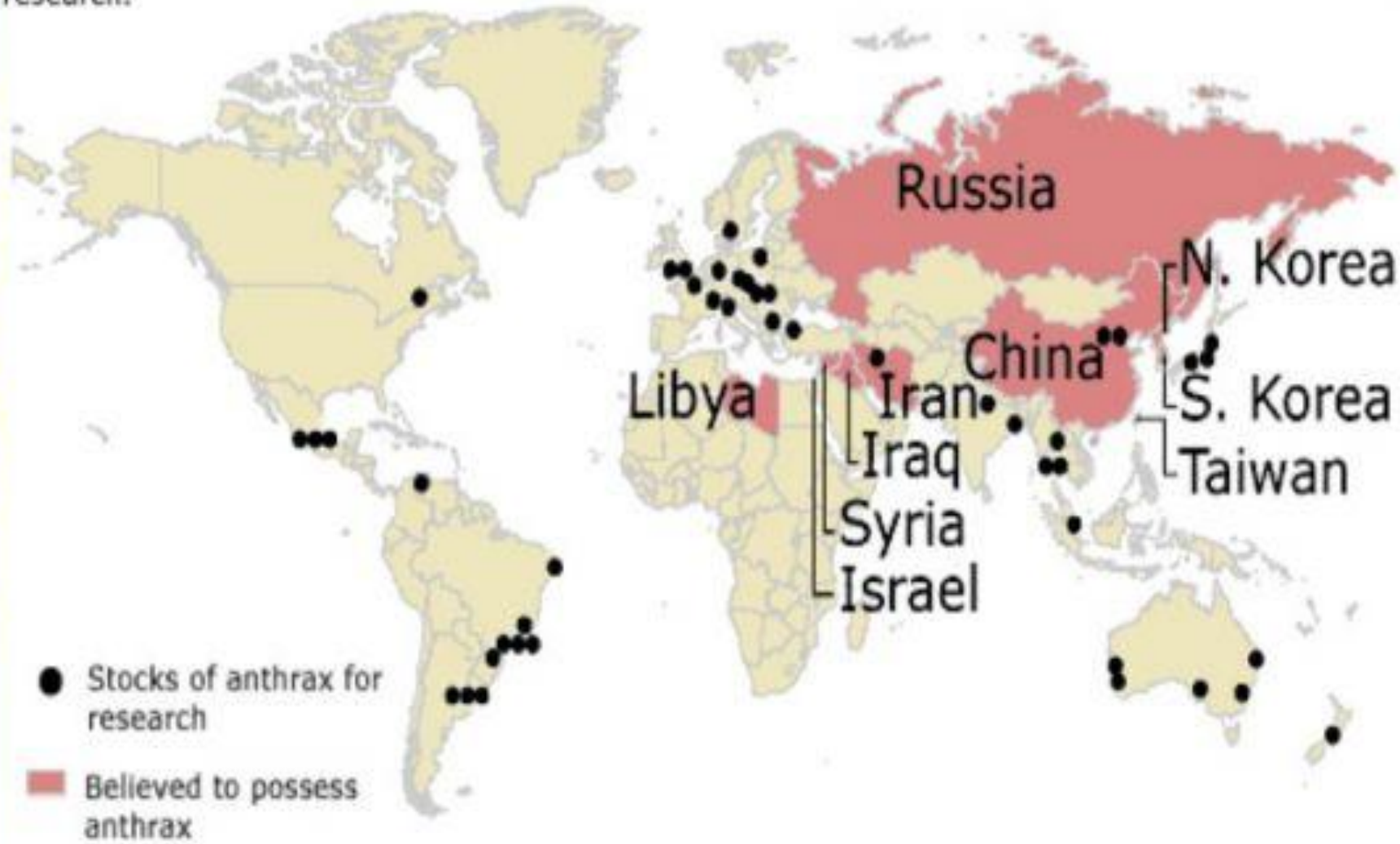
# *Bacillus anthracis*



# Эпидемиология

# Anthrax sources widespread

Tracking the anthrax used in attacks in Florida, New York and Washington, D.C., is complicated by the numerous sources for the deadly bacteria worldwide. The Pentagon has said that up to 10 countries may possess anthrax weapons. An organization of germ banks has 46 members offering anthrax for research.




*SOURCES: Department of Defense; World Federation for Culture Collections*

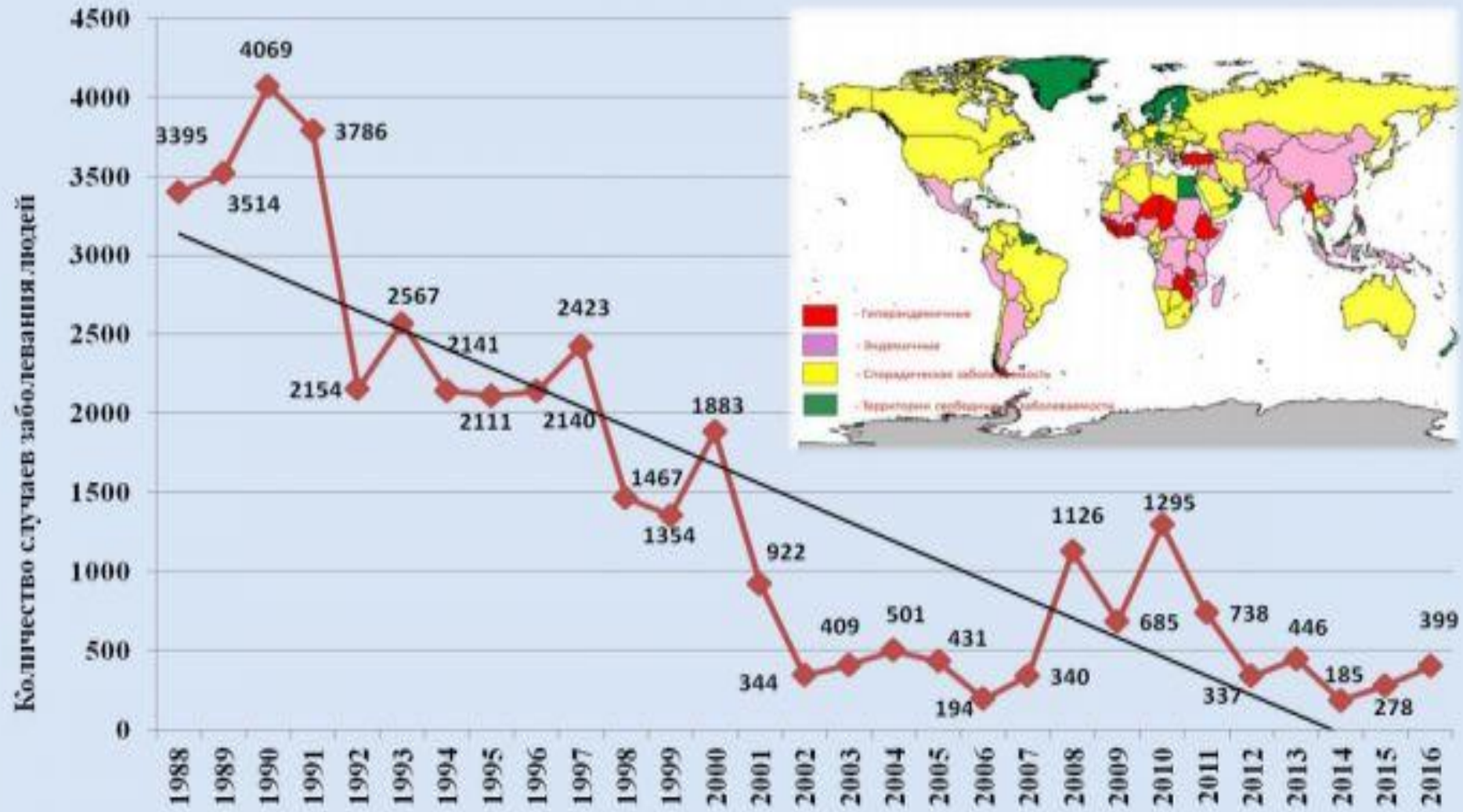
AP

# С/я

## Вспышка на Ямале в 2016 году

- 380 неблагополучных очагов в Забайкальском крае
- ~ 230 – в Бурятии

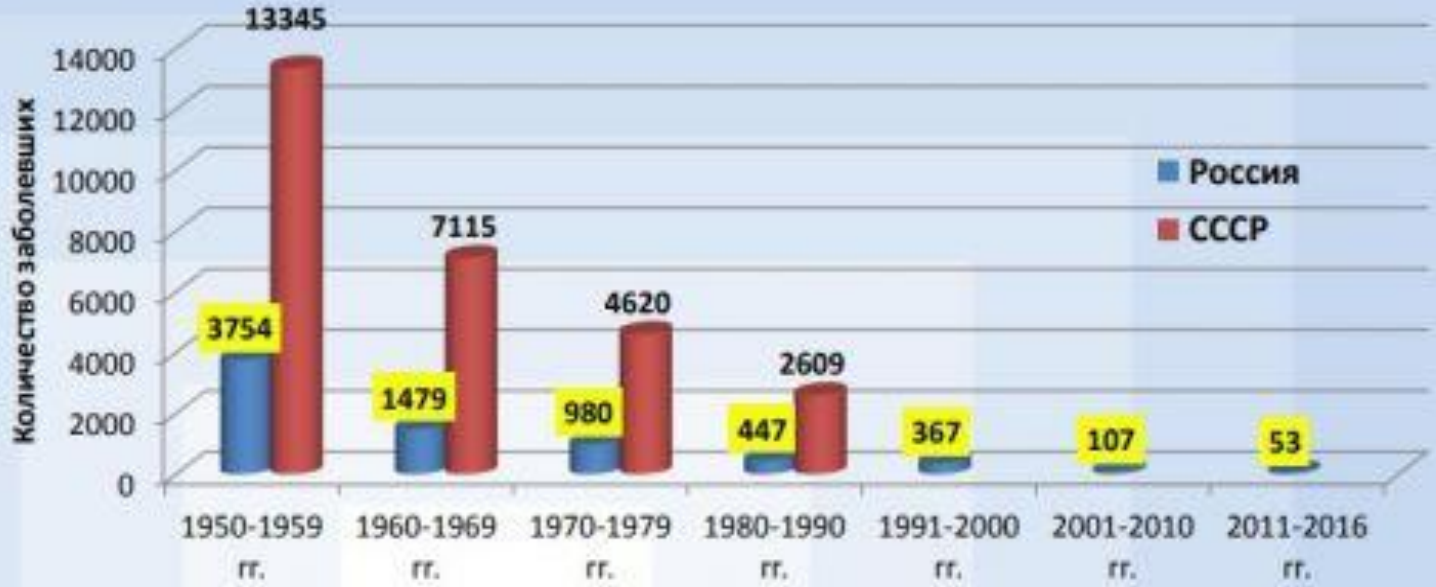
# Сибирская язва в мире за период с 1988 по 2016 гг.



Рост сиб. язвы в 12 раз за год (с 2016-17 )

# Сибирская язва в Российской Федерации

**В РОССИИ в начале XX века ежегодно от сибирской язвы гибло около 50 тыс ж-х заболевало от 12 до 50 тыс людей**



# История

До 20 века инфекция убивала сотни и тысячи животных и людей (каждый год) в Европе, Азии, Африке и Австралии.

Зб наиболее часто встречается в **Африке**, на Среднем Востоке и в Центральной и Южной **Азии**.

# Россия

- **В 20 в.** массовый характер зб.

С 1901 по 1910 гг. в России болезнь поразила более 16 тыс. человек и 75 тыс. с/х животных.

- **В настоящее время** заболеваемость носит спорадический характер с отдельными групповыми <u>вспышками</u>.
- 30 тысяч неблагополучных скотомогильников.
- Нет службы слежения

# Сибирская язва

| Заболеваемость | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| по России, всего | 16 | 26 | 35 | 55 | 55 | 41 | 34 | 42 | 26 |

http://www.sci.aha.ru/ATL/ra55k.htm

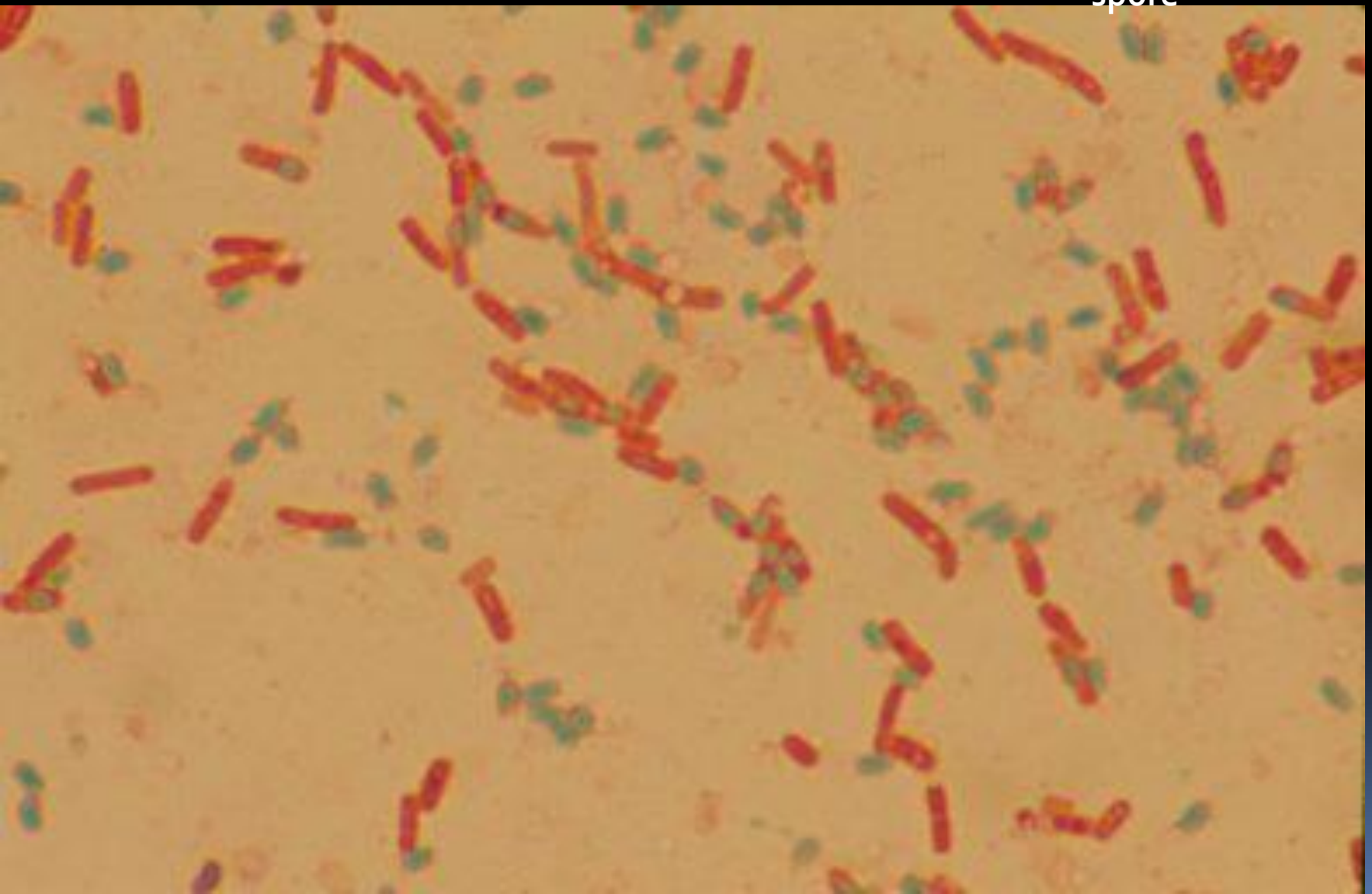
С/я - прежде всего зб КРС (крупного рогатого скота), овец, коз, лошадей.

# *Места распространения*

Сибирская язва (с/я) является в основном зб (=заболеванием ) млекопитающих.

Встречается преимущественно среди пастбищных животных. До применения и широкого распространения эффективных ветеринарных вакцин, она была основной причиной падежа КРС (крупного рогатого скота), овец, коз, верблюдов, лошадей и свиней во всем мире.

# *Bacillus cereus* Food Poisoning



***Bacillus cereus*** **spore**

# Пути заражения

- **Контакт** кожи со спорами  Кожная форма
- **Вдыхание** спор  **Легочная форма**
- Реже через **прием** контаминированной **пищи** (кипячение молока 20 минут не помогает)  Кишечная форма
- Сами бактерии могут передаваться **с укусами** (мух …)

# Резервуары

- **Споры** **почвы**

  **(дополнительные очаги могут создаваться в результате извлечения останков павших животных)**

- **Споры в шкуре, шерсти, щетине, костной муке, мясе от зараженных животных.**

# Контакт

Профессиональный контакт
с инфицированными животными или
их «продуктами» (кожа, шерсть и мясо)
- обычный путь заражения людей.

Инфицирование человека могут возникнуть в результате контакта с зараженными шкурами животных, шерсть, кожа или загрязненной почвы.

- Споры сибирской язвы могут десятилетиями находится в почве, сохраняя способность заражать животных и контактирующего с ними человека.
- Заражение может произойти не только при употреблении в пищу мяса больных животных, но даже при простом контакте с их шкурами и шерстью.

## Случай в 1905 году:

**960** человек русской армии заболели с/я, поскольку ввели новую форму с тулупами и шапками

( язвы в затылочной области и на голове).

Передача инфекции от человека к человеку  происходит лишь в очень редких случаях.

Человек заражается обычно от больного животного или инфицированного материала - шкуры, шерсть.

- Помимо опасных инфекций, встречающихся на территории России , существует большая группа заболеваний, природные очаги которых находятся далеко за ее пределами - в Африке, Азии, Латинской Америке.
- В современной открытости мира резко возрастает риск встречи человека с незнакомыми для него прежде возбудителями инфекций, против которых у него нет никакого иммунитета. Последствия такой встречи могут быть самыми тяжелыми, поэтому даже об экзотических особо опасных инфекциях необходимо знать каждому.

# Anthrax

- Spores *viable* for <u>years</u> *top 6 cm* of soil & in animal products
- Disease transmitted from infected animals or products *via skin abrasions* > 90% of cases
- **<u>Goats</u>** > sheep > cattle > horses > pigs > dogs

# Anthrax

- *Burn* dead animals, not buried, to prevent long-term environmental contamination

# Группы риска

- Рубщики мяса
- Работники убойных цехов
- Зоотехники, ветеринары
- Работники, имеющие дело с шерстью и шкурами

* Мужчины

Случаи передачи инфекции
от человека к человеку
не описаны.

# Группы риска

- Работники, **контактирующие с мертвыми животными и продуктами животного происхождения** (особенно в странах, где сибирская язва является более распространенной).

- Мужчины болеют в 2 раза чаще (бреются  микротравмы; рубщики мяса ...)

# Группы риска

- Профессиональный контакт с инфицированными животными или их продуктами **( кожа, шерсть, мясо**) - обычный канал воздействия для людей.
- Многие работники, которые имеют дело с шерстью и шкурами животных регулярно подвергаются низким уровнем споры сибирской язвы, но большинство воздействия не являются достаточными для развития инфекции (предположительно, природные защитные силы организма могут справиться с низким уровнем воздействия /кожная форма/).

