

ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

А.П.Ястребов, И.Ю. Маклакова, Д.Ю. Гребнев, И.И. Скороходов

ХАРАКТЕРИСТИКА И АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ В МЕДИЦИНЕ

Уральская государственная медицинская академия

В начале XXI столетия бурно развивается нанотехнология (нанотехнологии) – одна из высокотехнологичных отраслей современной науки и техники, которая занимается исследованием атомов и молекул и созданием из них различного рода искусственных изделий.

По прогнозам, к 2008 г. мировой рынок нанотехнологий достигнет \$700 млрд., к 2015 г. — \$1 трлн. Наибольшая доля здесь принадлежит Соединенным Штатам, по итогам 2005 года это 27%. У Японии — более 24%, у стран Западной Европы — 25% с преобладающим вкладом Германии, Великобритании и Франции. Остальное распределено между Китаем, Россией, Южной Кореей, Канадой и Австралией. Закон «О Российской корпорации нанотехнологий» был принят Государственной думой 4 июля 2007 г. и одобрен Советом Федерации 6 июля 2007г. В соответствии с документом, корпорация создается в целях реализации государственной политики в научно-технической и инновационной сферах, содействия переходу российской экономики на инновационный путь развития, реализации проектов создания перспективных нанотехнологий и наноиндустрии [2, 5].

Достижения в области этой самой высокой технологии неизбежно ведут к революции в медицине, электронике, промышленности и в других сферах человеческой деятельности. Для понятия нанотехнология, пожалуй, не существует исчерпывающего определения, но по аналогии с существующими ныне микротехнологиями следует, что нанотехнологии – это технологии, оперирующие величинами порядка нанометра. Поэтому переход от "микро" к "нано" – это качественный переход от манипуляции веществом к манипуляции отдельными атомами. Согласно прогнозам многих исследователей, «именно развитие нанотехнологий определит облик XXI века, подобно тому, как открытие атомной энергии, изобретение лазера и транзистора определило облик XX столетия». Нанотехнология занимает одно из ведущих мест в ряду научных дисциплин, способствуя бурному развитию научно-технического прогресса и решению глобальных проблем современности [10, 12].

Современные приложения нанотехнологий в медицине можно разделить на несколько групп:

- Наноконструированные материалы, в том числе, поверхности с нанорельефом, мембраны с нанопористостями;
- Наночастицы,
- Микро- и нанокапсулы;
- Нанотехнологические сенсоры и анализаторы;

- Наноинструменты и наноманипуляторы;
- Микро- и наноустройства различной степени автономности [1, 6].

Нanomатериалы – это материалы, структурированные на уровне молекулярных размеров или близко к ним. В медицине материалы с наноструктурированной поверхностью могут использоваться для замены тех или иных тканей. Клетки организма опознают такие материалы как «свои» и прикрепляются к их поверхности. В настоящее время достигнуты успехи в изготовлении наноматериала, имитирующего естественную костную ткань. Представляет интерес и разработка материалов, которые обладают противоположным свойством: не позволяют клеткам прикрепляться к поверхности. Одним из возможных применений таких материалов могло бы стать изготовление биореакторов для выращивания стволовых клеток. Дело в том, что, прикрепившись к поверхности, стволовая клетка стремится дифференцироваться, образуя те или иные специализированные клетки. Использование материалов с наноразмерной структурой поверхности для управления процессами пролиферации и дифференциации стволовых клеток представляет собой огромное поле для исследований. Мембраны с нанопорами могут быть использованы в микрокапсулах для доставки лекарственных средств и для других целей. Так, они могут применяться для фильтрации жидкостей организма от вредных веществ и вирусов. Мембраны могут защищать нанодатчики и другие вживляемые устройства от альбумина и подобных обволакивающих веществ [3, 4].

Наиболее простыми и доступными в изготовлении оказались наночастицы и нанокапсулы.

Методы получения наночастиц развиты достаточно хорошо и известны более пятидесяти лет, поэтому по свойствам изолированных наночастиц (в основном, металлических) накоплен очень большой и довольно надежный экспериментальный материал, создана теоретическая база для понимания их строения и свойств.

«Нано» (греч. — миллиардная доля) в применении к описываемым объектам подразумевает, что их размеры находятся в пределах $1-1000$ нм (10^{-9} м), что соответствует уровням биологической организации от атомарного до субклеточного. По уже сложившейся традиции в биологической и медицинской литературе под наночастицами обычно подразумевают вполне конкретные (и, прежде всего, искусственно созданные) молекулярные конструкции. Их можно условно разделить на несколько классов [2, 3].

1. *Биологические и биогенные наночастицы.* Биологический мир буквально наполнен наночастицами – это ферменты, молекулы ДНК и РНК, рибосомы, клеточные везикулы, вирусы и пр. Отличительной особенностью таких объектов является их способность к агрегации и самоорганизации. Это свойство активно используется при создании искусственных конструкций, имитирующих реальные биологические структуры. Яркий пример представляют собой различные однокомпонентные и мультикомпонентные липосомы, которые способны при определенных условиях формироваться из раствора смеси липидов [7, 9]. В последние пять лет появилось более десятка лекарственных липосомальных препаратов, не меньшее количество находится на различных стадиях клинических испытаний. Это свидетельствует о том, что липосомальные исследования перешли на качественно другой уровень – уровень конструирования реальных препаратов. Часто на практике используют и уже существующие в природе биологические наночастицы. Например, различные вирусы активно применяют для генной модификации (трансфекции) клеток. К искусственным биогенным наночастицам, предназначенным для направленной доставки, помимо липосом обычно также относят липидные нанотрубки, липидные наночастицы и наноэмульсии, циклические пептиды, наночастицы на основе нуклеиновых кислот [4, 8].

2. *Полимерные наночастицы.* Полимерные материалы обладают рядом преимуществ, определяющих эффективность их применения в технологиях доставки, — биосовместимость, способность к биodeградации, функциональная совместимость. Типичными соединениями, которые представляют основу для создания полимерных наночастиц, являются полимолочная и полигликолевая кислоты, полиэтиленгликоль, поликапролактон и др., а также их различные сополимеры. Исследователи из Калифорнийского университета в Санта-Барбаре (University of California, Santa Barbara) обнаружили, что прикрепление к поверхности красных кровяных клеток полимерных наночастиц значительно увеличивает время жизни последних *in vivo*. Результаты исследования, опубликованные в журнале *Experimental Biology and Medicine*, могут найти применения в доставке лекарств. Полимерные наночастицы являются отличными переносчиками при доставке лекарств. Они могут защищать молекулы лекарств от разрушения до тех пор, пока не достигнут цели в организме, а затем высвободить их. Однако наночастицы имеют одно существенное ограничение: они быстро выводятся из кровяного русла, заходя в течение нескольких минут, что делает их неэффективными в доставке лекарств [10, 11].

Полиэтиленгликоль часто используют для повышения стабильности различных молекулярных переносчиков. Например, липосомы, покрытые полиэтиленгликолем («стелс-липосомы»), по сравнению с обычными, менее подвержены биodeградации, в результате чего обладают заметным пролонгированным действием [5].

3. *Дендримеры.* Дендримеры являются уникальным классом полимеров с сильно разветвленной структурой. При этом их размер и форма могут быть очень точно заданы при химическом синтезе [8, 10]. Типичными «мо-

номерами», используемыми в синтезе дендримеров, являются полиамидамин и аминокислота лизин. «Целевые» молекулы связываются с дендримерами либо путём образования комплексов с их поверхностью, либо встраиваясь глубоко между их отдельными цепями. Основное правило построения дендримеров говорит, что в процессе роста не должно быть соединений между растущими ветвями. Каждый дендример как правило, имеет размер в несколько нанометров. Внешний слой дендримеров может состоять из конкретных функциональных групп, которые могут действовать как инструменты манипуляции другими молекулами, таких как ДНК. Контролируемые размеры и свойства поверхности, а также стабильность дендримеров делают их весьма перспективными для использования в качестве переносчиков. Дендримеры могут выступать в качестве эффективных агентов для доставки исправленных ДНК в клетки во время генной терапии. Проще говоря, дендример – это маленькая молекула, способная нести на себе целый арсенал разнообразных веществ и освобождать их в зависимости от конкретных условий. На животных моделях показана эффективность их применения для трансдермальной доставки ряда препаратов [7].