# Disease x Environment Interaction

COLD STRESS → Healthy

ROOM TEMPERATURE → *B. anthracis* → Healthy

COLD STRESS → *B. anthracis* → Dead

# Факторы вирулентности

- **Капсула** (торможение фагоцитоза)
- **Экзотоксин** (цитотоксин) □ Язвы

# С/я экзотоксин
## (3 компонента)

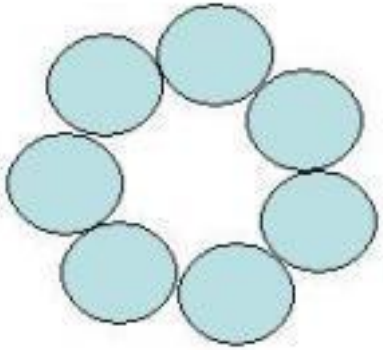
- токсический
- отечный
- антигенный (+ АТ  дезинтоксикация)

# Anthrax Toxin Subunits

*A subunits*

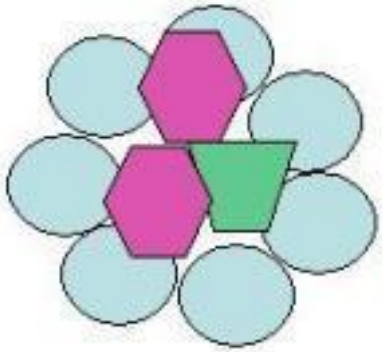
Edema Factor
(adenylate cyclase)

Lethal Factor
protease



Protective Antigen
*B subunit*

assembly at
cell surface

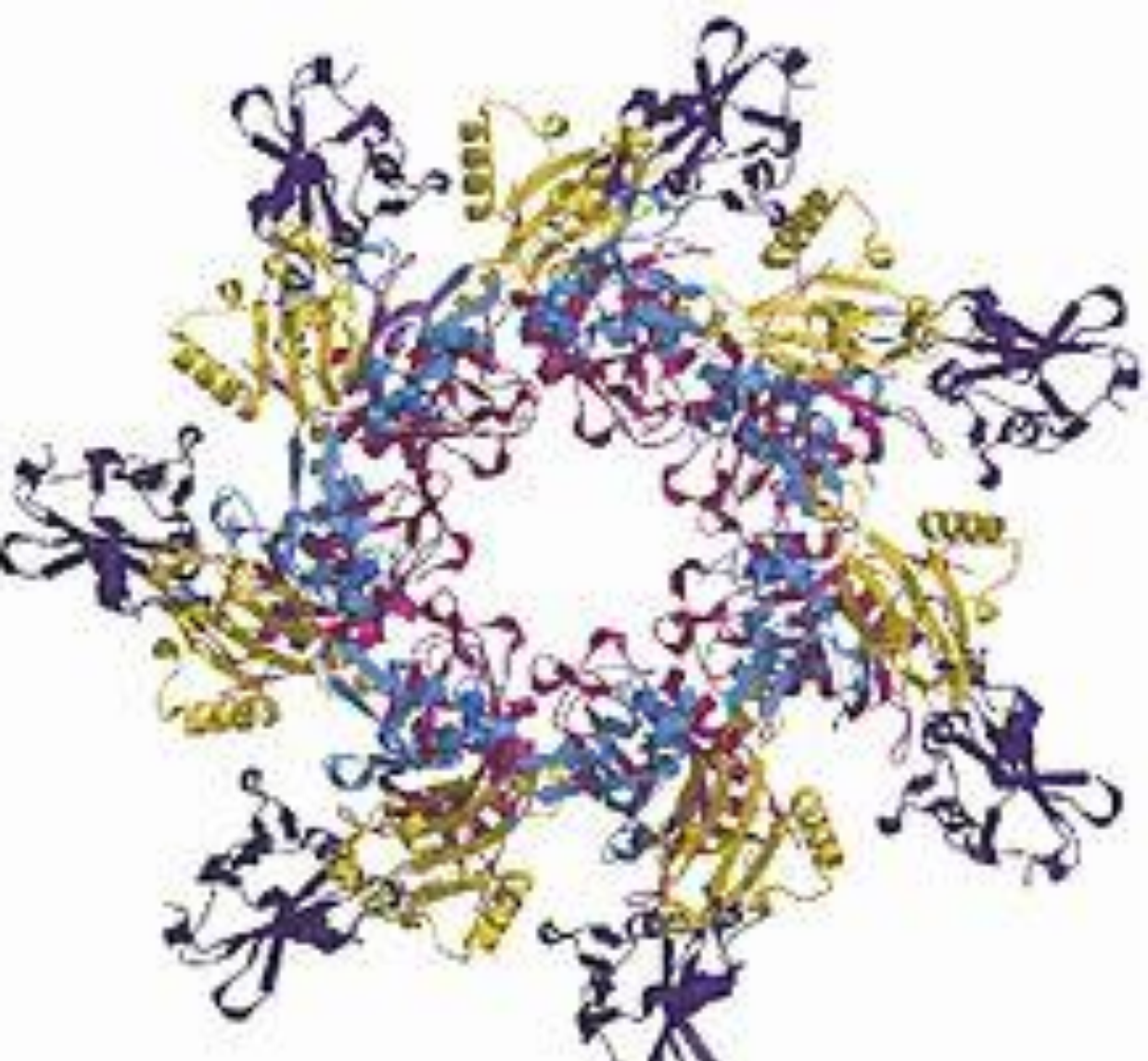


*"holotoxin"*

with apparently random
mixtures of A subunits

(c) 2004, Jenifer Coburn, Ph.D.

# Протективный АГ



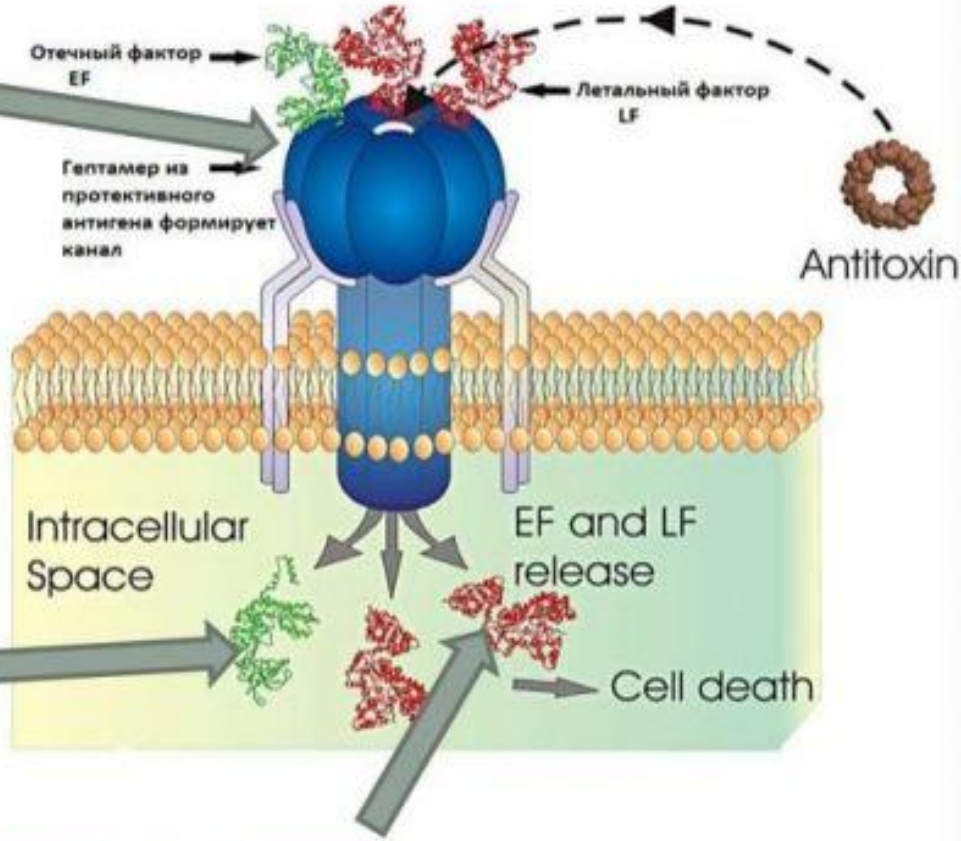
# 3 компонента экзотоксина

1) **Токсин** = Zn-металлопротеаза (ингибирует клетки и цитокиновый ответ; обуславливает высвобождение ФНО-альфа и ИЛ-1-бета  Токсичность и внезапная смерть ) /?/
2) **Отечный токсин** = кальмодулин-зависимая аденилатциклаза

3) **Протективный АГ**

# Трехкомпонентный сибиреязвенный токсин

***Протективный антиген*** – выполняет транспортную функцию, формирует каналы в клеточной мембране макрофагов и других клеток организма,

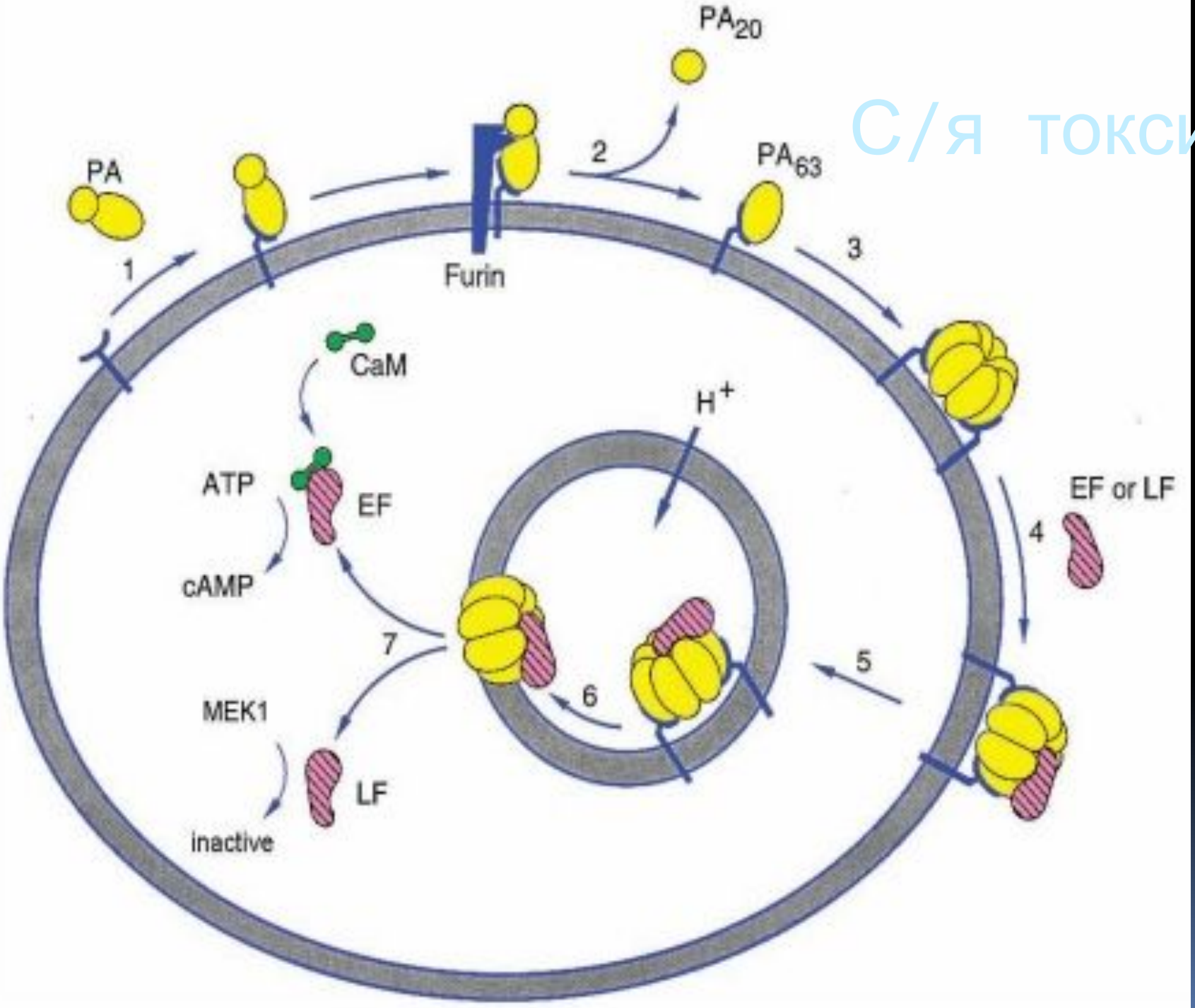



*Отечный токсин* - является кальмодулин-зависимой аденилат-циклазой, увеличивающей внутриклеточные уровни циклического AMP

*Летальный токсин* – **основной токсин B.anthracis** представляет собой цинкметаллопротеазу

http://ppt-online.org/127253

# С/я токсин


PA20
PA
PA63
Furin
1
2
3
4
5
6
7
CaM
H+
ATP
EF
cAMP
EF or LF
MEK1
LF
inactive

# Anthrax toxin

- *Acute infectious disease of herbivores (occasionally humans)*
- *Direct contact with spores of Gram+ Bacillus anthracis*
- *Survive in soil and highly resistant to adverse environments*
- *Secrete two toxins: lethal toxin & edema toxin*
- *Each toxin alone is sufficient to cause signs of infection*
- *Each toxin is made of two subunits (A + B)*
- *B- surface binding; A-effecter unit*
- *Lethal toxin A subunit is a zinc protease for members of MAP kinase Kinase family … causing septic shock and death*
- *edema A subunit is a adenylyl cyclase*
- *ATP ⟶ cAMP (accumulation) ⟶ ion imbalance (accumulation of extracellular fluid)*

http://slideplayer.com/slide/6281773/

# Патогенез

Споры попадают в организм

- через кишечник (перорально),
- легкие (вдыхание спор) или
- кожу

 различные клинические симптомы на месте внедрения.

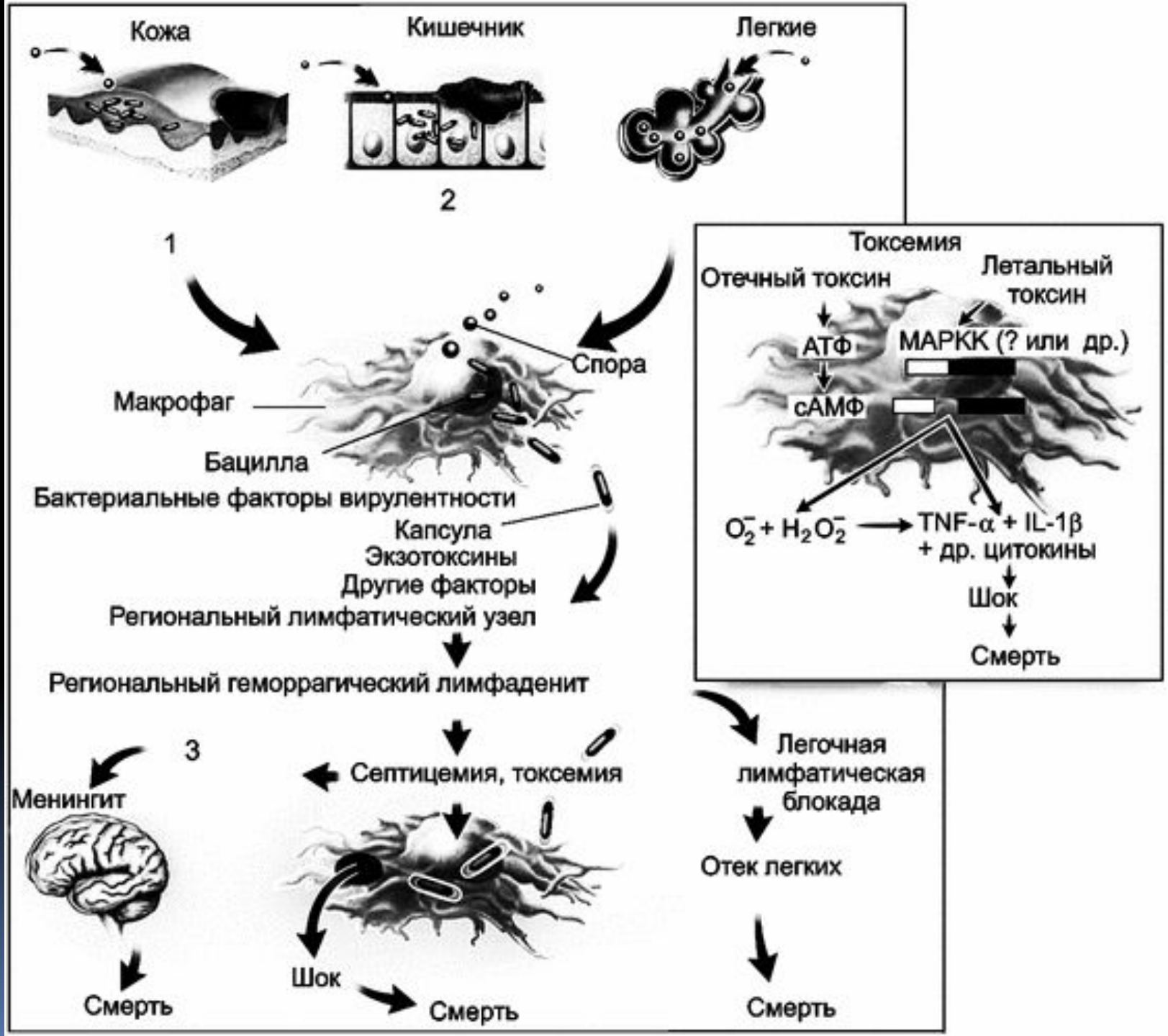
# Патогенез

**Местная инфекция** (в месте внедрения) □ **Синтез токсина** (токсикоинфекция) □ В кровь (токсины и мелкие формы бактерий) □ **Гибель клеток** (системная патология)

ИД – несколько спор для кожной формы

ИД – много спор для легочной формы

Тем не менее, нельзя исключать возможность того, что к инфицированию, пусть даже весьма маловероятному, может привести ингаляция даже одной-единственной споры.

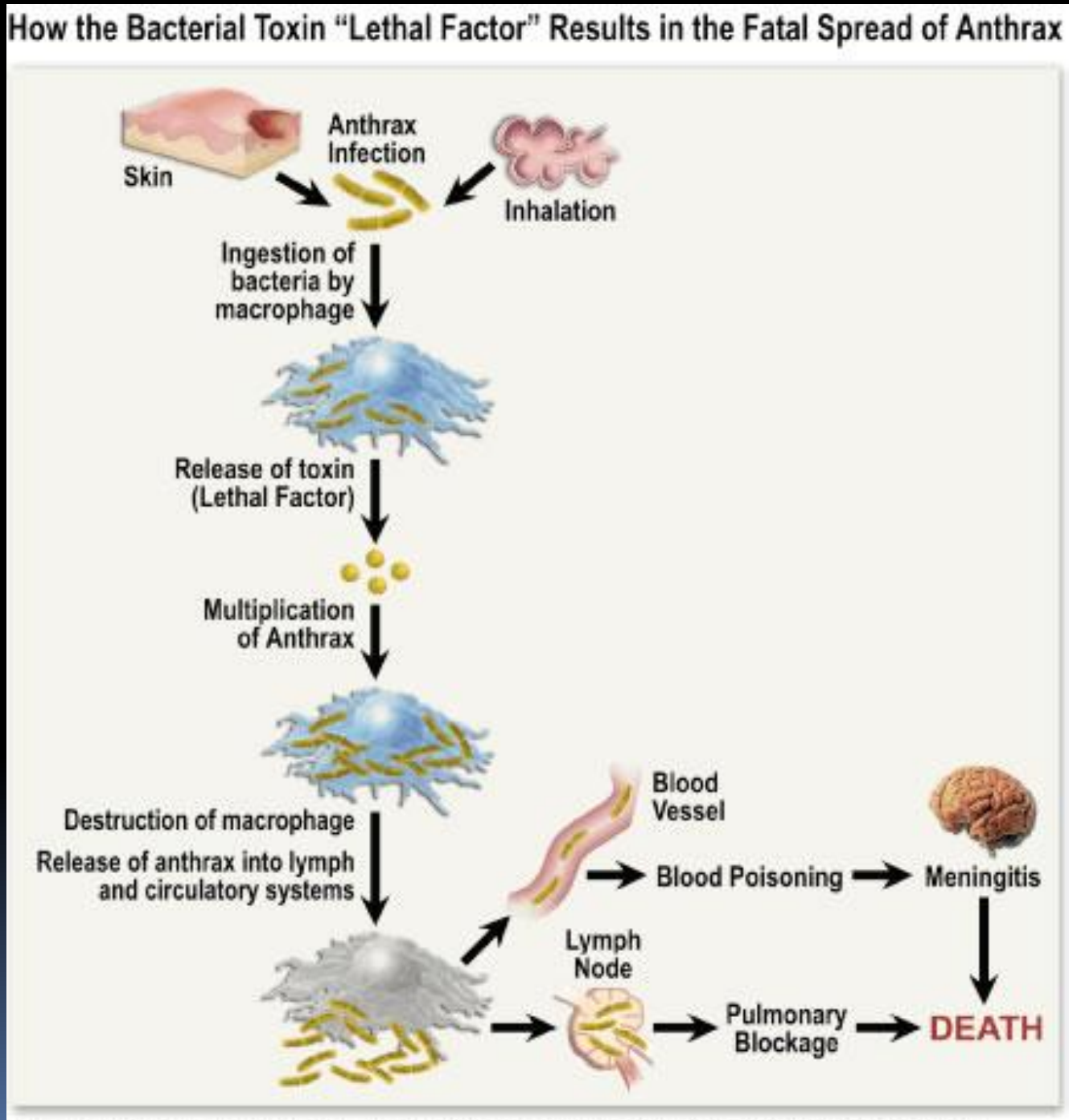

Кожа
Кишечник
Легкие
1
2
Токсемия
Отечный токсин
Летальный токсин
АТФ
МАРКК (? или др.)
сАМФ
$O_2^- + H_2O_2^-$
TNF-α + IL-1β
+ др. цитокины
Шок
Смерть
Спора
Макрофаг
Бацилла
Бактериальные факторы вирулентности
Капсула
Экзотоксины
Другие факторы
Региональный лимфатический узел
Региональный геморрагический лимфаденит
3
Менингит
Смерть
Септицемия, токсемия
Шок
Смерть
Легочная лимфатическая блокада
Отек легких
Смерть

Микробы размножаются **локально (□ язва ...)**, могут распространяться по **крови** (бактериемия сопровождает легочную форму).