4. *Углеродные наночастицы.* Фуллерены являются одними из самых «узнаваемых» наноструктур — практически ни один популярный текст про нанотехнологии не обходится без их изображений. За открытие этой новой формы существования углерода Р. Керл, Р. Сمولли и Г. Крото в 1996 г. были удостоены Нобелевской премии по химии. Эти структуры, образованные только атомами углерода, могут быть получены при помощи вольтовой дуги, лазерной абляции (выжиганием), химическим осаждением из газовой фазы, а также в процессе горения. Фуллерены обладают повышенным сродством к липидным структурам; при этом они способны образовывать стабильные комплексы с пептидами и ДНК-олигонуклеотидами [8, 9, 11]. Это определяет их применение в области создания эффективных систем доставки генетического материала [12].

Неорганические наночастицы. К этому классу обычно относят наноструктуры, полученные на основании оксида кремния, а также различных металлов (железо, золото, серебро, платина). Использование металлов позволяет создавать переносчики, обладающие рядом уникальных свойств. Так, их активность (и в частности, высвобождение терапевтического агента) может быть модулирована термическим воздействием (инфракрасное излучение), а также изменением магнитного поля [12]. В медицине такие магнитные наночастицы можно использовать в качестве переносчиков антиракового лекарства или атомов радионуклидов к нужной области организма, а также для увеличения контрастности изображений магнитного резонанса. Наночастицы с сильными магнитными моментами особенно ценны для биомедицины, так как чем они сильнее, тем меньшее их количество надо внедрять в человеческое тело. А это очень важный аспект для клинических испытаний. Изучаются наночастицы из железа-кобальта (ядро) и золота (оболочка). Величина их магнитного момента в три-четыре раза больше, чем у обычных наночастиц из

оксида железа. Кроме того, частицы с золотой оболочкой биосовместимы, легко связываются с большими молекулами: это свойство делает их особенно привлекательным для биомедики [6].

Несколько особняком стоят нанокристаллы. Такая форма очень полезна для увеличения биодоступности плохо растворимых лекарств [10, 13]. Биодоступность такого рода субстанций возрастает в несколько раз при переходе от обычных порошков к нанокристаллам (наносуспензиям). Очень перспективным представляется использование в виде нанокристаллов рентгеноконтрастных веществ. Например, при коронарографии изображение сосудов сердца держится не более десятков секунд. Затем, вследствие выхода вещества из сосудистого русла, картина быстро теряет контрастность. Введение же нанокристаллических рентгеноконтрастных веществ позволяет наблюдать сосудистую систему в течение нескольких десятков минут [8, 11].

Несомненный интерес в области медицины могут представлять частицы наноалмаза, получаемые при детонации сильных взрывчатых веществ. Например, использоваться как адсорбенты для выведения из организма (или удаления с его поверхности) нежелательных и токсичных соединений (продукты метаболизма, тяжелые металлы, радионуклиды, ксенобиотики), как носители препаратов, применяемых в лечебных целях (лекарства, ферменты, изотопы и т.д.). Работы в данном направлении стали возможны благодаря получению модифицированных наноалмазов — это открыло возможности разноплановых исследований (особенно длительных) по изучению воздействия наночастиц на сложноорганизованные биологические системы, включая организмы экспериментальных животных. Модифицированные наноалмазы позволили получать золи с точной концентрацией частиц, проводить их стерилизацию и применять в медико-биологических экспериментах [10].

Обилие работ в области разработок наночастиц, лишь указывает на необозримые границы, работы по клиническим испытаниям и внедрениям тех методик, которые на данный момент представляют ученые. На сегодняшний день, большинство статей на эту тему говорят о необычайной эффективности метода, потрясающие результаты экспериментов, головокружительные перспективы разработок. Однако на сегодняшний день данных массовой клинической эксплуатации попросту нет. Но недостатки частиц уже пробуют описывать. Авторы протестировали генотоксичность суспензий кремниевых и фуллереновых (C60) наночастиц, оценивая количество разрывов одно- и двухцепочечных молекул ДНК. Результаты продемонстрировали как дозо-зависимое, так и время-зависимое повышение уровня повреждений ДНК в клетках при воздействии обоих типов наночастиц. Известно, что повреждения ДНК в клетках ведут к появлению мутаций, которые нередко являются причиной развития злокачественных опухолей. Разные типы наночастиц могут обладать разным уровнем токсичности, однако на настоящий момент не существует данных, которые позволили бы выявить наиболее опасные материалы. Кроме того, необходимо