- □ В **другие органы** (например, селезенка) + через эфферентные лимфатические сосуды
- Обратное попадание в кровь из печени, селезенки и почек (вторичная бактериемия).
- **Токсин** □ Гибель эндотелия □ **геморрагии** (в любом участке тела)

На конечных стадиях зб **количество бактерий в крови $10^8$/мл и более.**

# Сибирская язва



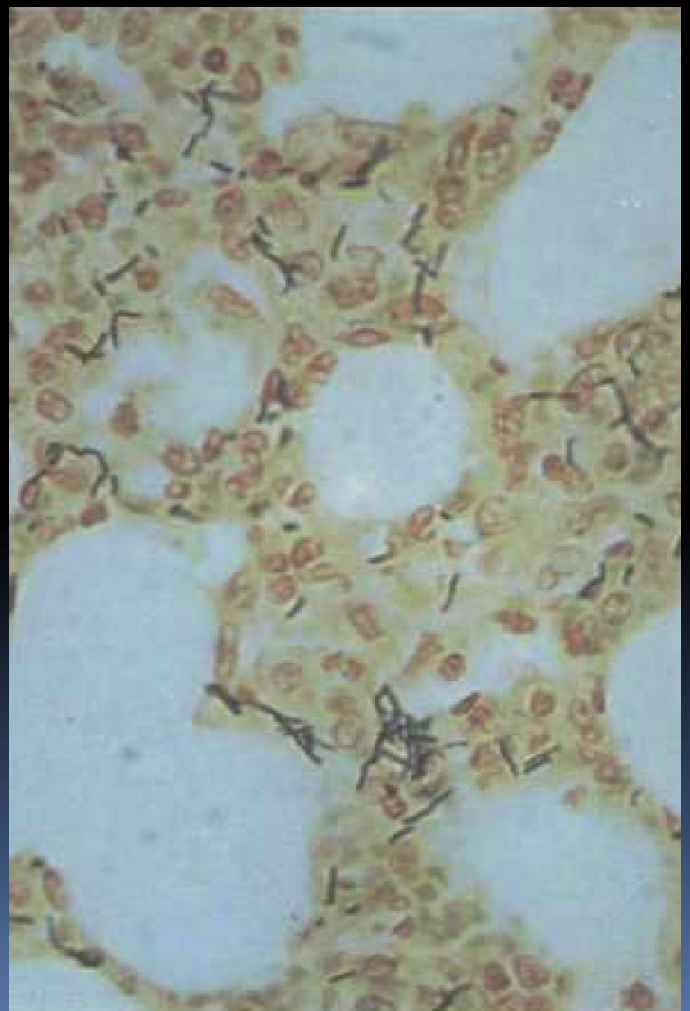

Source: Dixon et al., Anthrax. New England Journal of Medicine 341:815-826, 1999.

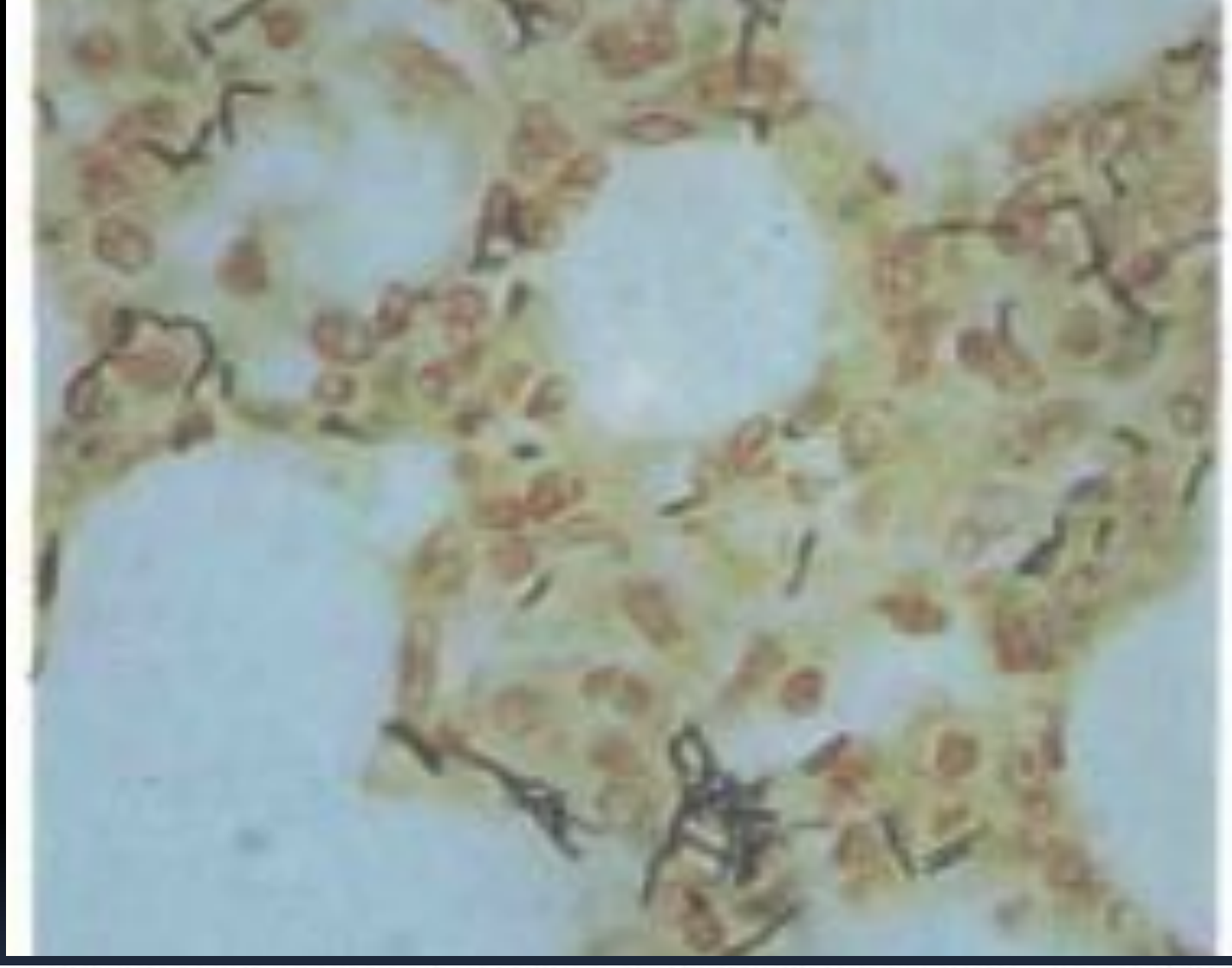
## Патогенез сибиреязвенной инфекции у млекопитающих

- Макрофаги поглощают бациллы и мигрируют к региональным лимфатическим узлам. Вегетативные *B. anthracis* растут в лимфатических узлах, вызывая регионарный геморрагический лимфаденит. Бактерии распространяются через кровь и лимфу по всему организму и вызывают большое число смертельных исходов из-за септицемии. В случаях легочной формы болезни, перибронхиальные геморрагические лимфадениты блокируют легочный лимфатический дренаж, вызывая отек легких. Смерть наступает от септицемии, токсемии или легочной недостаточности и может произойти через 1-7 суток после заражения.
- 1 - низкоуровневое прорастание и рост в участке инфицирования ведут к локальному отеку и некротическому поражению кожи;
- 2 - низкоуровневое прорастание и рост в участке инфицирования ведут к массивному выпоту, отеку слизистой и некротическому поражению кишечника;
- 3 - лимфагенное и гематогенное распространение *B. anthracis*.
- MAPKK (mitogen-activated protein kinase kinase) - митоген-активированный белок киназы киназы; TNF - фактор некроза

## Bacillus anthracis: мазок из культуры (окраска по Граму)

## Bacillus anthracis в капиллярах легкого (окраска по Граму)





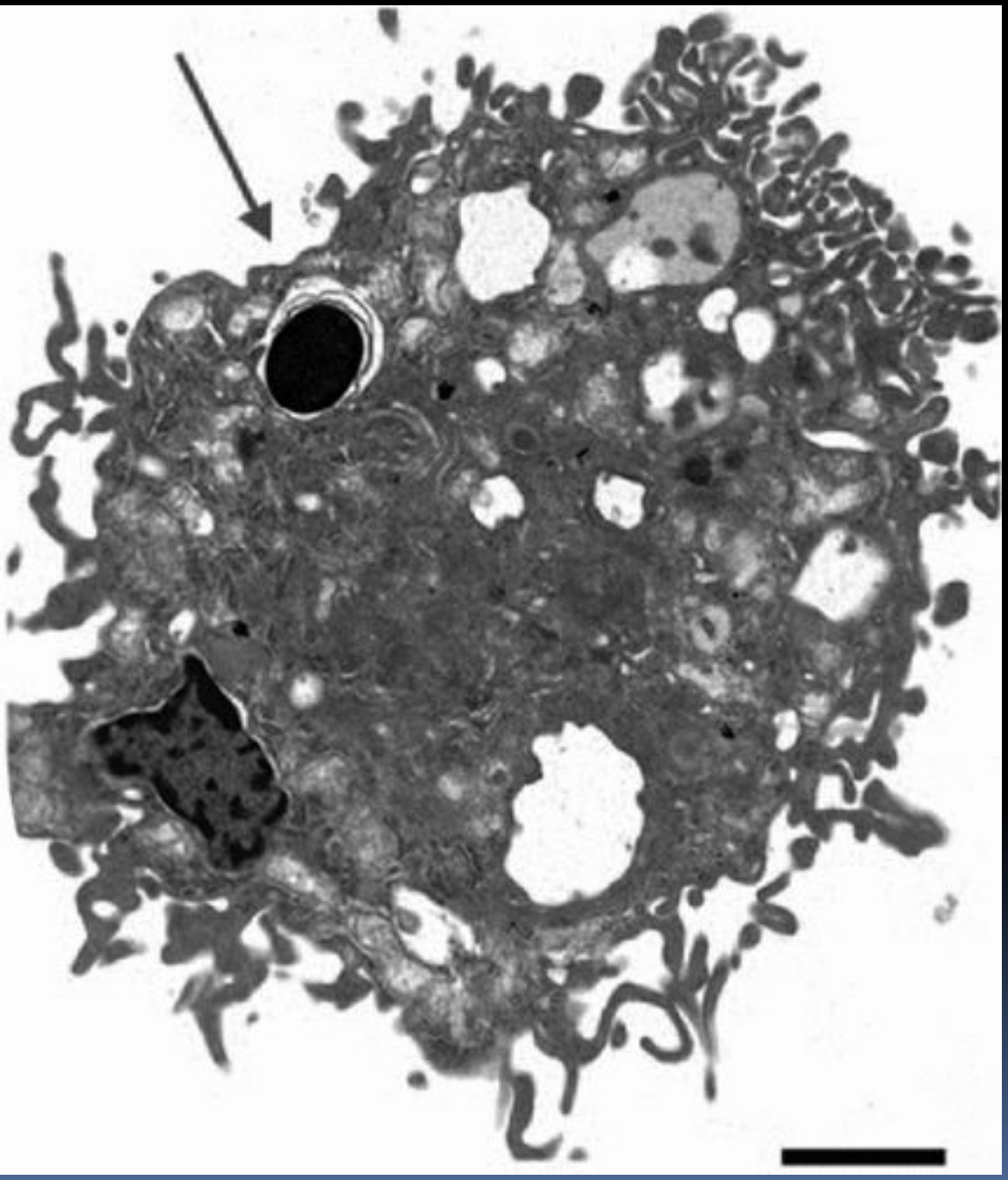
**169. Bacillus anthracis в капиллярах легкого (окраска по Граму; х 880).** Легочная форма сибирской язвы у человека встречается редко. Заражение происходит при вдыхании частиц меха или шерсти, обсемененных спорами. Болезнь начинается и протекает остро: возникают кровохарканье и острые дыхательные нарушения, приводящие к смерти в течение 2—3 дней.

На аутопсии выявляют отек легких и распространенную геморрагическую бронхопневмонию. В препарате, окрашенном по Граму (снимок), видно большое количество крупных палочек темно-синего цвета.

# Клиника

См. отдельный файл

# Факторы защиты



# Фагоцитоз спор *B. anthracis* альвеолярным и макрофагами

(АМ)

АМ были инфицированы спорами *B. anthracis* (штамм *Sterne*) и через 30 мин исследованы с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Положение споры внутри АМ показано стрелкой. Черная полоса соответствует 2 микронам (Ribot W. et al., 2006).

# Факторы защиты

1. **Фагоцитоз - [препятствует капсула]**
2. **СК - (Гр+)**
3. Слизь, реснитчатый эпителий выгоняют споры.

**(Ежи и птицы не болеют сиб.язвой.)**

1. **Клеточный иммунитет –**
2. **Гуморальный иммунитет + (профилактически поствакцинальный)**

# Профилактика

# Профилактика

- Специфическая

Вакцинация протективными антигенами токсина или взвесью спор (вакцина СТИ - **с**анитарно-**т**ехнического **и**нститута)

# Превентивная профилактика от с/я

| | Initial Therapy | Duration |
|---|---|---|
| Adults (including pregnant women and immunocompromised) | Ciprofloxacin 500 mg PO BID OR Doxycycline 100 mg PO BID | 60 days |
| Children | Ciprofloxacin* 10–15 mg/kg PO Q 12 hrs OR Doxycycline: | 60 days Change to amoxicillin if susceptible |

>8 yrs and >45 kg: 100 mg PO BID
>8 yrs and ≤45 kg: 2.2 mg/kg PO BID
≤8 yrs: 2.2 mg/kg PO BID

*Ciprofloxacin not to exceed 1 gram daily in children
Patient information sheets at www.bt.cdc.gov

(c) 2004, Jenifer Coburn, Ph.D.

- Неспецифическая

-- Сжигание и захоронение трупов

-- Автоклавирование

-- Дезинфекция (до отрицательных смывов)

-- Пенициллин или ципрофлоксацин (США)

- Дорогу, по которой трактором волочат трупы коров, обрабатывают паяльной лампой,
- морозильные камеры – спиртом; далее смывы, посевы

FBI agents work to decontaminate a Florida building targeted during the anthrax terrorist attacks (2001)

# Лечение

# Лечение

- **Если не биотерроризм**, то лечение пенициллином.

  Следует использовать менингеальные дозы при легочной форме сибирской язвы, потому что данная форма часто сочетается с менингитом.

- **При биотерроризме** ДОКСИЦИКЛИН в течение 1-2 месяцев.

# Схемы лечения

- Пенициллин : 4.000.000 U IV (= в/в) q4h
- Доксициклин : 100 мг PO / IV каждые 12 часов в течение 60 D
- Амоксициллин: 500 мг внутрь каждые 8 часов
- Ампициллин: 2 г в q4h
- Ципрофлоксацин: 500 мг внутрь каждые 12 часов в течение 60 D
- Левофлоксацин: 500 мг PO / IV каждые 24 часа в течение 60 D

# Treatment

- Penicillin: 4 million U IV q4h
- Doxycycline: 100 mg PO/IV q12h for 60 d
- Amoxicillin: 500 mg PO q8h
- Ampicillin:2 g IV q4h
- Ciprofloxacin:500 mg PO q12h for 60 d
- Levofloxacin:500 mg PO/IV q24h for 60 d

# Лечение

- Treatment
  - Recognition
  - Early initiation of antibiotics: ciprofloxacin, clindamycin, rifampin, do
  - Triple antibiotic coverage recommende
  - Corticosteroids?
  - Barrier precautions
    - No documented cases of person-pers
  - No need for exposure prophylaxis for E
  - Vaccine is available

- Пенициллин 20-25 млн ЕД в сутки /?/

# Treatment for cutaneous anthrax patients *without* systemic symptoms, not located on the head or neck, not with extensive edema, & not in children younger than 2 years

| Category | Initial oral therapy | Duration (days) |
|---|---|---|
| Adults | Ciprofloxacin, 500 mg bid<br>or doxycycline, 100 mg bid | 60 |
| Children | Ciprofloxacin, 15 mg/kg q12h<br>(not to exceed 1 g/d)<br>or doxycycline: >8 y o, >45 kg,<br>100 mg q12h; all other children,<br>2.2 mg/kg q12h | 60 |
| Pregnant | Ciprofloxacin, 500 mg bid (preferred)<br>or doxycycline, 100 mg bid | 60 |
| Immunocomp | Same | 60 |

## Treatment of cutaneous anthrax *with* systemic symptoms, extensive edema, involving the head or neck, or children < than 2 yo (same as for inhalational anthrax)

| Category | IV therapy | Duration (days) |
|---|---|---|
| Adults | Ciprofloxacin, 400 mg q12h, or doxycycline,100 mg q12h, and 1-2 additional agents | IV initially, oral when stable, 60 days |
| Children | Ciprofloxacin, 10 mg/kg q12h (not to exceed 1 g/d)\| or doxycycline: >8 y old and >45 kg, 100 mg q12h; all other, 2.2 mg/kg q12h and 1-2 additional agents | IV initially, oral when stable, 60 days |
| Pregnant & Immunocom | Same as for nonpregnant and immunocompetent adults & children | Same |

# ДИАГНОСТИКА

# Диагностика

- **Клиническое предположение**

- Diagnosis
  - Clinical suspicion
  - Widened mediastinum on CXR (hemorrhagic mediastinitis), pleurual effusions
  - Gram stain of peripheral blood (Gram positive bacilli) or of vesicular fluid
  - CSF Gram stain and culture (Up to 50% of patients with inhalation anthrax will have meningitis)

***Клиническое предположение:***

характерный вид кожных поражений.

# Дифференциальный диагноз

Кожную форму врачи должны дифференцировать от

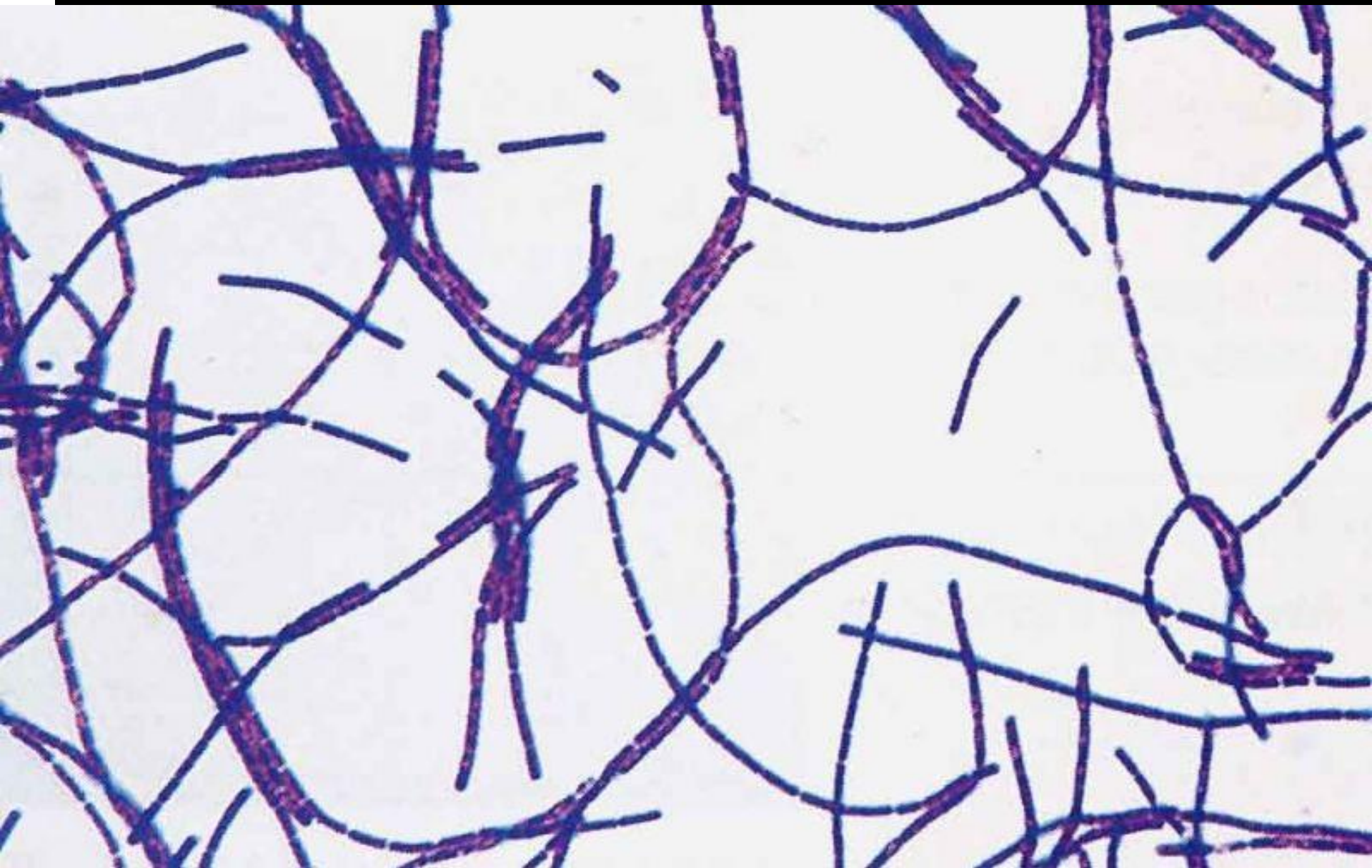
- **бубонной чумы,**
- **туляремии,**
- **первичного сифилиса,**
- **внебольничной пневмонии,**
- **бактериальных медиастинитов,**
- **дизентерии**

# ▪ Лабораторные исследования

Предпочтительной диагностической процедурой для кожной формы сибирской язвы является **окрашивание** язвенного **экссудата** метиленовым синим или по Гимза.