установить, проникают ли наночастицы внутрь клеток и вызывают повреждения ДНК в результате непосредственного взаимодействия, либо они запускают каскад реакций на уровне клеточной мембраны [11, 13]. Разработка адекватных подходов к прогнозу риска влияния наночастиц разной природы на здоровье человека неразрывно связана с изучением фундаментальных закономерностей проявления их биологических эффектов и невозможна при отсутствии сведений по этому вопросу. Исследование наиболее общих закономерностей проявления биологических и токсических эффектов наночастиц в зависимости от их формы, размера, исходного материала, площади поверхности, заряда и других физико-химических особенностей строения, а также дозы, пути введения, концентрации в области органа-мишени и продолжительности воздействия следует определить как наиболее важные актуальные фундаментальные вопросы токсикологии наночастиц, требующие безотлагательного изучения. Особенно важным аспектом изучения токсикологии наночастиц является оценка возможных отдаленных эффектов. Это, прежде всего, влияние на геном, иммунитет, внутриутробное и постнатальное развитие потомства. Сведения по этим вопросам в научных публикациях практически отсутствуют. Понимание механизмов токсичности наночастиц позволит разработать соответствующие методы предотвращения или нейтрализации вызываемых ими повреждений [4, 10].

Ученые из американской лаборатории Беркли (Berkeley Lab) определили, что в процессе диффузии твердых материалов образуются идеальные нанокapsулы. Они проводили опыты с нанокристаллами кобальта (шарики, насчитывающие лишь несколько тысяч атомов) и поместили их в серу. На первый взгляд, результат был ожидаемый — образовались шарики сульфида кобальта. Но вот рассмотрев их под электронным микроскопом внимательнее, ученые удивились — это были не шары, а полые сферы. Ученые попробовали повторить процесс с другими парами материалов: кобальт и кислород, железо и кислород, кадмий и сера. Всё повторялось в точности [5, 13].

Замечательным было и то, что в этом природном производственном процессе сферы получались почти одинаковыми — внутренние пустоты отличались по диаметру не более, чем на 13%. Наносферы и нанокapsулы можно использовать как особые «контейнеры» для транспортировки к клеткам тех активных веществ, чьи крупные молекулы не способны проникнуть в кожу. Внутри можно помещать лекарственные препараты для постепенного высвобождения в теле пациента [8, 11].

Использование нанотехнологических сенсоров и анализаторов позволяет многократно повысить возможности по обнаружению и анализу сверхмалых количеств различных веществ. Одним из вариантов такого рода устройства является «лаборатория на чипе» (lab in a chip). Это – пластинка, на поверхности которой упорядоченно размещены рецепторы к нужным веществам, например, антитела. Прикрепление молекулы вещества к рецептору выявляется электрическим путем или по флуоресценции. На одной пластинке могут быть размещены датчики для

многих тысяч веществ. Такое устройство, способное обнаруживать буквально отдельные молекулы может быть использовано при определении последовательности оснований ДНК или аминокислот (для целей идентификации, выявления генетических или онкологических заболеваний), обнаружения возбудителей инфекционных заболеваний, токсических веществ. Устройство размером в несколько миллиметров может быть помещено на поверхность кожи (для анализа веществ, выделяемых с потом) или внутри организма (в полость рта, желудочно-кишечный тракт, под кожу или в мышцу). При этом оно сможет сообщать о состоянии внутренней среды организма, сигнализировать о любых подозрительных изменениях. Интересную идею разрабатывают сразу несколько групп исследователей. Суть ее состоит в том, чтобы «пропустить» молекулу ДНК (или РНК) через нанопору в мембране. Размер поры должен быть таким, чтобы ДНК проходила в «распрямленном» виде, одно основание туннельного тока через пору позволило бы определить, какое основание проходит через нее сейчас. Основанный на таком принципе прибор позволил бы получить полную последовательность ДНК за один проход.

Сканирующие микроскопы представляют группу уникальных по своим возможностям приборов. Они позволяют достигать увеличения достаточного, чтобы рассмотреть отдельные молекулы и атомы. При этом возможно изучать объекты, не разрушая их и, даже, что особенно важно с точки зрения медико-биологических применений, в некоторых случаях изучать живые объекты. Сканирующие микроскопы некоторых типов позволяют также манипулировать отдельными молекулами и атомами. Уникальные возможности сканирующих микроскопов определяют перспективы их применения в медико-биологических исследованиях, в некоторых случаях для изучения живых объектов. Сканирующие микроскопы некоторых типов позволяют также манипулировать отдельными молекулами и атомами. Уникальные возможности сканирующих микроскопов определяют перспективы их применения в медико-биологических исследованиях. Это в первую очередь изучение молекулярной структуры клеточных мембран [10].