У пациентов с кожной формой сибирской язвы, которые имеют жар и системные симптомы, указывающие на внекожное распространение, надо сделать **посев крови.**

# Сибиреязвенные бациллы



# Сибиреязвенные бациллы

# Диагностика

- Серо- (РП, ИФМ /гистохимия/)
- Бак-
- Гено- (ПЦР)
- Био-

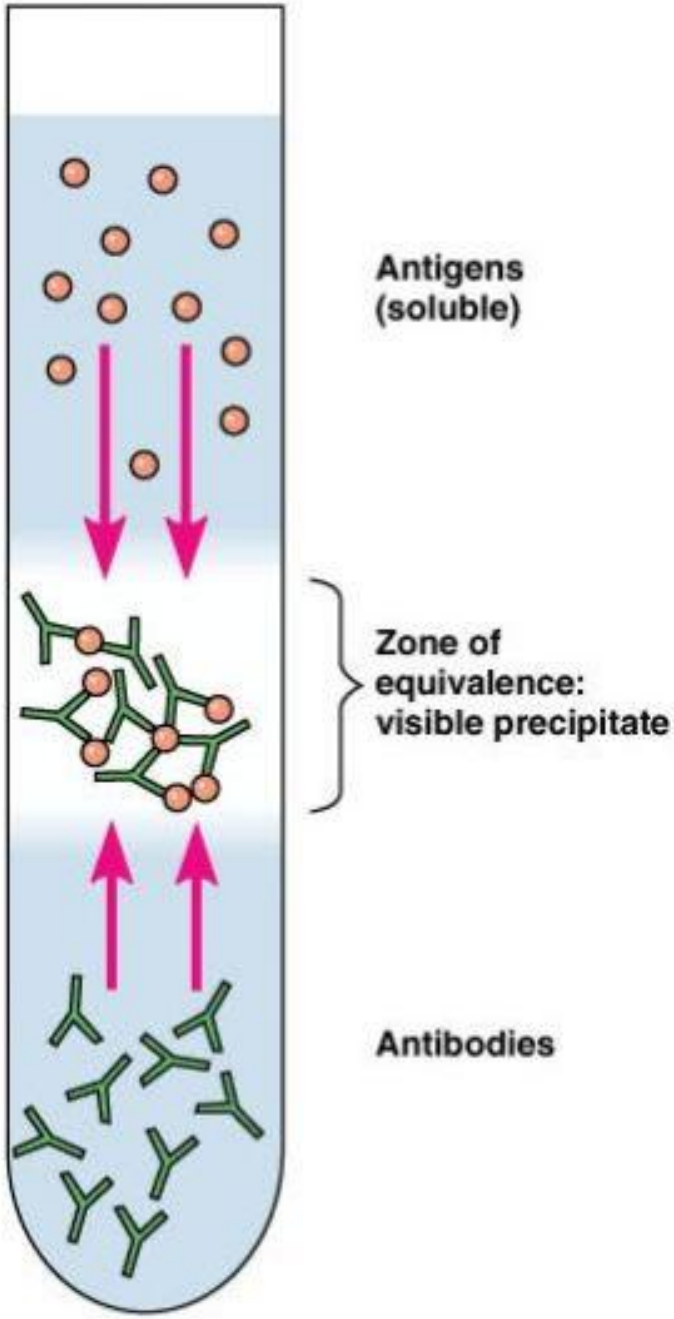
# Diagnosis

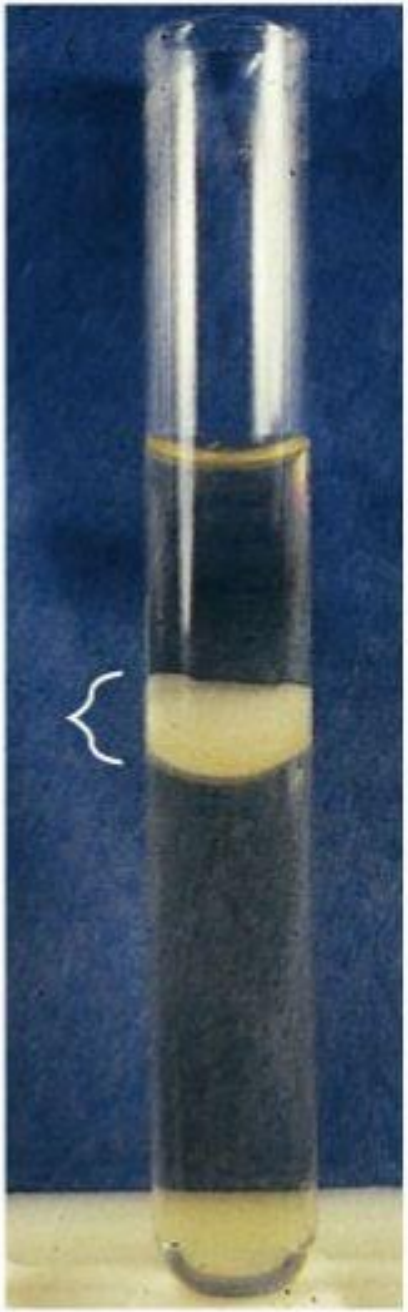
- Swab exudates for Gram stain & culture (fresh vesicles)
- 4-mm punch biopsy full-thickness (through entire dermis)
  - permanent sections
  - immunohistochemistry studies
  - polymerase chain reaction (PCR)
- A second punch biopsy for Gram stain, bacterial, fungal & atypical mycobacterial cultures
- Send clinical history (& lesion picture if possible)
- *Negative bx does not r/o cut. anthrax b/c skin lesions caused by toxins*

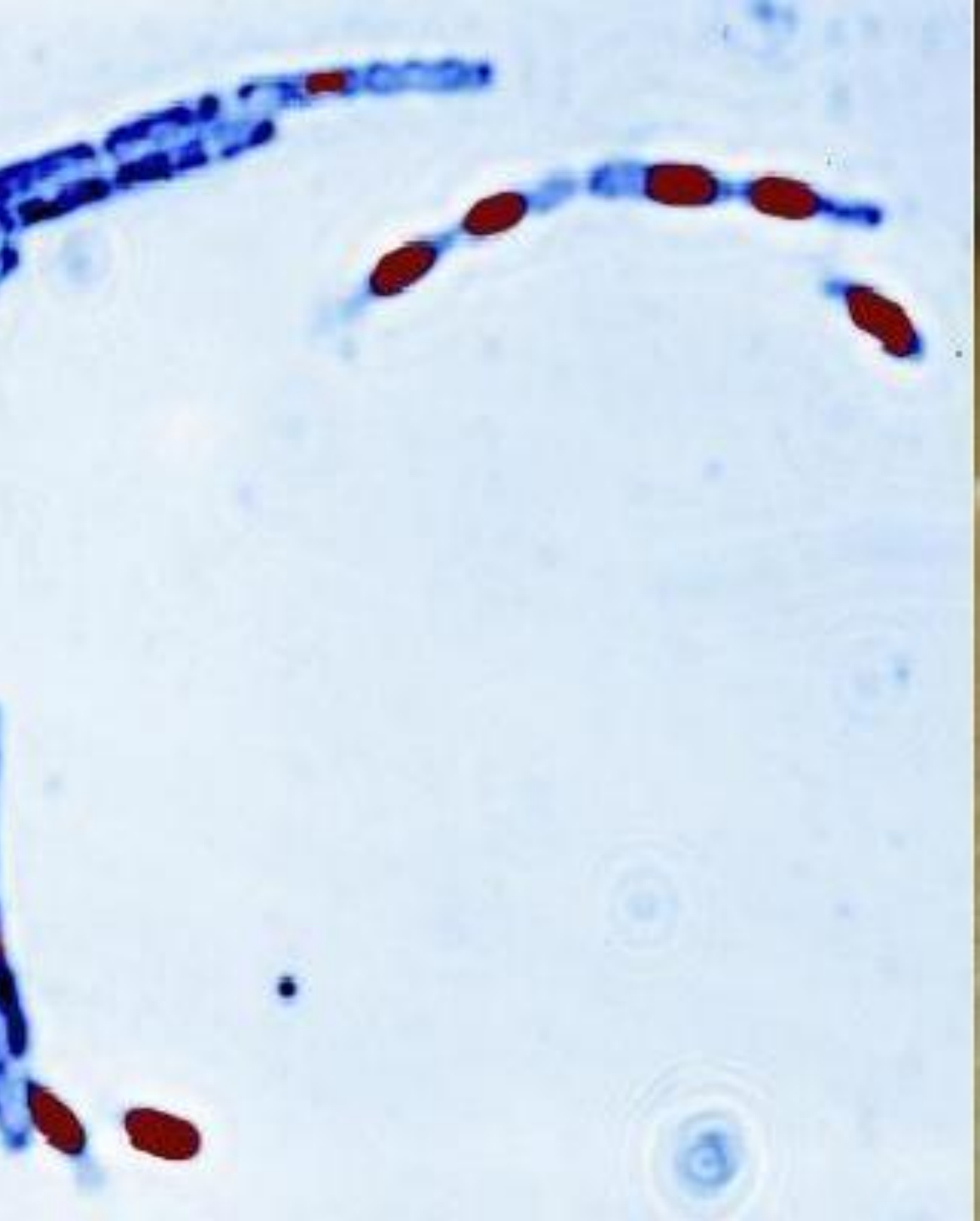
# Diagnosis

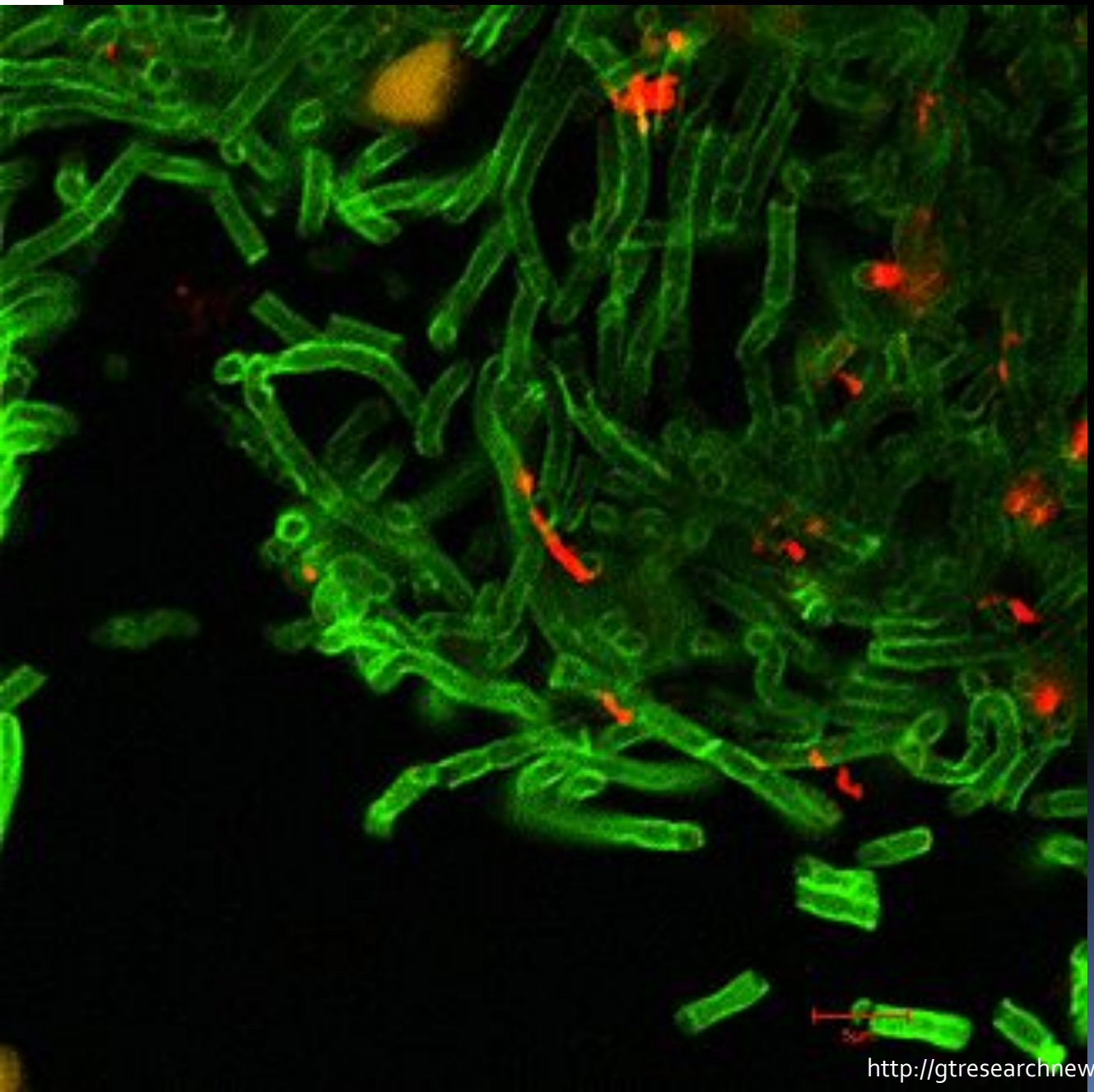
- Draw 5 mL of blood in red-topped tube
  - Transfer to laboratory for isolation of serum & subsequent storage at –70°C- label tube: "Anthrax serology.
  - Store serum at –70°C for special pick-up."
- Draw 5 mL of blood into a purple-topped tube
  - Refrigerate
  - Hold for pick-up- PCR diagnostic tests by CDC

# Реакция кольцепреципитации в жидкой фазе (по Асколи)


Antigens
(soluble)
Zone of
equivalence:
visible precipitate
Antibodies







# C/я

Georgia Tech Research Institute researchers have successfully and rapidly detected numerous agents, including anthrax, in laboratory tests. In this confocal microscope image of anthrax**, cell walls appear in green, while the spores are red**.

http://gtresearchnews.gatech.edu/newsrelease/danger.htm

# Бакдиагностика

- **МПБ («комок ваты» на дне)**
- **Полужидкая питательная среда  Вид «перевернутой ёлочки»**

Бактерии легко размножаются в зараженных животных и в лабораторных средах.

В условиях недостаточно питательной среды внутри вегетативной клетки при наличии свободного кислорода образуется яйцевидная спора, которая затем высвобождается после лизиса.

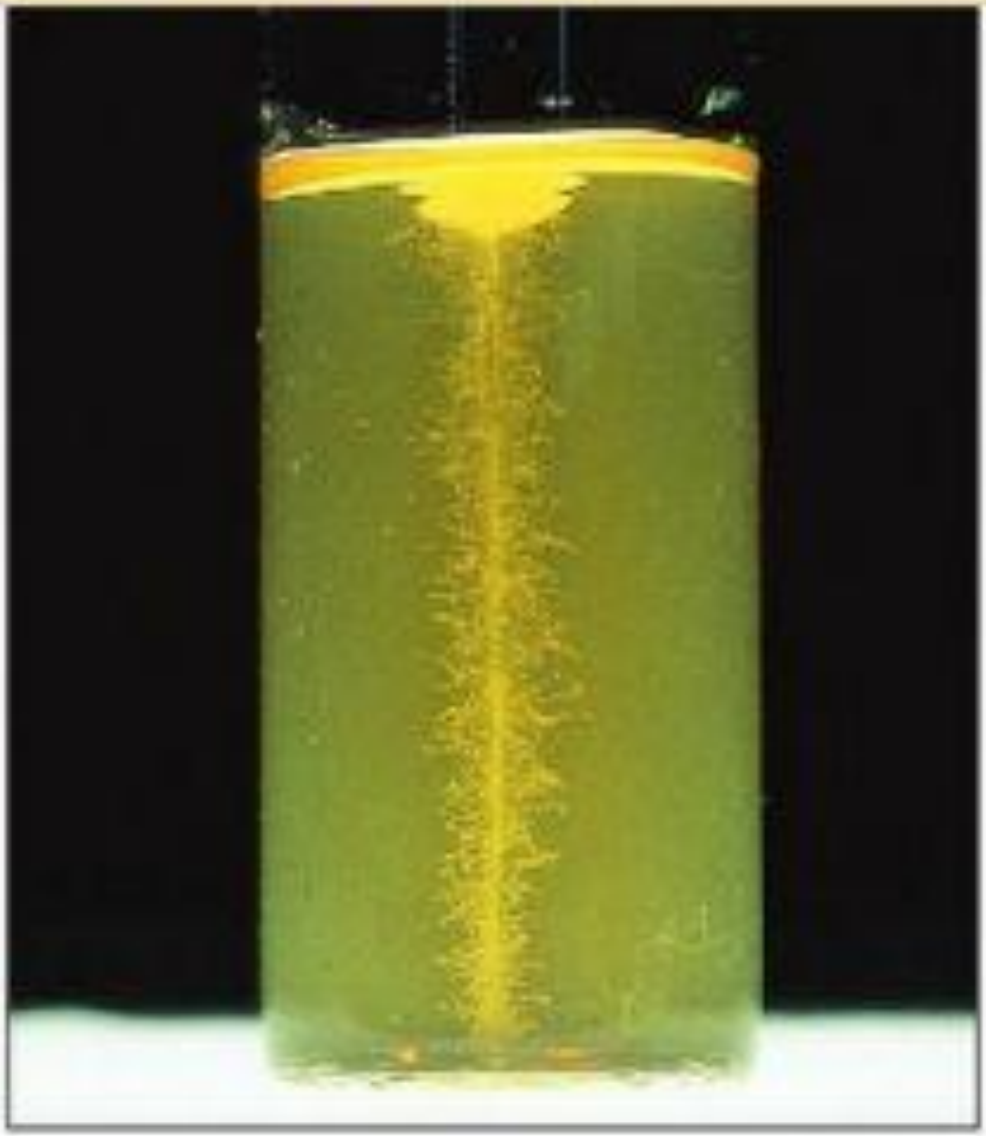


**Figure 14.9** *Bacillus anthracis* stab inoculated into nutrient gelatin giving the characteristic 'inverted fir-tree' type growth after eight days at 25°C.

&sa=X&ved=0CCIQ6A
EwADgeahUKEwichvfQlqvIAhWqs3IKHYV6CNE#v=onepage&q=clinical%20microbiology&f=true

# Сибиреязвенные бациллы

# Колонии сибиреязвенных бацилл

Colonies of *Bacillus subtilis* growing on MRS agar plates containing glucose. The strain was isolated from rape seed meal and identified by 16S rRNA gene sequences.

Колонии сибиреязвенных бацилл на 5% кровяном агаре через сутки.

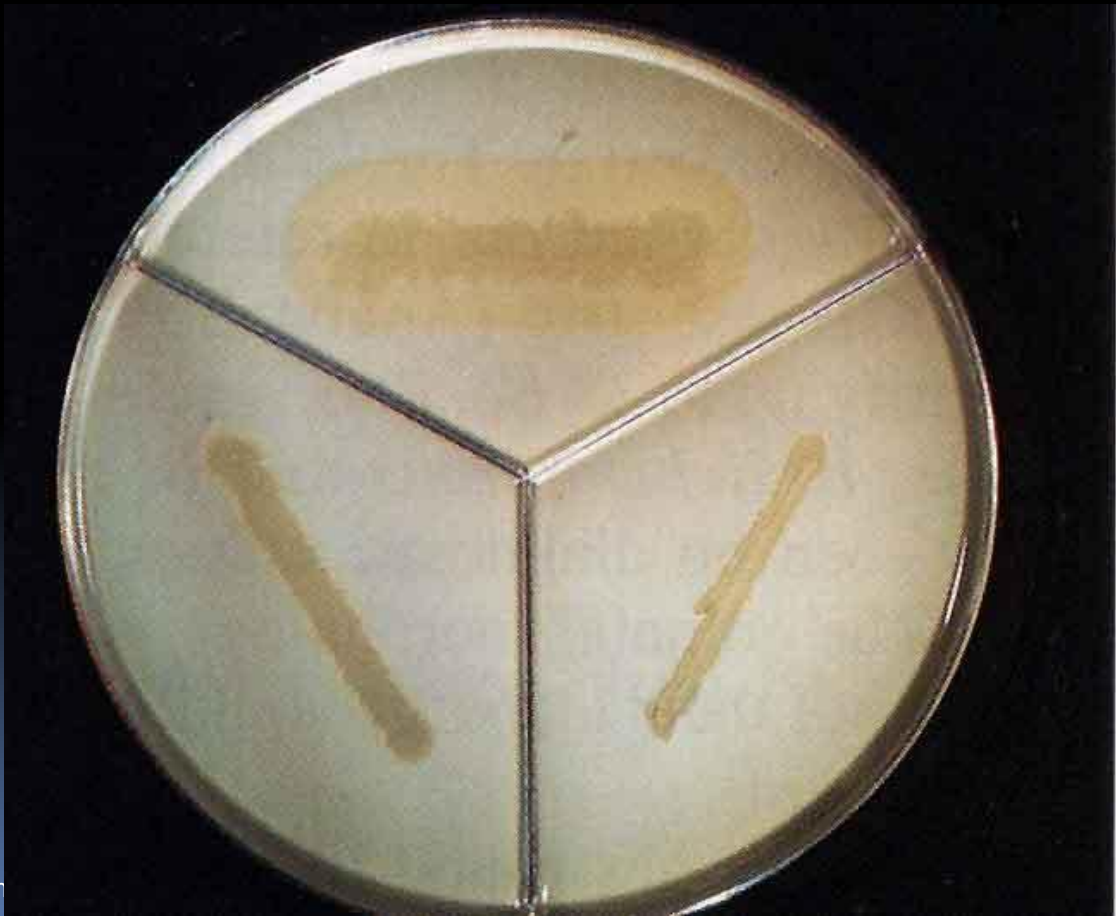
https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=MIy-BwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR18&dq=Principles+of+treatment+of+infectious+diseases&ots=aYj_nObxPI&sig=Z6XJoVoYqMWn1csVccCnoBna

# Сибиреязвенные бациллы

Как правило не гемолизирует эритроциты барана, или лизирует очень медленно

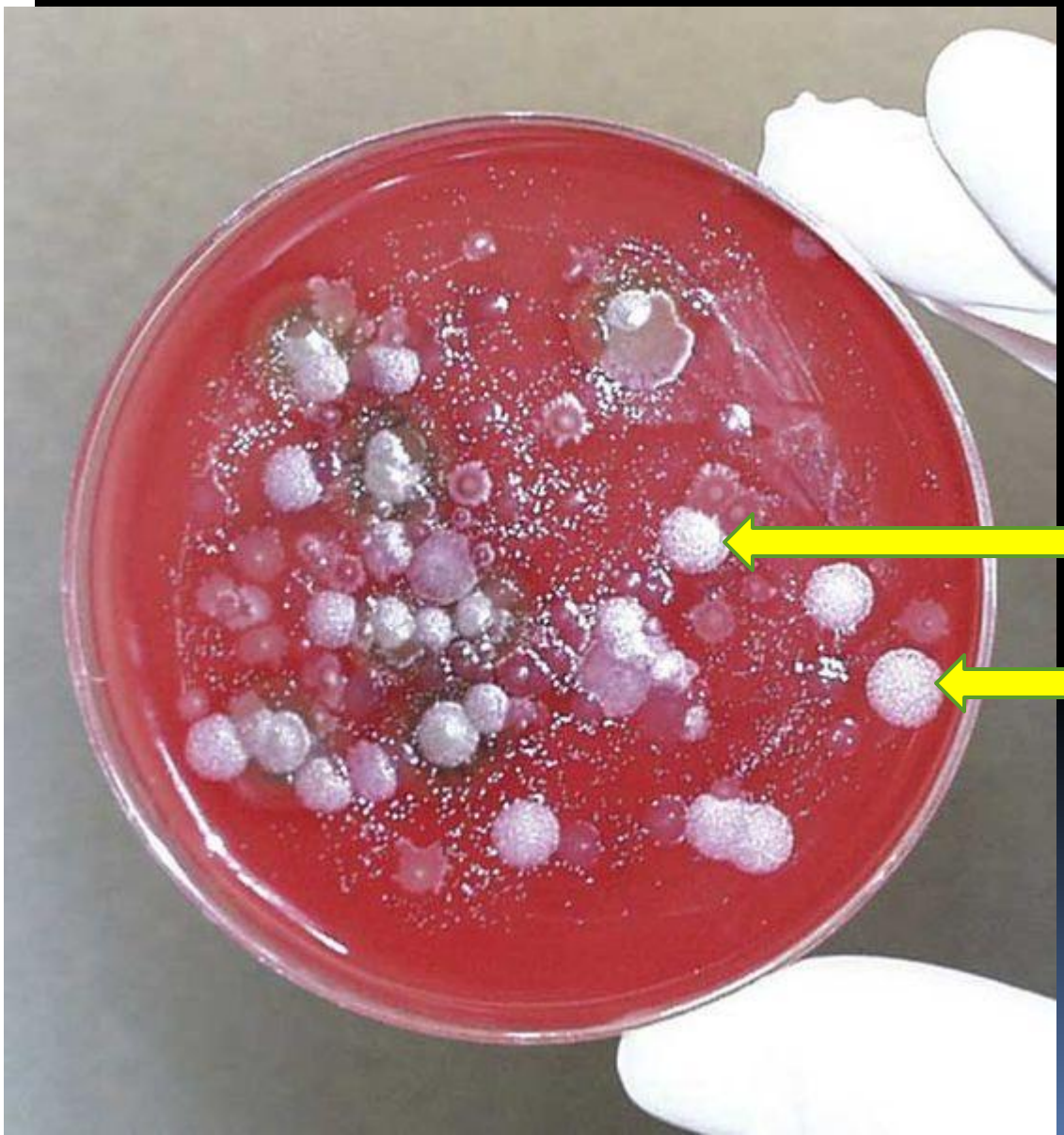
# B. cereus, B. megaterium, B. mycoides, B. subtilis (верхний сектор; лецитиназа +)

**B. anthracis без лецитиназной активности (левый сектор)**

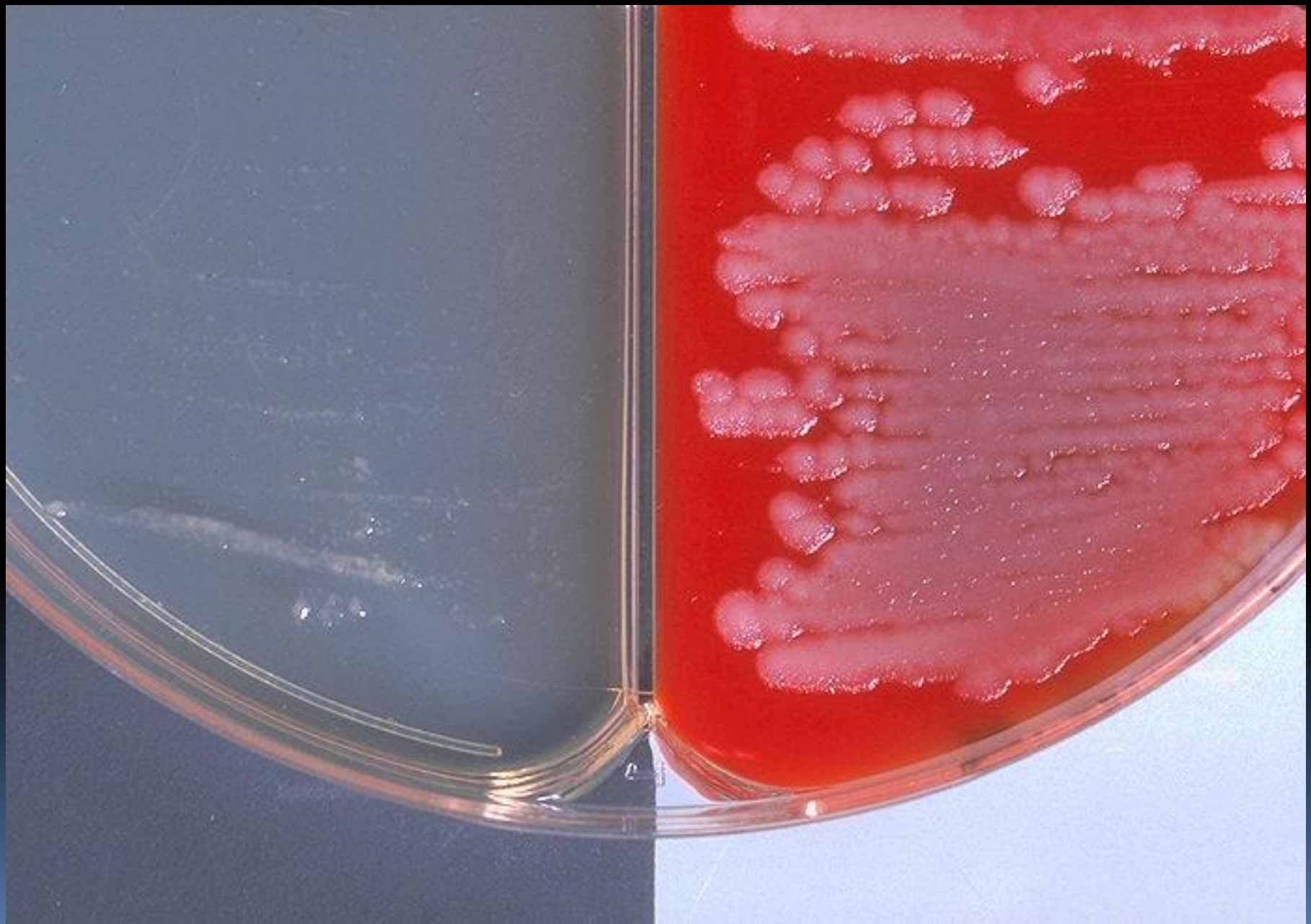


p://vetfak.nsau.edu.ru/new/uchebnic/microbiology/stu/index_n

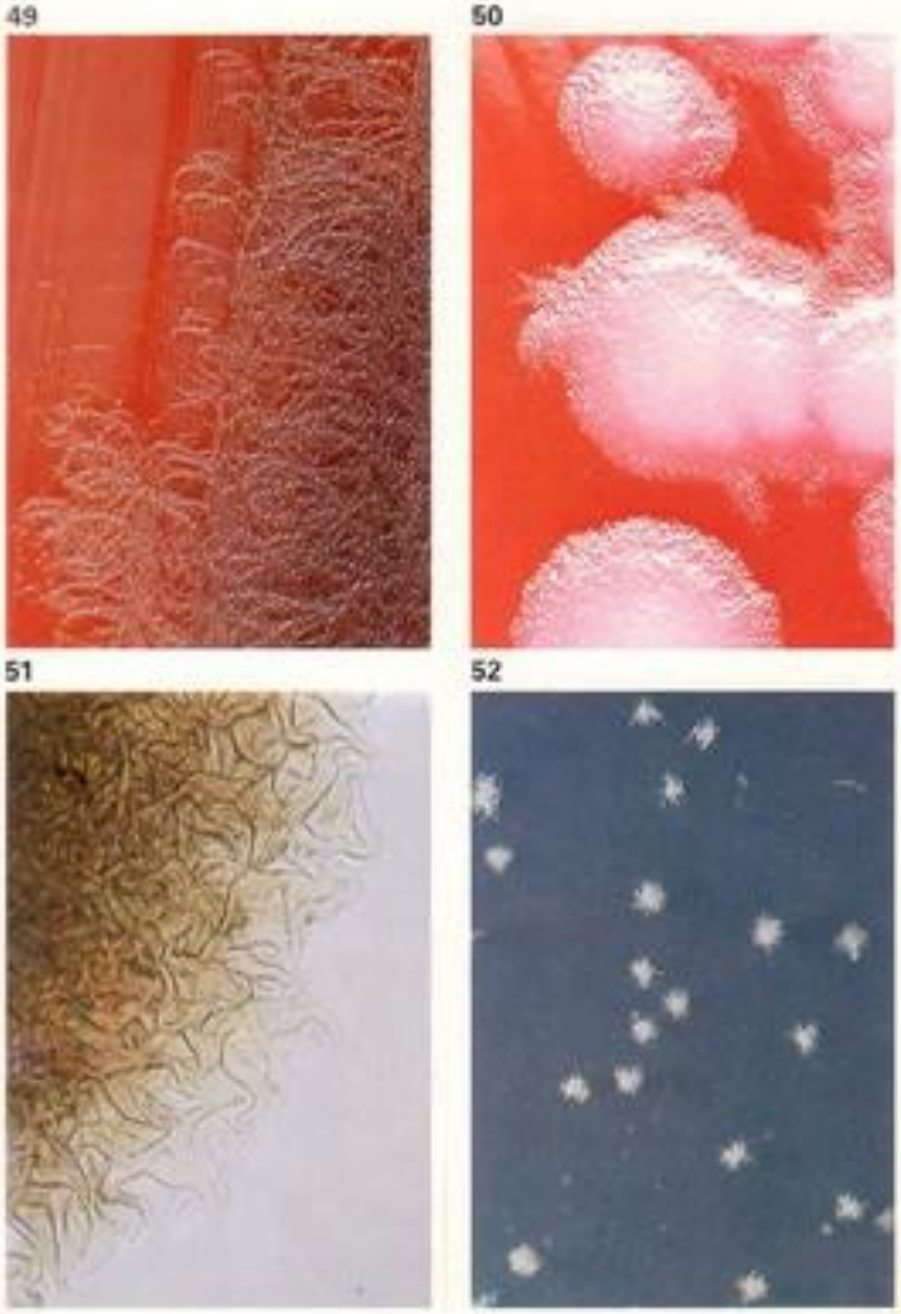
# Колонии сибиреязвенных бацилл



Bicarbonate and blood agar plate cultures of *Bacillus anthracis*. Smooth colonies on bicarbonate (left) and rough colonies on blood agar (right).



Colonies of *Bacillus anthracis*. The slimy or mucoid appearance of a bacterial colony is usually evidence of capsule production. In the case of *B. anthracis*, the capsule is composed of poly-D-glutamate. The capsule is an essential determinant of virulence to the bacterium. In the early stages of colonization and infection the capsule protects the bacteria from assaults by the immune and phagocytic systems.

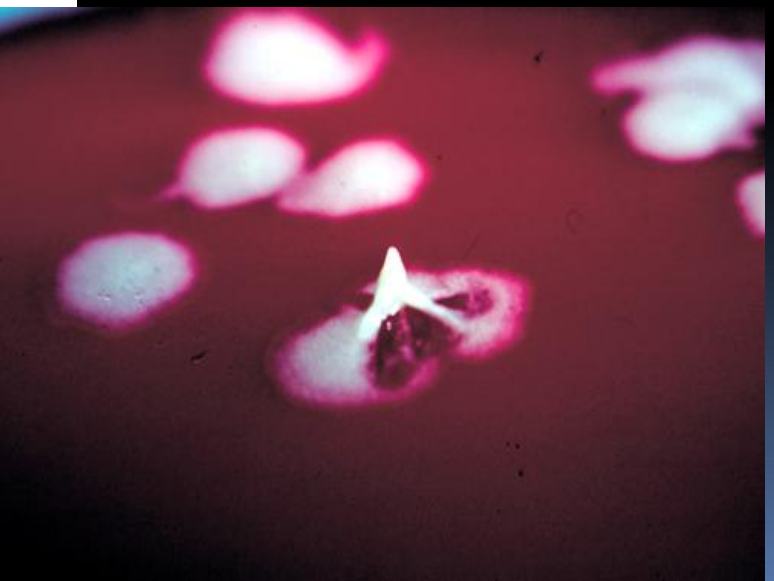



# Колонии

сибиреязвенных

бацилл

# *Bacillus anthracis*



| Признаки микроба | Название микроба | | | |
|---|---|---|---|---|
| | B. anthra-cis | B. pseudo-anthracis | B. anthra-coides | B. subtilis |
| Капсула | + | - | - | - |
| Подвиж-ность | - | слабая | слабая | - |
| Гемолиз | - | + | + | - |
| Лакмусова я сыворотка | краснеет | синеет | синеет | синеет |
| Патоген-ность для животных | Патоген-ны | В больших дозах иногда патогенны для мышей | | Непатоген ны |
| Рост в бульоне | «Комочек ваты» на дне бульон | Бульон мутнеет, на поверхности, крошковид-ный осадок | Бульон мутнеет, пленка на поверхности, крошковид- | Плёнка на поверхно сти, среда мутная |

# Дифференцировка групп

| B. anthracis | *Anthrax-like or pseudoanthrax bacilli* |
|---|---|
| Nonmotile | Generally motile[a] |
| Capsulated | Noncapsulated[a] |
| Grows in long chains | Grows in short chains |
| No turbidity or pellicle in broth | Often turbidity and pellicle in broth |
| No growth on penicillin agar (10 μg/ml) | Usually good growth on penicillin agar |
| Inverted fir-tree growth in gelatin | Fir-tree growth absent or atypical[a] |
| Methylene blue reduced weakly | Methylene blue usually reduced strongly |
| Hemolysis of sheep cells weak | Hemolysis of sheep cells often strong |
| Liquefaction of gelatin slow | Liquefaction of gelatin usually rapid[a] |
| Lecithinase reaction weakly positive | Lecithinase reaction strongly positive[a] |
| Ferments salicin slowly | Often ferments salicin rapidly |
| Polysaccharide precipitin reaction strongly positive | Polysaccharide precipitin reaction weakly positive |
| Produces toxin, neutralized by *B. anthracis* antitoxin | Any toxic substances produced not neutralized by *B. anthracis* antitoxin |
| Pathogenic to laboratory animals | Mostly nonpathogenic; if pathogenic, produce disease unlike anthrax |
| Susceptible to γ phage | Insusceptible to γ phage |
| Culture filtrates nontoxic to tissue culture cells | Culture filtrates toxic to tissue culture cells |

https://books.google.ru/books?hl=ru&lr=&id=MIy-BwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR18&dq=Principle of+treatment+of+infectious+diseases&ots=aYj_nObxPI&sig=Z6XJoVoYqMWn1csVccCnoBna

| Characteristics | Anthrax Bacilli | Anthracoid Bacilli |
|---|---|---|
| Motility | Non-Motile | Generally Motile |
| Капсула | + | - |
| Shape | Grow in long chains | Grow in short chains |
| Medusa | Head ColonyPresent | Not Present |
| Hemolysis | Hemolysis absent or weak | Usually well marked |
| Gelatin Liquefaction | Slow Liquefaction | Rapid Liquefaction |

**Table 14.3 Characteristics for differentiating members of the *Bacillus cereus* group**

| Characteristic | *B. anthracis* | *B. cereus* | *B. mycoides* | *B. thuringiensis* |
|---|---|---|---|---|
| Motility | – | + | – | + |
| Penicillin susceptibility (10-unit disc) | S | R | R | R |
| Gamma phage | S (lysis) | R | V (lysis may occur) | R |
| Hemolysis | – (or weak) | + | + (weak) | + |
| Nutrient agar with 0.7% NaOH under 10% $CO_2$ | mucoid colonies | unchanged | unchanged | unchanged |
| Gelatin stab culture | Inverted fir tree type of growth | Rapid liquefaction | Rapid liquefaction | Rapid liquefaction |
| Parasporal crystals (three-day culture) | – | – | – | + |
| Egg yolk reaction (lecithinase activity) | + (weak) | + | + | + |
| Pathogenicity for mice or guinea pigs (sc or iv) | + (death in 24–48 hours) | + if large dose (non-invasive) | – | – |

https://books.google.ru/books?id=FUJYAQAAQBAJ&pg=PA322&dq=clinical+microbiology&hl=ru&sa=X&ved=0CCIQ6AEwADgeahUKEwichvfQlqvIAhWqs3IKHYV6CNE#v=onepage&q=clinical%20microbiology&f=true

# Биологическая диагностика

- Кожная проба с антраксином (папула 15 мм через 24-48 часов)
- Проба на животных (кролики, морские свинки погибают через 24-36 часов)

# Кейс-ситуация (реальный факт) по СЯ

- Геологи-студенты (туристы) посетили хозяйство, в котором скот поражен сибирской язвой. Переночевали ночь, их накормили мясом.

  Они ушли в лес, им стало плохо.
- Больной
- Врач-инфекционист
- Медсестра (показать как одеваться)
- Роспотребнадзор (документы предоставить; определить противоэпидемические мероприятия; договор с Иркутском с машиной по диагностике)
- Хозяин фермы (погибли все животные; закопал в одно место)
- Хозяин другой фермы
- Ветеринар (осмотр иных животных)
- Эпидемиологи (догоняли студентов; искали место захоронения) – РА на стекле

# См. файл «Клиника СЯ»

Спасибо за внимание

+ ...

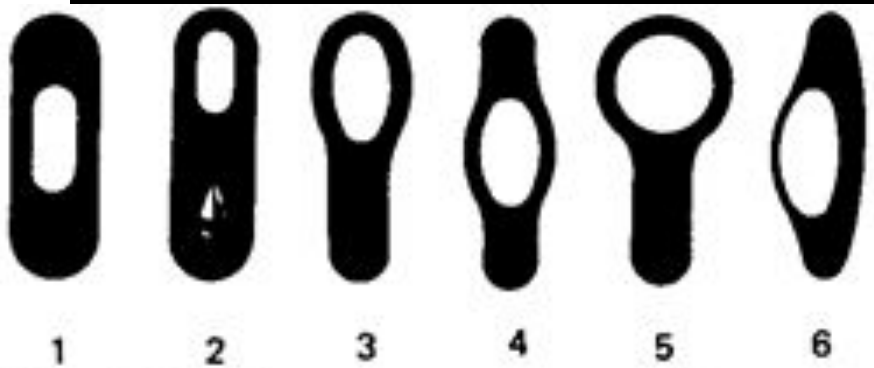
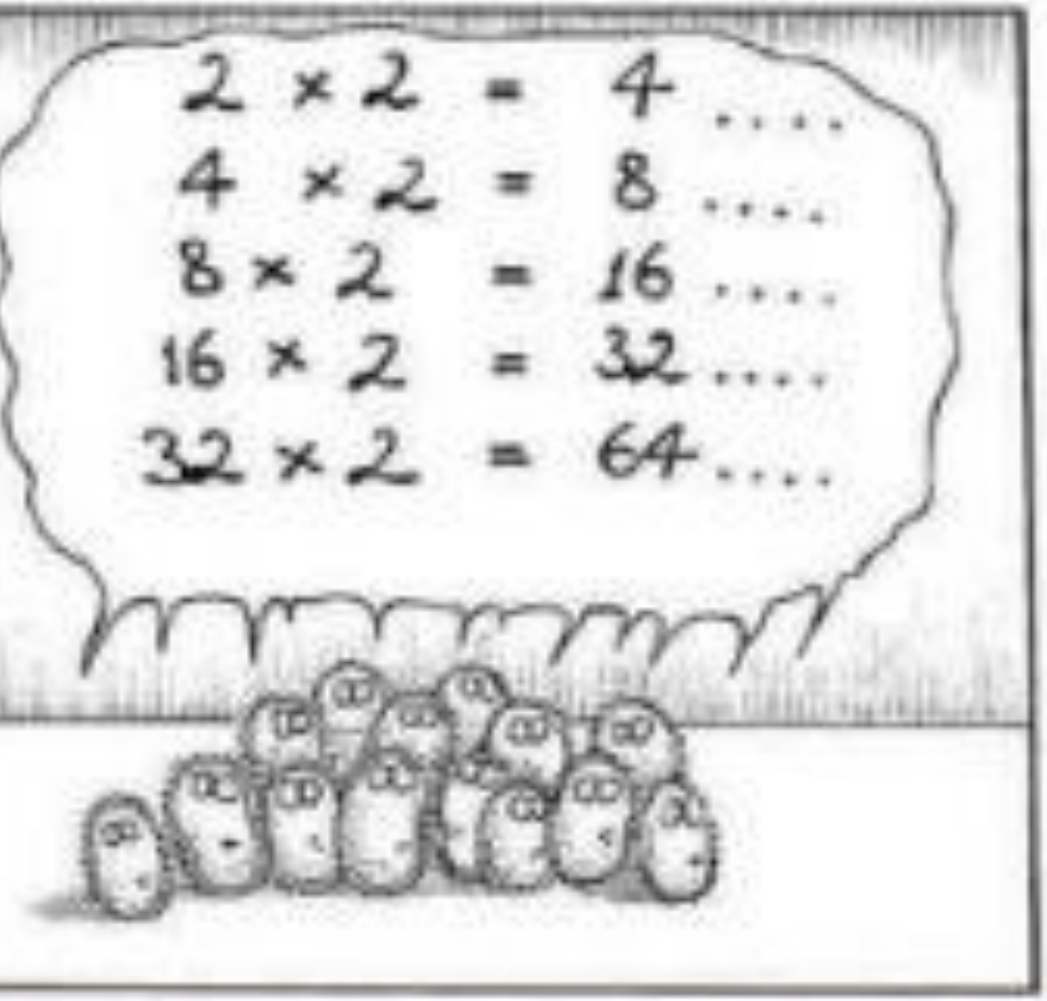



**Рис. 3.6.** Схематическое изображение типичных форм спорообразующих клеток. *1* – центрально расположенная спора, которая не увеличивает размера материнской клетки (*Bacillus megaterium*); *2* – терминальная спора, не увеличивающая размеров материнской клетки (*Bacillus thuringiensis*), с белковыми включениями; *3* – терминальная спора, расширившая материнскую клетку булавовидно (*Bacillus macerans*); *4* – центральная спора, придающая материнской клетке веретенообразную (клостридиеподобную) форму (*Bacillus polymyxa*); *5* – круглая терминальная спора, придавшая материнской клетке форму барабанной палочки (плектридиальную форму) (*Bacillus sphaericus*); *6* – латеральная спора; материнская клетка увеличилась в размерах, приняв форму веретена (*Bacillus laterosporus*).