Наноманипуляторами можно назвать устройства, предназначенные для манипуляций с нанообъектами – наночастицами, молекулами и отдельными атомами. Примером могут служить сканирующие зондовые микроскопы, которые позволяют перемещать любые объекты вплоть до атомов. В настоящее время созданы прототипы нескольких вариантов «нанопинцета». В одном случае использовались две углеродные нанотрубки диаметром 50 нм, расположенные параллельно на сторонах стеклянного волокна диаметром около 2 мкм. При подаче на них напряжения нанотрубки могли расходиться и сходиться наподобие половинок пинцета. В другом случае использовались молекулы ДНК, меняющие свою геометрию при конформационном переходе, или разрыве связей между нуклеотидными основаниями на параллельных ветвях молекулы. Однако манипулятор для нанообъектов может и отличаться своим устройством от макрои инструментов. Так, была продемонстрирована возможность перемещать нанообъекты с помощью луча лазера. В недавней работе ученых Корнельского и Массачусетского университетов

им удалось «размотать» молекулу ДНК с нуклеосомы. При этом они тянули ее за конец с помощью такого «лазерного пинцета» [2, 7, 8].

В настоящее время все большее распространение получают миниатюрные устройства, которые могут быть помещены внутрь организма для диагностических, а возможно, и лечебных целей. Современное устройство, предназначенное для исследования желудочно-кишечного тракта, имеет размер несколько миллиметров, несет на борту миниатюрную видеокамеру и систему освещения. Полученные кадры передаются наружу. Устройства такого рода было бы неправильно относить к области наномедицины. Однако, открываются широкие перспективы их дальнейшей миниатюризации и интеграции с наносенсорами описанных выше типов, бортовыми системами управления и связи на основе молекулярной электроники и других нанотехнологий, источниками энергии, утилизирующими вещества, содержащиеся во внутренних средах организма. В дальнейшем такие устройства могут быть снабжены приспособлениями для автономной локомоции и даже манипуляторами того или иного рода. В этом случае они окажутся способными проникать в нужную точку организма, собирать там локальную диагностическую информацию, доставлять лекарственные средства и, в еще более отдаленной перспективе, осуществлять «нанохирургические операции» – разрушение атеросклеротических бляшек, уничтожение клеток с признаками злокачественного перерождения, восстановление поврежденных нервных волокон [10, 13, 14].

Несмотря на многообещающие результаты исследований, упомянутых в этом кратком обзоре, необходимо отметить, что большинство из них посвящено лишь экспериментам на лабораторных животных или даже модельных системах. Тем не менее, учитывая повышенный интерес к описанным технологиям со стороны фармацевтики и косметологии, достаточно скоро станет вполне возможно говорить о наномедицине не в отдаленной перспективе, а всерьез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфиров Ж.И., Копьев П.С., Сурис Р.А., Асеев А.Л., Гапонов С.В., Панов В.И., Полторацкий Э.А., Сибельдин Н.Н. Наноматериалы и нанотехнологии // Нано- и микросистемная техника. От исследований к разработке: Сб. статей / Под ред. д.т.н., проф. П.П. Мальцева. М., 2005. С. 19.
2. Андриевский Р.А. Наноструктурные материалы, 2005. 192 с.
3. Гусев А.И. Нанокристаллические материалы, 2000. 224 с.
4. Дурнев А.Д. Токсикология наночастиц. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2008. том 145, № 1.
5. Образцова И.И., Еременко А.Н. // ЖПХ, 2003. — Т. 76. — Вып. 3. — С. 443-44.
6. Пиотровский Л.Б., Кузнецов В.Б. Фуллерены: фотодинамические процессы и новые подходы к медицине. СПб: Роза мира, 2005. — 139 с.
7. Чугунов А.О. Доставка лекарств через кожу: обзор современных и будущих подходов. // Косметика и медицина 2 (2008), 72-79.