2 × 2 = 4 ....
4 × 2 = 8 ....
8 × 2 = 16 ....
16 × 2 = 32 ....
32 × 2 = 64 ....

HEY DONALD! LOOKS
THOSE BACTERIA YOU IS
MAY BE MULTIPLYING
EXPONENTIALLY

# Патогенез сибирской язвы

Кожная форма

Пищевой путь инфицирования

Влздушно- пылевой путь инфицирования

Размножение микробов в месте внедрения

Первичной пневмонии нет

Первичного поражения кишечника нет

Выделение экзотоксина

Размножение в регионарных ЛУ (в фагоцитах и внеклеточно)

Гибель клеток (красное пятно → папула → пузырек → язва (карбункул) →

Черный струп (на 2 неделе)

Быстро распрост-раняющийся отек

Геморрагический лимфаденит

Сепсис, интоксикация

Капилляры заполняются бациллами, продуцирующими токсин → васкулит → геморрагический синдром → поражение различных органов и тканей →

-диарея с кровью

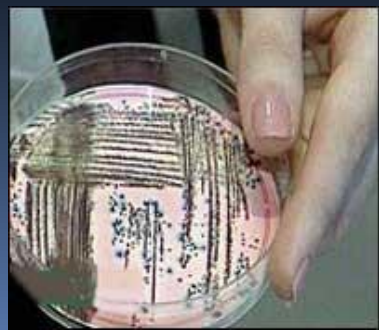
-бронхопневмония отек легких

-менингоэнцефалит (красный чапец)

-геморрагическое воспаление селезенки (селезенка приобретает черный цвет)

Выздоровление (75% случаев)

Инфекционно-токсический шок



- http://supotnitskiy.ru/book/book4-2-2.htm

С/я

- Патологии первичной кишечной язвы страдают преимущественно слепой кишки и производит местное поражение похожа на поражение производится в кожной форме.
- Ротоглоточные сибирской язвы представляет собой вариант кишечной сибирской язвы и происходит в ротоглотке после употребления мясных продуктов загрязненных сибирской язвы. Анатомия толстой кишки показывает отмечены кровоизлияния в слизистые оболочки и подслизистой.
- Гистопатологии толстой кишки показывает подслизистой тромбоз и отека.

# Сценарий кейс-ситуации:

В хозяйстве Ивановых 2 дня назад погибли две коровы от неизвестной инфекции. Туши животных отвезли через огороды в лес. В селе появились сообщения о гибели собак, свиней, куры не заболевали. Ивановы сообщили Петровым и Сидоровым о случившемся накануне. Был вызван ветеринар (представитель ветеринарной службы). Одновременно у знакомого Ивановых, взявшего мясо на реализацию, после разделки мяса на руке появилась язва и ухудшилось общее состояние (см фотографии больного). Из областного центра (Иркутска) выехали два эпидотряда по причине возникновения неизвестной тяжелой инфекции у животных и людей – случай зооноза. В составе эпидотряда: врач-бактериолог, фельдшер-лаборант, помощник фельдшера-лаборанта, эпидемиолог РПН. Специалисты эпидотряда проводят анализ смывов с трупов погибших животных – РА на стекле, к больному прибывают врач участковой больницы и персонал (2 человека). Выясняется, что накануне в доме знакомого Ивановых останавливались с ночевкой два туриста. РА положительная с антигенами возбудителя сибирской язвы. Мероприятия в очаге, вакцинация жителей поселка живой вакциной, поиск и вакцинация туристов. Противоэпидемические мероприятия на территории поселка. Микроскопия материала, полученного от больного. Подтверждение диагноза: направление соответствующих материалов на бактериологическое, ПЦР и серологическое исследование.

# Участники:

- Модератор
- Жители поселка (3 семьи): Ивановы (в хозяйстве есть погибшие животные – 2 коровы от неизвестной инфекции), Петровы (в хозяйстве есть куры и др. животные), Сидоровы (животные здоровы, кур нет).
- Врач-специалист по ООИ («чумолог»)
- Фельдшер-лаборант по ООИ
- Помощник фельдшер-лаборанта
- Представители ветеринарной службы
- Эпидемиолог РПН
- Врач участковой больницы
- Средний медперсонал участковой больницы
- Младший медперсонал участковой больницы
- Лаборант участковой больницы
- Группа туристов (2 человека)

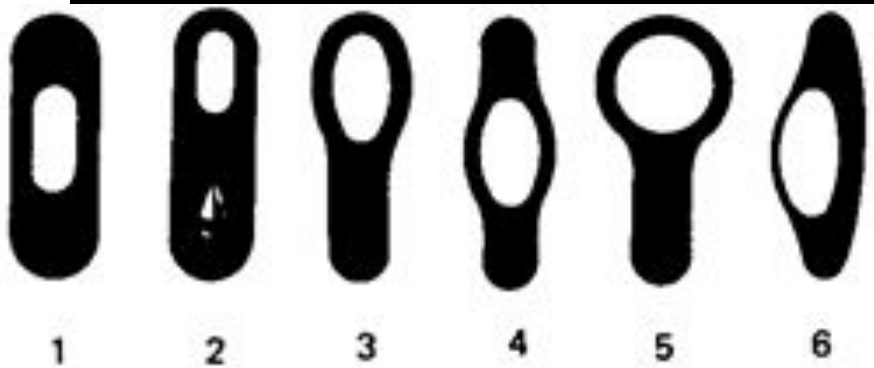
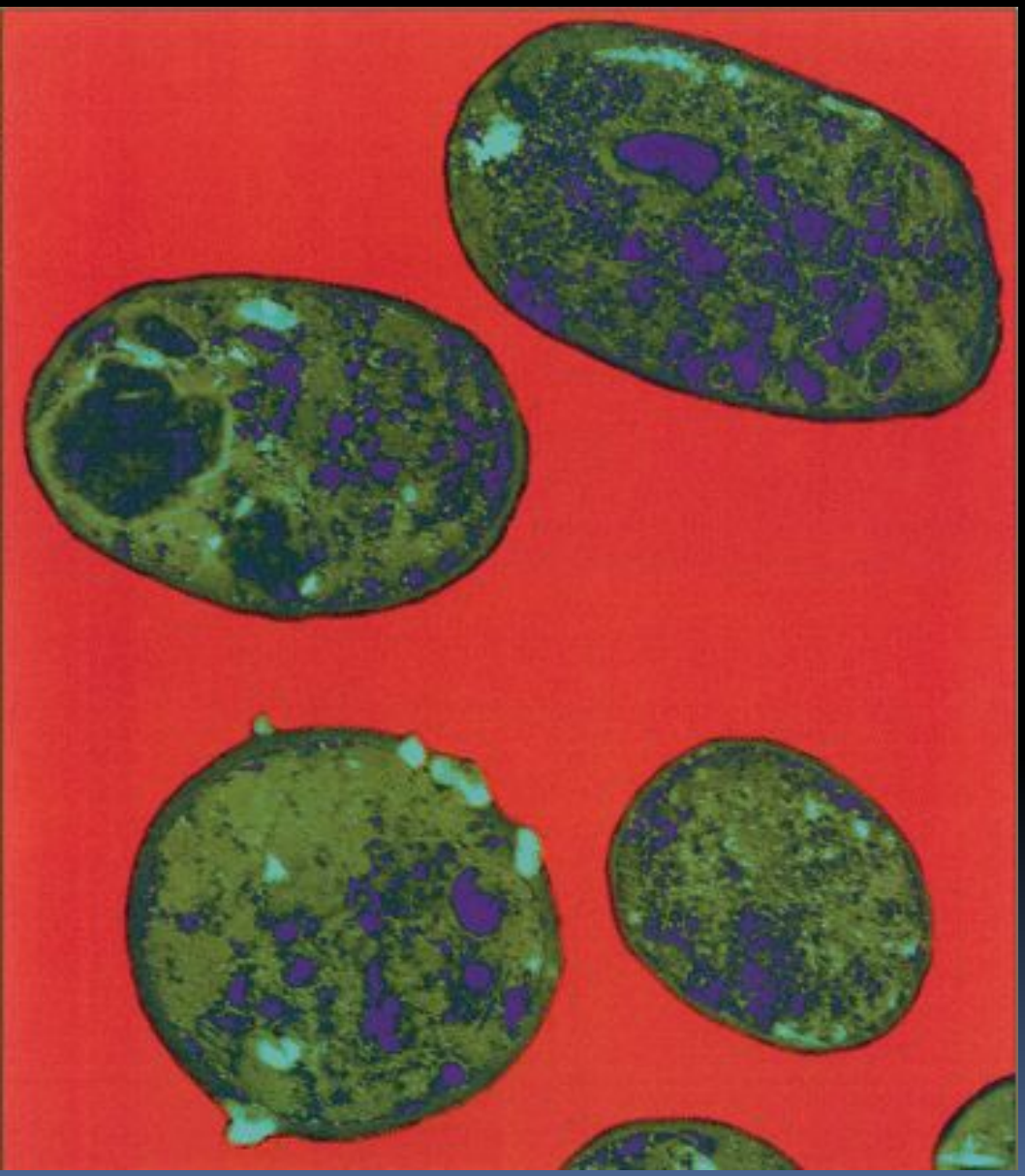



**Рис. 3.6.** Схематическое изображение типичных форм спорообразующих клеток. *1* – центрально расположенная спора, которая не увеличивает размера материнской клетки (*Bacillus megaterium*); *2* – терминальная спора, не увеличивающая размеров материнской клетки (*Bacillus thuringiensis*), с белковыми включениями; *3* – терминальная спора, расширившая материнскую клетку булавовидно (*Bacillus macerans*); *4* – центральная спора, придающая материнской клетке веретенообразную (клостридиеподобную) форму (*Bacillus polymyxa*); *5* – круглая терминальная спора, придавшая материнской клетке форму барабанной палочки (плектридиальную форму) (*Bacillus sphaericus*); *6* – латеральная спора; материнская клетка увеличилась в размерах, приняв форму веретена (*Bacillus laterosporus*).



Thin-section transmission electron micrograph (TEM) of ***Bacillus* sp.** strain 6A with precipitated tellurium nanostructures highlighted in light blue. Cell constituents are colored deep blue and green on an orange field. The original TEM image was viewed using a Zeiss (Goettingen, Germany) CEM 902 transmission electron microscope at 80 kV and captured with a Soft Imaging System Mega View II camera (Olympus Soft Imaging, Lakewood, CO). The image was false colored using Adobe Photoshop CS3.

# Anthrax

- Anthrakos = 'coal' b/c of black eschar
- B. anthracis is gram-positive ***sporulating*** bacillus
- Spores are *resistant* to heat, cold, drying, & chemical disinfection
- Anthrax is endemic in western Asia (Iran Turkey Afghanistan,) & western Africa

(McGovern, *Elect Text Dermatol*, 1999)

# Anthrax

- Spores *viable* for years *top 6 cm* of soil & in animal products
- Disease transmitted from infected animals or products *via skin abrasions* > 90% of cases
- **Goats** > sheep > cattle > horses > pigs > dogs

# Anthrax

- *Burn* dead animals, not buried, to prevent long-term environmental contamination

# History of Anthrax

- *1500 B.C. -- Fifth/sixth Egyptian plagues, ? Anthrax*
- 1600s -- "Black Bane," ? anthrax, kills 60,000 cattle
- 1876 -- Koch confirms bacterial origin of anthrax
- 1880 -- Immunization of livestock against anthrax
- 1915 -- German agents in U.S. inject horses/cattle with anthrax on way to Europe during WW I
- 1937 -- Japan starts biological warfare program
- 1942 -- Britain experiments with anthrax
- 1943 -- U.S. begins developing anthrax weapons
- *1945 -- Anthrax outbreak in Iran kills 1 million sheep*

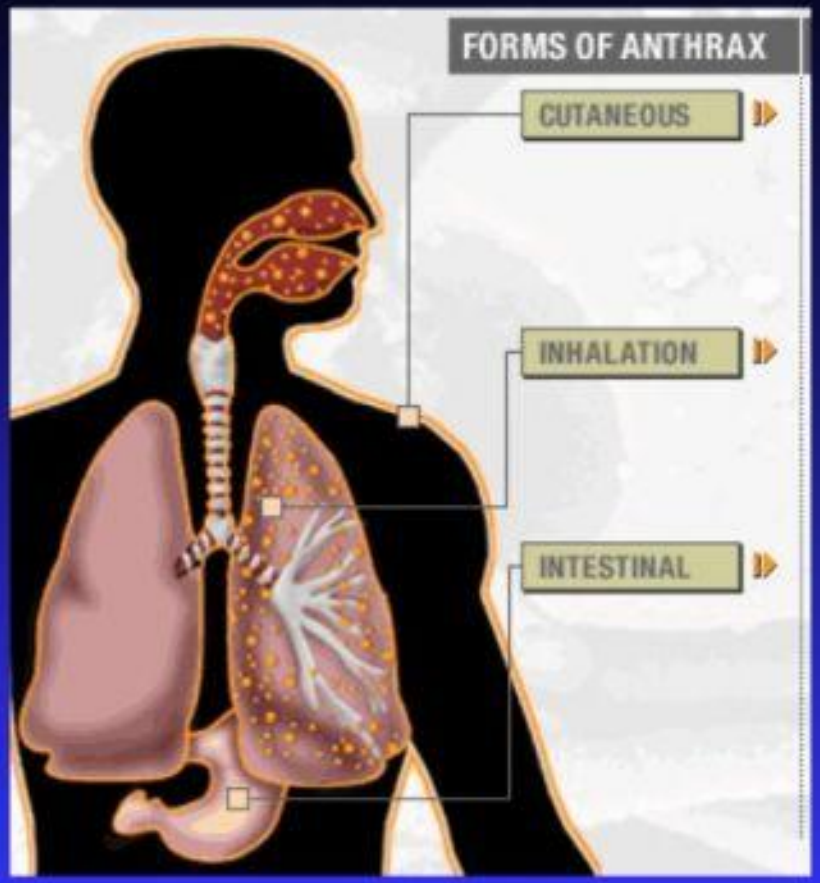
# Historical

- 1950s and '60s -- U.S. biological program continues
- 1969 -- Nixon ends U.S. offensive biological program.
- 1970 -- Anthrax vaccine approved by U.S. FDA
- 1972 -- International convention outlaws development or stockpiling of biological weapons
- 1978-80 -- Human anthrax epidemic strikes Zimbabwe, infecting > 6,000 and killing 100
- *1979 -- Aerosolized anthrax spores released at Soviet military facility, killing 68*
- *1991 -- U.S. troops vaccinated for Gulf War I*
- *1990-93 -- Terrorists release anthrax in Tokyo; no injuries*

# Historical

- 1995 -- Iraq produced concentrated anthrax in biological weapons program
- 1998 -- U.S. approves anthrax vaccinations for all military
- *2001 -- Letter with anthrax spores mailed to NBC one week after 9/11 terrorist attacks on Pentagon & WTC. Several die after inhaling.*

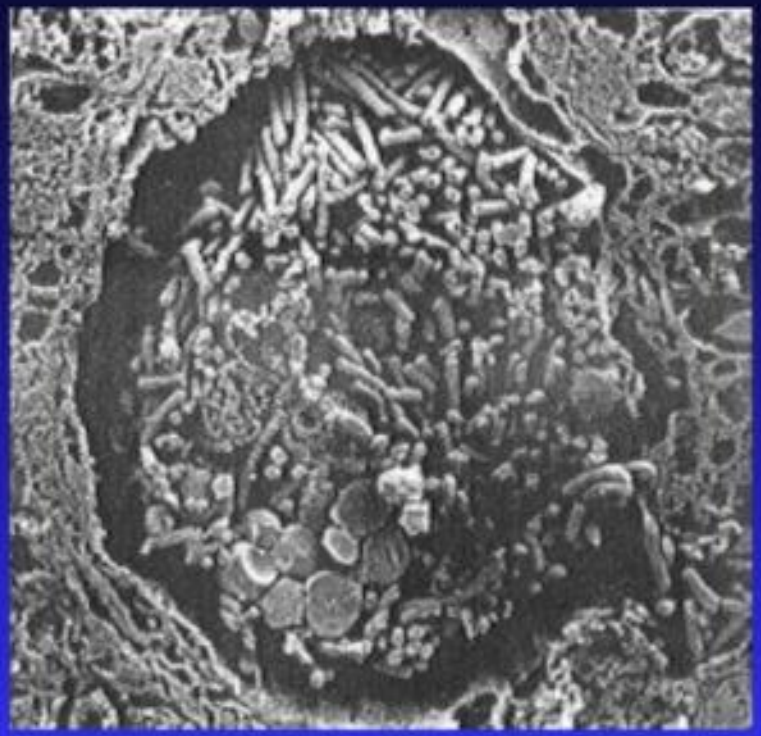
# Forms of Anthrax



# Pulmonary Anthrax

- Wool-sorter's disease
- 18 cases reported in U.S. 1900-1980
- Symptoms: vague prodrome with *fever*, *malaise*, *myalgias* and *cough*
- Within days- rapidly developing precordial discomfort, cyanosis, stridor, diaphoresis, moist rales, pleural effusion and death

# Pulmonary Anthrax



# Cutaneous Anthrax

Incubation period 7 days (1-12 range)

- *Initial painless papule* (head, neck, extremity)
  - May resemble spider bite and may itch
  - Surrounding erythema & edema
- *Vesicle or bulla* rapidly evolves
- *Painless hemorrhage & necrosis*
  - Fluid becomes black
  - Lesion ulcerates & develops black eschar with surrounding edema
  - Pearl-like satellite vesicles may occur

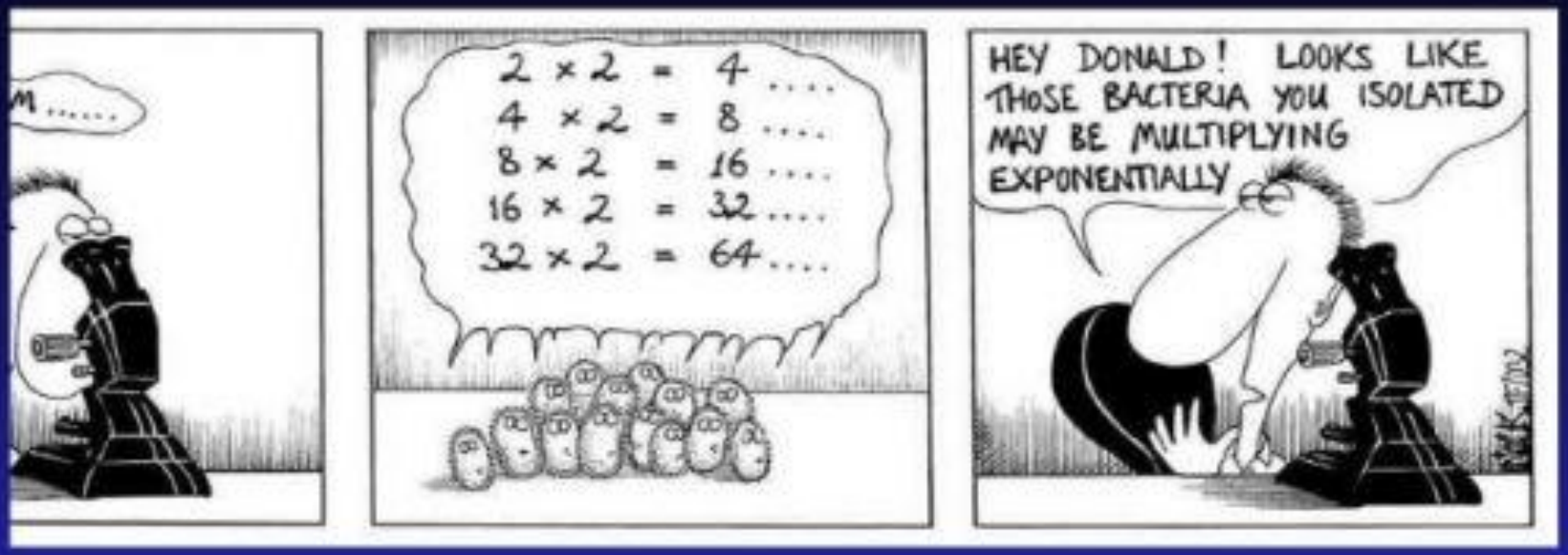
# Diagnosis

- Swab exudates for Gram stain & culture (fresh vesicles)
- 4-mm punch biopsy full-thickness (through entire dermis)
  - permanent sections
  - immunohistochemistry studies
  - polymerase chain reaction (PCR)
- A second punch biopsy for Gram stain, bacterial, fungal & atypical mycobacterial cultures
- Send clinical history (& lesion picture if possible)
- *Negative bx does not r/o cut. anthrax b/c skin lesions caused by toxins*

# Diagnosis

- Draw 5 mL of blood in red-topped tube
  - Transfer to laboratory for isolation of serum & subsequent storage at –70°C- label tube: "Anthrax serology.
  - Store serum at –70°C for special pick-up."
- Draw 5 mL of blood into a purple-topped tube
  - Refrigerate
  - Hold for pick-up- PCR diagnostic tests by CDC

# Gram Stain


M.....
2 × 2 = 4 ....
4 × 2 = 8 ....
8 × 2 = 16 ....
16 × 2 = 32 ....
32 × 2 = 64 ....
HEY DONALD! LOOKS LIKE THOSE BACTERIA YOU ISOLATED MAY BE MULTIPLYING EXPONENTIALLY

- http://supotnitskiy.ru/book/book4-2-2.htm

С/я

# Bacillus cereus

- TOXINS:

- Two of the three enterotoxins are involved in food poisoning. They both consist of three different protein subunits that act together. One of these enterotoxins (HBL) is also a hemolysin; the second enterotoxin (Nhe) is not a hemolysin. The third enterotoxin (EntK) is a single component protein that has not been shown to be involved in food poisoning. All three enterotoxins are cytotoxic and cell membrane active toxins that will make holes or channels in membranes.The emetic toxin (ETE) is a ring-shaped structure of three repeats of four amino acids with a molecular weight of 1.2 kDa.  It is a K+ ionophoric channel, highly resistant to pH between 2 and 11, to heat, and to proteolytic cleavage.The nonhemolytic enterotoxin (Nhe) is one of the three-component enterotoxins responsible for diarrhea in Bacillus cereus food poisoning. Nhe is composed of NheA, NheB and NheC. The three genes encoding the Nhe components constitute an operon. The nhe genes have been cloned separately, and expressed in either Bacillus subtilis or Escherichia coli. Separate expression showed that all three components are required for biological activity.

http://abouthealt-h.com/

# Bacillus cereus

Bacillus cereus Characterstics:

- Bacillus cereus is a bacterium which has ability to grow at different temperatures, which ranges from psychrophilic to thermophilic. Psychropilic  strains are those which can survive below 7 °C.

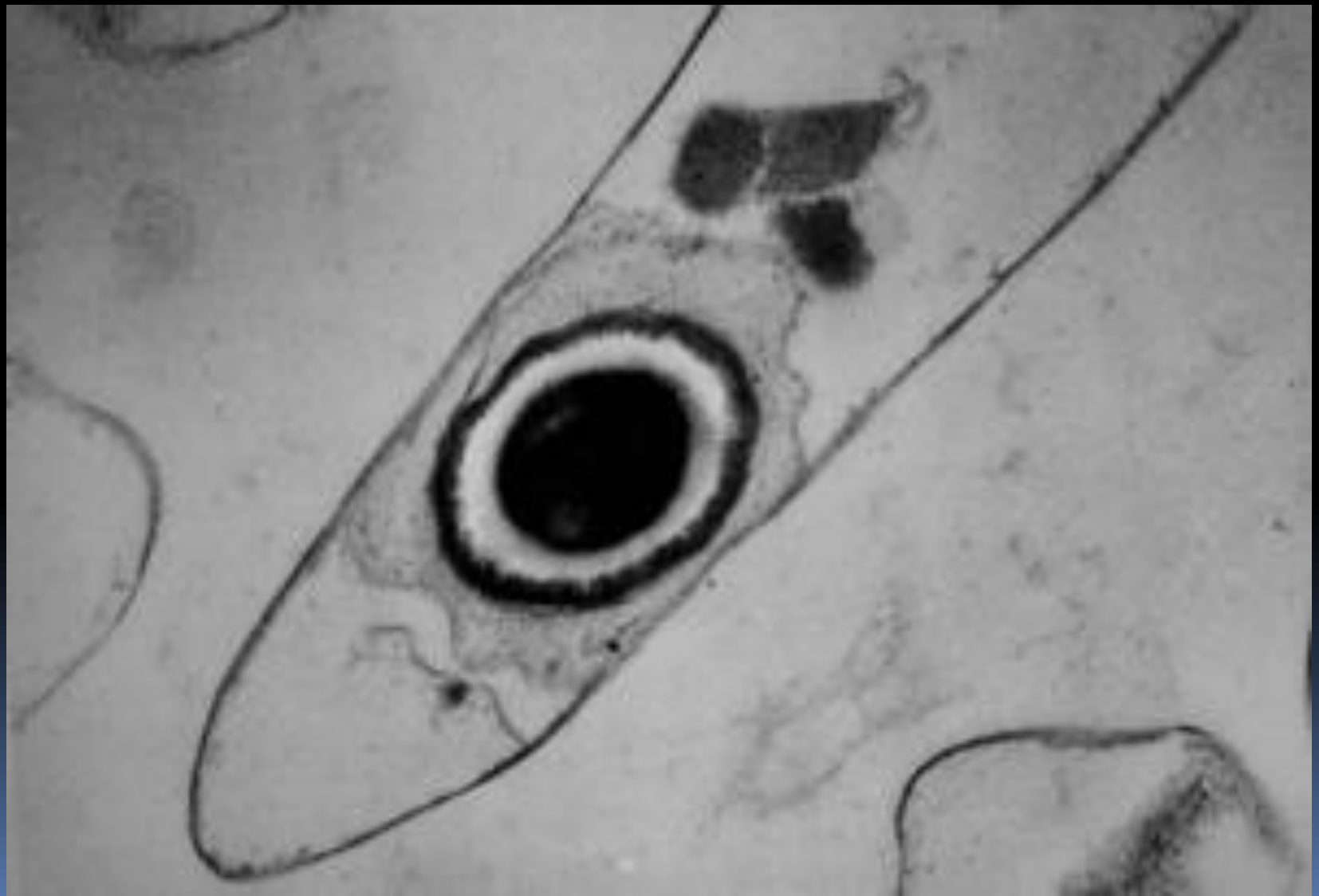
# Bacillus cereus

Bacillus cereus Food Poisoning:

- If Bacillus cereus is present in a contaminated food, then it can lead to swear food poising. This food poising  may cause severe nausea, vomiting and diaherrhea. Bacillus cereus bacteria may survive if the food is cooked at a temperature less then or equal to 100 °C. Bacillus cereus may also contaminate food if its not refrigerated properly.

http://abouthealt-h.com/

# Multiple toxin crystals produced in the vegetative cell of *Bacillus sphaericus*



# Патогенез сибирской язвы

Кожная форма Пищевой путь инфицирования Влздушно- пылевой путь инфицирования

Размножение микробов Первичной пневмонии нет
в месте внедрения Первичного поражения
кишечника нет

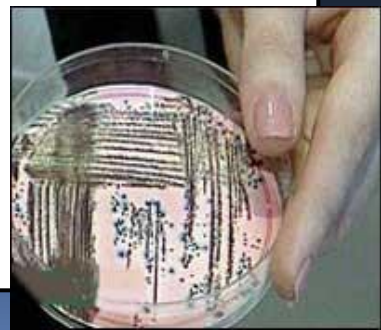
Выделение экзотоксина

Размножение в регионарных ЛУ
(в фагоцитах и внеклеточно)

Гибель клеток
(красное пятно Геморрагический лимфаденит
папула пузырек
язва (карбункул) Сепсис, интоксикация

Капилляры заполняются бациллами, продуцирующими
Черный струп Быстро токсин васкулит геморрагический синдром
(на 2 неделе) распрост- поражение различных органов и тканей
раняющийся
отек -диарея с кровью
-бронхопневмония отек легких
-менингоэнцефалит (красный чапец)
-геморрагическое воспаление селезенки (селезенка
приобретает черный цвет)

Выздоровление (75% случаев) Инфекционно-токсический шок



## CUTANEOUS ANTHRAX

Three forms of anthrax occur: cutaneous (36), which accounts for 95% of cases worldwide and nearly all United States cases, inhalational, and gastrointestinal (Friedlander, 1999). *Bacillus anthracis*, the causative organism, is a large, aerobic, spore-forming, Gram-positive rod. Humans can acquire the disease if they are exposed to infected animals or handle their infected hides or other animal products (woolsorter's disease). Bioterrorism has led to renewed interest in this condition.

One to 12 days after exposure, pruritus begins at the entry site, followed by a papule, development of superimposed vesicles and, finally a painless ulcer with a black eschar that separates in 12–14 days. The absence of pain is of diagnostic importance. Mild to moderate fever, headache, and malaise often accompany the infection. Suppurative regional adenopathy is common. In severe cases, extensive edema and necrosis develop with high temperatures and potential death.

The vesicle fluid or ulcer base, which may require unroofing of the eschar, can be cultured. Histology (with tissue Gram stain and possible polymerase chain reaction [PCR]) of a biopsy specimen, direct fluid antibody test or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of serum, can help make the diagnosis. The treatment of choice is ciprofloxacin or doxycycline (Wenner & Kenner, 2004). A vaccine

## PITTED KERATOLYSIS

Pitted keratolysis (37) is characterized by shallow pits on the weight-bearing plantar surface and, rarely, the palms. The pits may become confluent and result in erosions. Odor is the most common complaint; however, soreness and itching uncommonly occur. Hyperhidrosis and occlusive footwear predispose to pitted keratolysis. Proteases from a bacterial proliferation destroy the stratum corneum and cause the pits. *Micrococcus sedentarius* (renamed *Kytococcus sedentarius*), *Dermatophilus congolensis*, species of *Corynebacterium*, and species of *Actinomyces* have been identified etiologies (Nordstrom *et al.*, 1987; Longshaw *et al.*, 2002).

Reducing the predisposing hyperhidrosis with frequent sock changes and 25% aluminum chloride is helpful. Topical clindamycin or erythromycin is effective. Topical mupirocin, benzoyl peroxide, miconazole, and clotrimazole have also been used. Oral erythromycin is another option.

**Figure 14.8** *Bacillus anthracis* (left) and *B. cereus* (right) on Isosensitest agar demonstrating the susceptibility of *B. anthracis* to penicillin (10-unit disc) compared to the resistance of *B. cereus*.

**Figure 14.10** Strong lecithinase activity by *B. cereus* (top) on egg yolk agar after 24 hours' incubation. *B. anthracis* (left) gives a weak opaque zone after 48 hours and *B. licheniformis* (right) is unreactive on this medium.

https://books.google.ru/books?id=FUJYAQAAQBAJ&pg=PA322&dq=clinical+microbiology&hl=ru&sa=X&ved=0CCIQ6AEwADgeahUKEwichvfQlqvIAhWqs3IKHYV6CNE#v=onepage&q=clinical%20microbiology&f=true

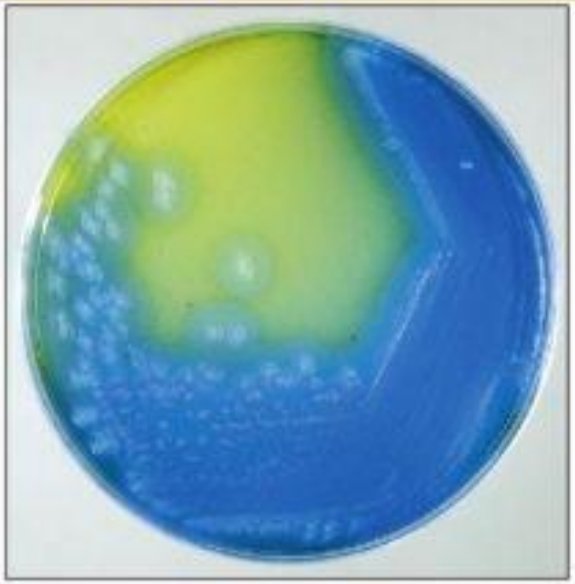


**Figure 14.2** *Bacillus cereus* on '*Bacillus cereus* selective agar' developed for the isolation and enumeration of this bacterium from foods. The typical colonies are crenated and have a distinctive peacock-blue colour surrounded by precipitation of the egg yolk in the medium giving a hazy

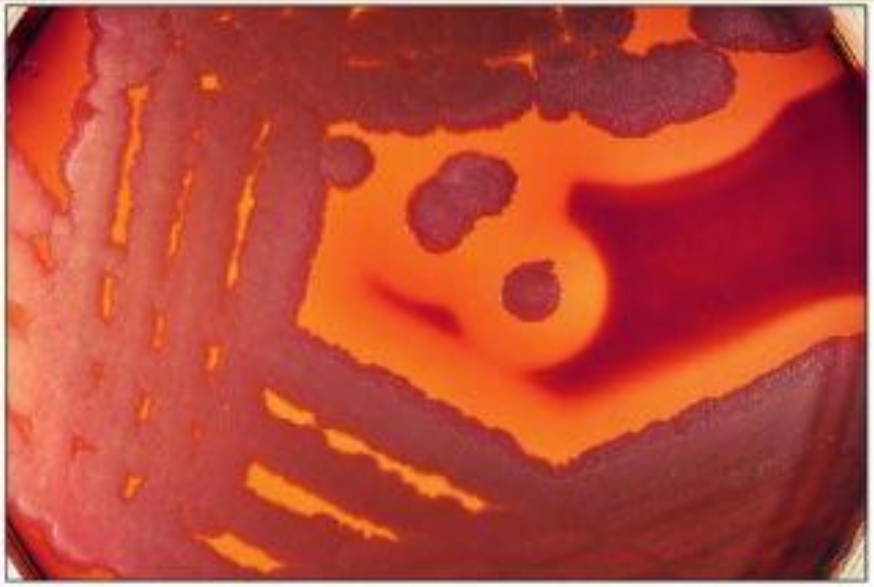


**Figure 14.4** *Bacillus cereus* on sheep blood agar. The morphology resembles that of *B. anthracis* but the colonies are usually strongly haemolytic.

https://books.google.ru/books?id=FUJYAQAAQBAJ&pg=PA322&dq=clinical+microbiology&hl=ru&sa=X&ved=0CCIQ6AEwADgeahUKEwichvfQlqvIAhWqs3IKHYV6CNE#v=onepage&q=clinical%20microbiology&f=true

# B. cereus

*B. cereus* can grow under anaerobic conditions, is motile and it does not produce lecithinase; however, unlike *B. anthracis*, it produces a zone of haemolysis on blood agar. This microorganism is an important cause of food poisoning, particularly associated with rice dishes and cereals. Pathogenicity is related to the production of enterotoxins. Food poisoning can present as the emetic form, which has a short incubation period (typically 1–6 hours) and is characterised by nausea and vomiting, or as the diarrhoeal form, for which the incubation period is longer (typically 8–16 hours). Food-poisoning is self-limiting, therefore antimicrobial therapy is not normally required. *B. cereus* is an infrequent cause of non-gastrointestinal infections, including ocular infections, pneumonia and endocarditis.

https://books.google.ru/books?id=f1CZiPskswwC&pg=PT32&dq=clinical+microbiology&hl=ru&sa=X&ved=0CEYQ6AEwBjgKahUKEwj2x4q_hKPIAhVkZ3IKHZmFCHc#v=onepage&q=clinical%20microbiology&f=true

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется от 2000 до 20 000 случаев заболеваний сибирской язвой.

Тайчиев И.Т., Жолдошев С.Т. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 7. – С. 20-26; URL: http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34136 (дата обращения: 03.01.2016).

# Intracellular-Acting toxin ( ADP-ribosyl transferases)… for reference

*These promote the breakdown of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) into nicotinamide and adenine diphosphate ribose (ADPR) and the covalent binding of the ADPR to various proteins, thus inactivating the bound protein.*

*1. Diphtheria toxin. Corynebacterium diphtheriae cells lysogenized with the β-phage produce a diphtheria toxin, composed of a B subunit which mediates binding to a specific human cell surface receptor and an A subunit which possesses enzymatic (ADP-ribosyltransferase) activity. The substrate of the reaction is human elongation factor 2 (EF2), an essential part of the protein synthetic machinery. The result of this reaction is inhibition of protein synthesis and cell death.*

*2. Pseudomonas aeruginosa exotoxin A. This works in the same manner as diphtheria toxin, i.e., it catalyzes the ADP-ribosylation of EF-2. Human epithelial cell death occurs.*

*3. Pseudomonas aeruginosa exoenzyme S. This is an ADP-ribosyl transferase whose substrate is unknown. However EF-2 is not the substrate. It also causes human epithelial cell death.*

*4. Cholera toxin. Vibrio cholerae growing in the intestine secretes an exotoxin composed of 5 B subunits, an A subunit and an A2 subunit. On exposure to small bowel epithelial cells, each B subunit binds to a receptor on the gut epithelium. Following binding the A and A2 moieties migrate through the epithelial cell membrane. The A subunit is an ADP-ribosyl transferase that catalyzes the transfer of ADPR from NAD to a guanosine triphosphate (GTP)-binding protein that regulates adenylate cyclase activity. The ADP-ribosylation of GTP binding protein inhibits the GTP turnoff reaction and causes a sustained increase in adenylate cyclase activity which results in excess secretion of isotonic fluid into the intestine with resulting diarrhea.*

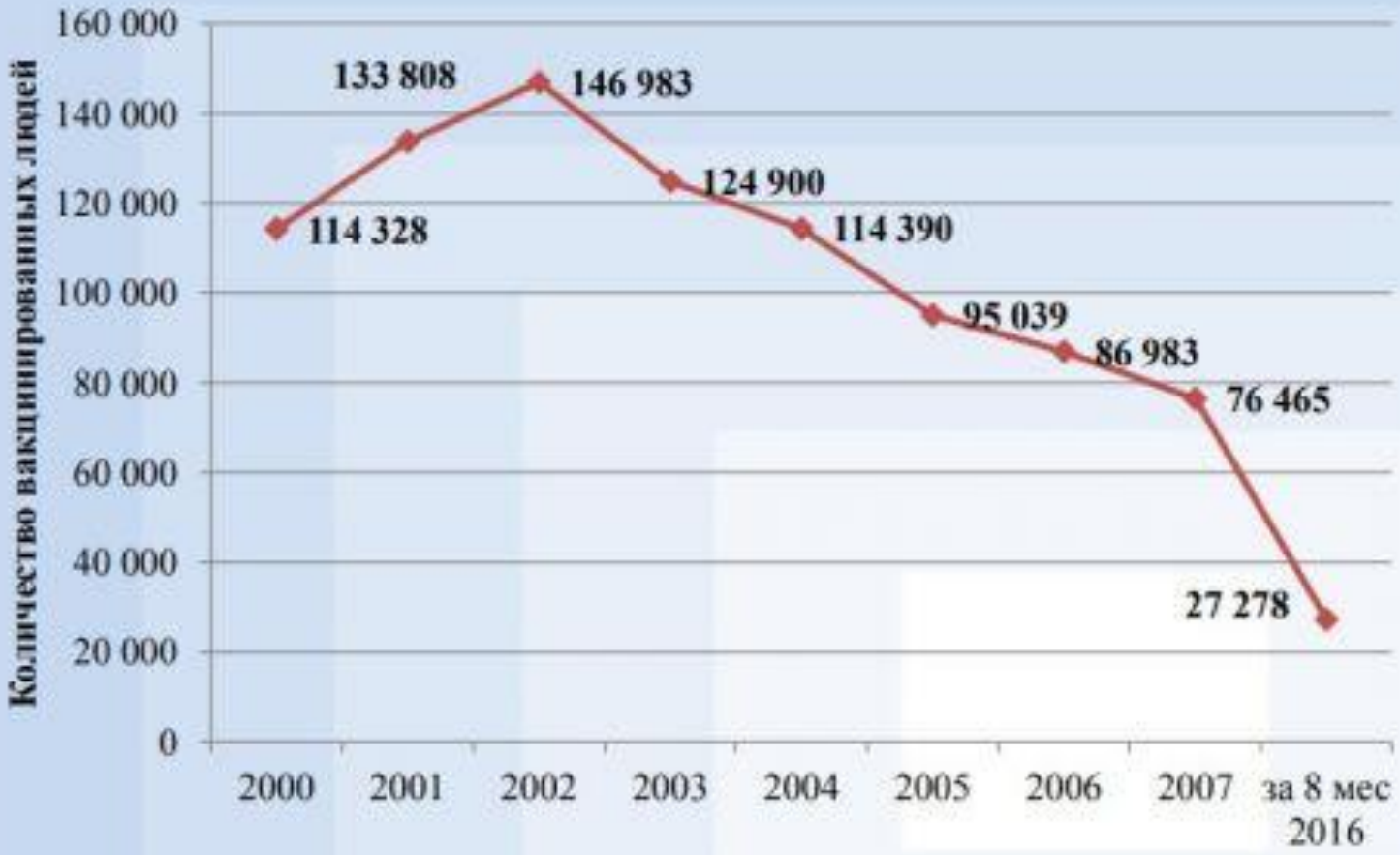
*5. Labile toxin (LT) of Escherichia coli. This toxin is identical to that of cholera toxin. The ability to produce it is mediated by a plasmid.*