8. Hoet P.M., Bruske-Hohlfeld I., Salata O.V. Nanoparticles — known and unknown health risks // Journal of Nanobiotechnology, 2004. — 2:12.
9. Gill P.S., Espina B.M., Muggia F., et al. (1995) J. Clin. Oncol. 13, 996-1003.
10. Reis C.P., Neufeld R.I., Ribeiro A.J. et al. Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2006. —2. — 53—65.
11. Sahoo S.K., Parveen S., Panda J.J. The present and future of nanotechnology in human health care // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2007. - 3.-20-31.
12. Baroli B., Ennas M.G., Loffredo F., Isola M., Pinna R., López-Quintela M.A. (2007). Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin. J. Invest. Dermatol. 127, 1701–1712 (в интернете).
13. La wson L.B., Freytag L.C., Clements J.D. (2007). Use of nanocarriers for transdermal vaccine delivery. Clin. Pharmacol. Ther. 82, 641–643 (в интернете).
14. Lade mann J., Richter H., Teichmann A., Otberg N., Blume-Peytavi U., Luengo J., Weiss B., Schaefer U.F., Lehr C.M., Wepf R., Sterry W. (2007). Nanoparticles — an efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. Eur. J. Pharm. Biopharm. 66, 159–164 (в интернете).

Л Е К Ц И И

Е.Г. Михеева, С.А. Коротких

ЧТО ТАКОЕ ОФТАЛЬМОХЛАМИДИОЗ?

Уральская государственная медицинская академия

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает хламидийную инфекцию как одну из главных проблем здравоохранения. Внимание практических врачей хламидиоз привлекает с 70-х годов XX века. По данным ВОЗ, 15-20% населения Земли страдает хламидиозом. Однако это только регистрируемая заболеваемость. Хламидийный конъюнктивит составляет от 10 до 14% от всех больных с воспалением слизистой оболочки глаз [2,4].

Хламидиоз проявляется в двух формах: урогенитальный и глазной. В развитых странах отмечается стойкая тенденция к росту как урогенитальной, так и глазной хламидийной инфекции, значительноному омоложению поражённого контингента. Более чем в половине случаев урогенитального хламидиоза поражается и слизистая глаз, то есть возникает хламидийный конъюнктивит [1].

Хламидийные конъюнктивиты (ХК) были известны ещё в глубокой древности, но под названием трахома, а позднее ещё и паратрахома (конъюнктивит с включениями). Возбудитель тогда не был известен.

Само слово «трахома» означает «неровный, шероховатый». В древнеегипетских папирусах (XV век до н.э.) имеются описания трахомы. От неё страдали жители Китая, Греции и Рима, включая таких известных личностей, как Цицерон и Гораций [7].

С Ближнего Востока в Европу трахома завезена крестоносцами, а затем войсками Наполеона в 1798 году. В развивающихся странах мира до сих пор страдают трахомой около 500 миллионов человек. На территории бывшего Советского Союза трахома ликвидирована как массовое заболевание в 1969 году (Приказ МЗ СССР №66).

В отличие от паратрахома трахома представляет собой хронический инфекционный конъюнктивит с поражением роговицы (паннус, ксероз, бельмо) и образованием рубцовых изменений в конъюнктиве (симблефарон, заворот век, трихиаз).

Глазные проявления хламидиоза протекают в виде трахомы и паратрахомы. Возбудитель этого заболевания впервые выявлен в 1959 году из урогенитального тракта B.R. Jones et al [7]. Трахома вызывается штаммами хламидий A, B, Ba и C, а паратрахома с одновременным поражением урогенитального тракта — штаммами D, E, F, G, H, K и S.

Хламидии — внутриклеточные микроорганизмы, промежуточные между бактериями и вирусами. Это грамотрицательные кокки, проходящие через бактериальные фильтры и невидимые в обычный микроскоп, а также не культивируемые на искусственных питательных средах.

Хламидии имеют характерный цикл развития, протекающий в течение 2-3 суток в цитоплазме клеток эпителия и имеющий две стадии:

1. стадия элементарного тельца (ЭТ), приспособленного к внеклеточному существованию, обеспечивающая передачу инфекции;

2. стадия ретикулярного тельца (РТ), которое и представляет собой "включения" (рисунок 1).

Через 48-72 часа происходит разрыв клетки хозяина, ЭТ выходят и инфицируют новые клетки. Хламидии размножаются, как правило, в клетках цилиндрического эпителия, поэтому возникают конъюнктивиты, уретриты и эндоцервициты.

При неблагоприятных условиях хламидии могут изменять свои биологические свойства, что сопровож-