*6. Bordetella pertussis toxin. During an episode of whooping cough, the B. pertussis cell produces an exotoxin composed of an A portion and 4 B portions. The A subunit is an ADP-ribosyl transferase which elevates cAMP but in a way different from cholera toxin. It ribosylates a 41,000 MW membrane protein which specifically binds guanine nucleotide (the GT protein).*

http://slideplayer.com/slide/6281773/

Практические аспекты исполь
Практические аспекты исполь
file:///F:/0-ПРЕЗЕНТАЦИИ%20И%20РОЛИКИ/0-М/3-Сан-м/Литература%20по%20ООИ/XIII_konf_2016/2%20нояб%202016/Кулич
Приложения Рис. Книги Забкрай Погода Рейтинг

# Вакцинация



Вакцинация людей
живая сухая (ФГБУ «
исследовательский
и реализация вакци
приостановления пр

Вакцинация живот
55-ВНИИВВиМ про
(ФКП «Орловская

**2015 г.**: план иммунизации выполнен на 30 %, ревакцинации – на 42 %; только в 8 субъ

Практические аспекты исполь
Практические аспекты исполь
file:///F:/0-ПРЕЗЕНТАЦИИ%20И%20РОЛИКИ/0-М/3-Сан-м/Литература%20по%20ООИ/XIII_konf_2016/2%20нояб%202016/Кулич
Приложения Рис. Книги Забайкрай Погода Рейтинг

✓ Разработка МИБП для лабораторной диагностики сибирской яз
зарегистрировано - 3 препарата, экспериментальные серии - 5

| Вид МИБП | Зарегистрированы | Экспериментальные серии |
|---|---|---|
| **Генодиагностика**<br>**ПЦР** (в реальном времени) | + | + |
| **Иммунодиагностика** | | |
| МФА (Ag) – споры<br>– вег. формы | +<br>+ | |
| МФА (Ат) | | + |
| ИХ (споры) | + | |
| Латекс-агглютинация (споры) | + | |
| РНГА (Ат) | + | |
| ИФА (Ig G) | | |

# Extracellularly-Acting Toxins…for reference

## Non-Membrane Damaging

1. Hyaluronidase - This is also called the spreading factor because it catalyzes the breakdown of hyaluronic acid, the substance that cements the human cells together. This allows the bacterial cells to spread through tissue causing a condition known as cellulitis.
2. Coagulase- This enzyme catalyzes the conversion of fibrinogen to fibrin with resultant clot formation.
3. Fibrinolysin - This catalyzes the conversion of plasminogen to the fibrinolytic enzyme plasmin. Thus it acts opposite of coagulase. In Staphylococcus aureus, the gene for fibrinolysin is on a bacteriophage and is expressed during lysogeny.
4. Lipase - Production of excessive amounts of lipase allow bacteria to penetrate fatty tissue with the consequent formation of abscesses.
5. IgA protease - Many bacteria which colonize the mucous membranes produce an IgA protease which degrades secretory IgA.
6. Collagenase- This enzyme catalyzes the degradation of collagen, a scleroprotein found in tendons, nails and hair.

## Membrane Damaging

1. Hemolysins - There are many different types of hemolysins but, in each case, the end result is lysis of the red blood cell with resultant anemia.
2. Leukocidins- Again, there are many different types of leukocidins, and some are specific for only one type of leukocyte. However, the end result in lysis of leukocytes with resultant leukopenia.
3. Phospholipase- This enzyme attacks any cell with phospholipid in its membrane. The result is widespread cell lysis. Lecithinase - (phospholipase C) is an enzyme which breaks down the lecithin in the human cell plasma membrane, resulting in cell lysis. It is especially active on red blood cells. It is also called a toxin.

http://slideplayer.com/slide/6281773/

- Какие плазмиды являются важными факторами вирулентности и регуляторными генами?
- pX01 и pX02

- Что содержит плазмида pX01?
  - AtxA (активатор токсина **сибирской язвы**)
  - AcpA (активатор капсулы сибирской язвы)
  - Ген отека и смертельного токсина

- Что содержит плазмида pX02?
- Ген для кодирования капсулы

- Какая форма Bacillis производит капсулу?
- Вегетативная форма

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillis-exam-2-2444211/packs/5246022

- Из чего состоит капсула Bacillis?
- D-глутамил полипептид

- Какой тип изолятов Bacillis используется для вакцин?
- Неинкапсулированные изоляты, потому что они авирулентны

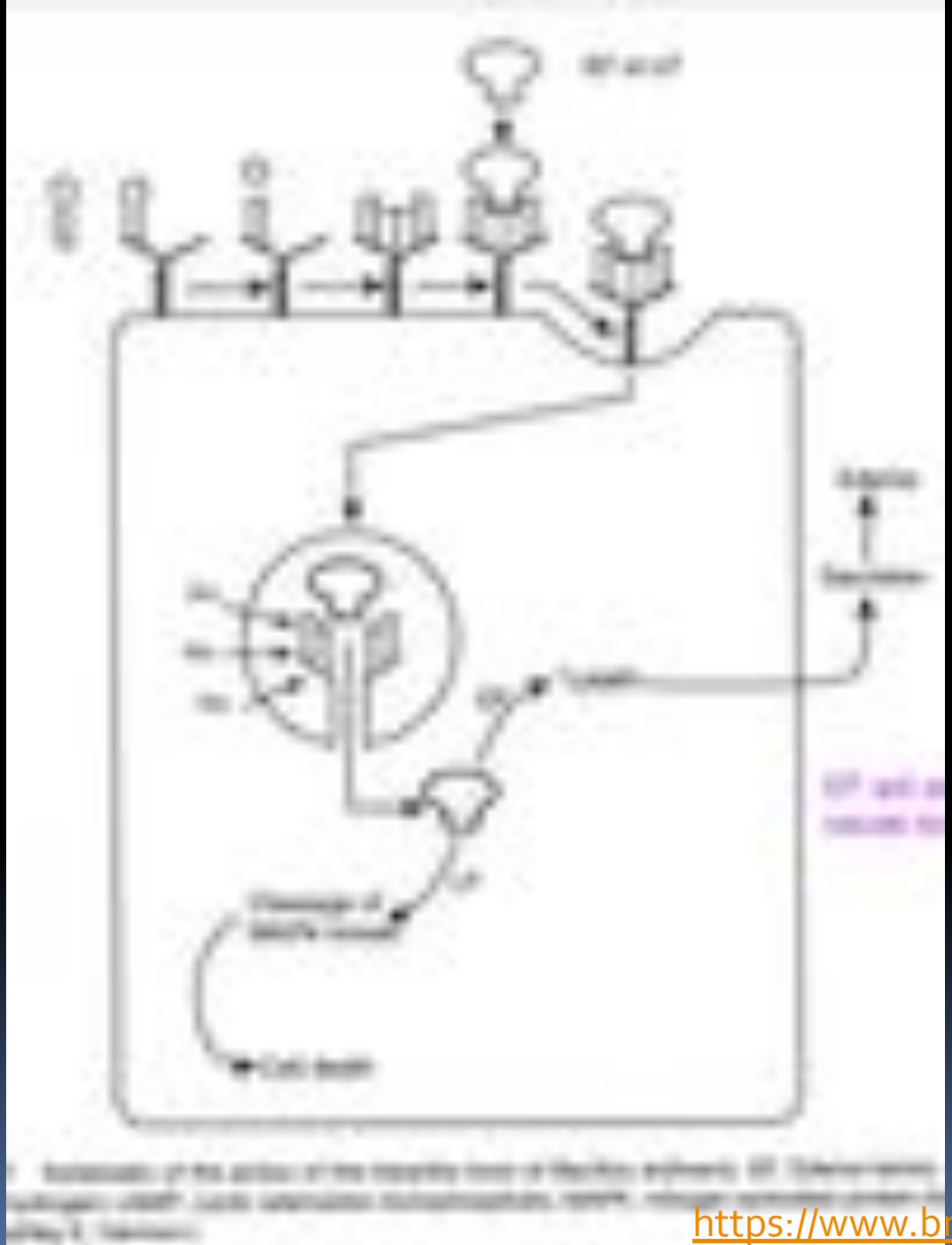
- Из чего состоит смертельный токсин?
  - Защитный антиген (отвечает за связывание клеток-мишеней)
  - а также
  - Летальный фактор (ответственный за токсичность)
  - В малых дозах цитокин вызывает «шторм», приводящий к полиорганной дисфункции
  - При более высоких концентрациях вызывает апоптоз макрофагов

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillis-exam-2-2444211/packs/5246032

- Из чего состоит токсин отека?
- Защитный антиген (отвечает за связывание с клетками-мишенями)
- а также
- Фактор отека (вызывает потерю электролита и жидкости в пораженных клетках)

- Каковы два эффекта фактора отека?
- EF убьет макрофаги или вызовет отек в ткани

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillus-exam-2-2444211/packs/5246023



https://www.brainscape.com/flashcards/bacilli

- Кальций в сочетании с _____, позволяет споре выживать десятилетиями в сухой среде.
- Дипиколиновая кислота

- Какой вид почти полностью устойчив к Bacillis anthracis?
- птицы

- Что является основным резервуаром для Bacillis anthracis?
- Почва и вода
- (травоядные животные наиболее восприимчивы)

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillis-exam-2-2444211/packs/5246023

- Как передается Bacillis и какова инфекционная единица?

Заражение происходит путем:

1. Проглатывание загрязненного корма или воды
2. Через раневую инфекцию и членистоногих

- Инфекционная единица - эндоспора
- Какие виды бактерий Bacillis anthracis наиболее восприимчивы и чем они вызваны?

- Жвачных! (крупный рогатый скот и овцы)
- СЕПСИС! (и кровотечение в отверстиях тела)

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillis-exam-2-2444211/packs/5246022

- True / False. Rigor mortis часто отсутствует при инфекции Bacillis?
- Правда

- Что вызывает Bacillis anthracis у лошадей?
  - Колики и диарея
  - Отек в основном в очаге инфекции
  - Сепсис

- Какая ткань обычно заражается Bacillis у свиней?
- Глоточная ткань

- Каковы три типа сибирской язвы у людей?
  - Кожная сибирская язва
  - Г.И. сибирской язвы
  - Легочная или ингаляционная сибирская язва

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillis-exam-2-2444211/packs/5246023

- True / False. Bacillis anthracis может загрязнить почву после того, как зараженное животное умерло.
- Правда

- True / False. Вам следует провести полевое вскрытие животных, подозреваемых в смерти от Bacillis anthracis?

ОЖНЫЙ! НИКАКИХ ПОЛЕЙ НЕКРОПСИИ !!!!!!!!!

- Какое пятно используется для идентификации Bacillis anthracis?
- Метиленовый синий Макфадиена

- Каково основное лечение Bacillis anthracis?
- Антимикробное лечение антисывороткой

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillis-exam-2-2444211/packs/5246022

- Какой тип Bacillis связан с абортом и бычьим маститом?
- Bacillis cereus

- Какой тип Bacillis связан с порчей пищи?
- B. licheniformis

- Бацилла является заболеванием, подлежащим регистрации.

- Бацилла - факультативный анаэроб

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillis-exam-2-2444211/packs/5246022

- Большие спорообразующие стержни, обнаруженные в почве, воздухе, пыли и воде
- бацилла

- Колонии этих бактерий имеют волнистые края ("голова медузы")
- бацилла сибирской язвы

- Каковы 3 компонента экзотоксина B. anthracis?
- Компонент I - фактор отека
- Компонент II - защитный антиген
- Компонент III - летальный фактор

https://www.brainscape.com/flashcards/kaltenboeck-lectures-exam-1-5395970/packs/8128055

- Какие две характеристики необходимо, чтобы B. anthracis был вирулентным?
- инкапсулированный
- токсигенный

- Повреждения кожи бактерий образуют злокачественные карбункулы
- Б. антрацит

- T / F B. anthracis является облигатным патогеном
- Правда

- Для B. anthracis:
- какие виды обычно поражаются
  - 1) острой сепсисной формой
  - 2) кожной формой
  - 1) лошади и жвачные животные
  - 2) собаки, кошки, свиньи

https://www.brainscape.com/flashcards/kaltenboeck-lectures-exam-1-5395970/packs/8128055

- Какие бактерии Bacillus spp.?
- Крупные грамм + палочки, формирующие эндоспоры
- Быстрорастущие, аэробные или факультативные анаэробы
- Повсеместно распространены в природе
- Большинство почвенных сапрофитов
- Каким патогеном является Bacillus Anthracis?
- Обязательный патоген млекопитающих

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillus-6934972/packs/11043139

- Каков источник инфекции для травоядных при инфекции Bacillus anthracis?
- Почва загрязнена спора

- Каковы два основных фактора вирулентности B. anthracis?
  - 1. Капсула
  - 2. Токсин сибирской язвы,

- оба кодируются плазмидами

- Как производится капсула B. anthracis?
- Только в естественных условиях

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillus-6934972/packs/11043139

Каковы некоторые характеристики капсулы B. anthracis?

- Полимеры D-глутаминовой кислоты,
- закодированные на плазмиде
- Антифагоцитарная
- окраска розовая

https://www.brainscape.com/flashcards/bacillus-6934972/packs/11043139

- Что является диагностическим признаком B. anthracis?
- Реакция Макфадиена при окрашивании полихромным метиленовым синим

- Каковы три фактора токсина сибирской язвы?
- 1. Фактор отека
- 2. Летальный фактор
- 3. Защитный фактор

- Вместе они вызывают повышенную проницаемость сосудов и некроз клеток.

- Каков патогенез B. antracis?
- Проглатывание / воздействие спор
- Эндоспоры прорастают
- Внутриклеточная выживаемость позволяет инициировать рост
- Капсула и фактор отека ингибируют фагоцитоз
- Вегетативные клетки быстро растут
- Полный токсин сибирской язвы вызывает гибель клеток и влияет на проницаемость сосудов

https://www.brainscape.com/flashcards/bacill
us-6934972/packs/11043139

- Каковы некоторые предрасполагающие факторы, которые увеличивают воздействие B. anthracis?
  - История
  - наводнения
  - Состояние почвы
  - Теплая температура
  - Условия засухи

- Кто наиболее подвержен B. anthracis?
- Наименее восприимчивый?
- КРС наиболее восприимчивый

https://www.brainscape.com/flashcards/bacill
us-6934972/packs/11043139

- Как будет найдено большинство крупного рогатого скота с B. anthracis?
- Найден мертвым с раздетой кровью и темной кровавой жидкостью, источающей форму полостей тела

- Что такое сепсис сибирской язвы?
- Смерть через 1-5 дней, с массивной селезенкой, обширными кровоизлияниями, кровавой мочой, кровью из толстой кишки

https://www.brainscape.com/flashcards/bacill
us-6934972/packs/11043139

- Что такое местная сибирская язва?
- Менее восприимчивые виды; тяжелый отек в месте входа, злокачественный карбункул в коже (болезнь Вулсорта у людей)

- К чему может привести воздействие биологического боевого агента?
- Множественные проявления

- Каковы 6 распространенных форм сибирской язвы?

1. При острой септицемии = у жвачных животных
2. Острый сепсис = у лошадей
3. Легочный = человек (сортировщики шерсти)
4. Глотка = свиньи, собаки
5. Кишечник = человек, свиньи, лошадь
6. Кожный = человек (злокачественный карбункул)

https://www.brainscape.com/flashcards/bacill
us-6934972/packs/11043139

- Каковы некоторые признаки смерти от острого / острого сепсиса сибирской язвы?
- Быстро смертельный, высокая температура, кровотечение из отверстий, шок, дыхательная недостаточность

- Каковы некоторые посмертные признаки острого / острого сепсиса сибирской язвы?
- Темная, раздетая кровь, неполная суровая смертность, спленомегалия

- Является ли Bacillus anthracis отчетным? Зачем?
- Да, споры сохраняются в течение десятилетий в земле

https://www.brainscape.com/flashcards/bacill
us-6934972/packs/11043139

- Что делать, если вы подозреваете сибирскую язву как дифференциальный DX:
- НЕ проводите аутопсию; позвонить штат / федеральные чиновники

- Как бы вы DX сибирской язвы?
- Метиленовый синий Макфадиена; Окрашивание в синий цвет организмов с помощью розовой капсулы

- ПЦР

- Аэробная культура крови

- Что такое BSL сибирской язвы?
- BSL-3

https://www.brainscape.com/flashcards/bacill
us-6934972/packs/11043139

- Перечислите 3 способа, которыми сибирская язва является зоонозом
- 1. Кожный = болезнь Woolsorter (злокачественный карбункул)
- 2. Аэрогенный = легочная сибирская язва (биотерроризм)
- 3. Оральный = кишечная и ротоглоточная сибирская язва

- Где следует проводить тестирование антимикробной чувствительности на сибирскую язву?
- Утвержденные референсные лаборатории

- Какие препараты будут использоваться для передачи сибирской язвы?
- Пенициллин, тетрациклин, доцициклин, ципрофлоксацин

- Как можно контролировать сибирскую язву?
- Вакцинируйте здоровых животных только в эндемичных районах и районах высокого риска.

https://www.brainscape.com/flashcards/bacill
us-6934972/packs/11043139

- С чем связан B. Cereus?
- Оппортунистические инфекции

- Какие симптомы наблюдаются у B. Cereus?
- Аборты + бычий мастит

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- What is the S layer NOT?
  - Not a virulence factor
  - Does not make slime
  - Ab's formed to S-layer NOT protective

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Какие четыре важных штамма Baccillus важны для нас?
  - Anthracis
  - Cereus
  - Subtilis
  - Licheniformis

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Когда образуются споры бацилл?
- Питательная депривация

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Bacillus Catalase / Oxidase результаты
  - Положительный
  - Отрицательный
- Как переносится вирулентность в бациллах?
  - Через плазмиды

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Какой тип почвы нравится **B. anthracis**?
- Щелочные почвы с высоким содержанием азота

- Какой материал необходим для производства спор?
- кальций

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Какие два типа плазмид обнаружены в B. anthracis?
- pX01 + px02

- За что отвечает pxO2?
- Капсула, ингибирующая фагоцитоз

- За что отвечает pxO1?
- Токсины

- Каковы два функциональных токсина сибирской язвы?
- Letx + LdTx

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Летальный фактор - протеазная активность

- Что такое EF?

Фактор отека - влияет на аденилатциклазу

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Как работает PA?
  - Прилипает к клетке-хозяину и обрезается в двух
  - каналах Связанной части, образующих канал в клетке-хозяине.
  - Токсин (PA, присоединенный к LF или EF), взятый в клетку
  - PA, создает поры в эндосоме
  - EF или LF, высвобождаемой в цитозоль.

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- По какому механизму работает LF?
- Связывается с МАРК, прерывающим сигнальный путь для клеточного деления, приводящего к апоптозу

- По какому механизму работает EF?
- За производство цАМФ, что приводит к накоплению жидкости

- Каков общий эффект токсинов сибирской язвы?
- Отек + некроз, вызывающий отек + потемнение тканей
- Сепсис -> шок + быстрая смерть

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Что видно после вскрытия инфекции B. anthracis?
  - Широко распространенное кровотечение с некротической смолистой кровью.
  - Черная, наполненная селезенкой
  - раздутая туша
  - НЕТ RIGOR MORTIS

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Где взять образцы, если вы подозреваете B. anthracis?
- Ухо + глаз

- Как выглядят колонии B. antracis?
- Негемолитический, серо-белый с грубой текстурой

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- B. anthracis?
- Пенициллин G + Окситетрациклин

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Какой гемолиз происходит с B. cereus?
- Бета

- Какой гемолиз происходит с B. anthracis?
- Nonhemolytic

https://www.brainscape.com/flashcards/lecture-13-bacillus-clostridium-4295317/packs/6300270

- Фактор отека  бацилл сиб. язвы
- Ингибирует функцию нейтрофилов

- сибирская язва
- -Спленомегалия. Зооноз. Высокая  смертность

https://www.brainscape.com/flashcards/bacte