

Занятие 13

Культивирование вирусов, риккетсий и хламидий.

Методы индикации и идентификации вирусов.

**Бактериофаги, получение, титрование,
применение.**

prof. A.Qurbanov

Обсуждаемые вопросы:

- 1. Вирусы, риккетсии и хламидии – как облигатные внутриклеточные паразиты.
- 2. Размножение вирусов. Особенности репродукции РНК и ДНК содержащих вирусов.
- 3. Размножение риккетсий и хламидий.
- 4. Культивирование вирусов, риккетсий и хламидий: чувствительные животные, куриные эмбрионы, культуры клеток (однослойные, суспензионные, органные).
- 5. Техника приготовления однослойных культур клеток и их типы (первичные, перевиваемые, полуперевиваемые).
- 6. Методы заражения лабораторных животных с целью культивирования облигатных внутриклеточных паразитов (внутрибрюшинно, внутривенно, внутримышечно, интраназально, интрацеребрально и пр.)
- 7. Методы заражения куриных эмбрионов для культивирования облигатных внутриклеточных паразитов (в желточный мешок, амниотическую и аллантоисную полости, хорионлантоисную оболочку).
- 8. Заражение тканевых культур с целью культивирования облигатных внутриклеточных паразитов.
- 9. Выявление облигатных внутриклеточных паразитов в зараженных тест-системах или в патологическом материале: индикация (ЦПД-цитопатическое действие, гемагглютинация, гемадсорбция, внутриклеточные включения, цветная проба, бляшкообразование и пр.) и идентификация (РТГА, РСК и пр.)
- 10. Бактериофаги, строение, типы и свойства, роль в молекулярной генетике.
- 11. Типы взаимодействия бактериофагов с бактериальной клеткой: вирулентные и умеренные бактериофаги.
- 12. Лизогенные бактерии и их обнаружение.
- 13. Методы выделения бактериофагов из различных объектов и их титрование (методы Аппельмана и Грация)
- 14. Применение бактериофагов:
 - фагодиагностика: реакция нарастания титра фага, выявление фагов в патологическом материале,
 - фаготипирование
 - фаготерапия
 - фагопрофилактика

Цель занятия:

- ознакомить студентов с размножением облигатных внутриклеточных паразитов – вирусов, риккетсий и хламидий, с выбором, приготовлением и методами заражения культур тканей, куриных эмбрионов и чувствительных лабораторных животных, методами их индикации и идентификации на зараженных тест-системах. Ознакомить студентов с фагами, их строением, видами и свойствами, их ролью в молекулярной генетике, получением, титровании применении фагов (фаготерапии и фагопрофилактике).

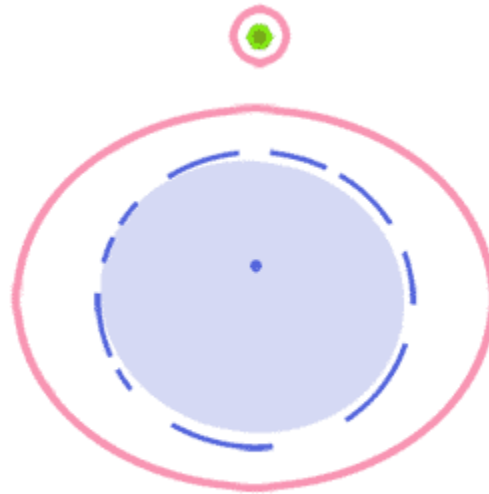
Вирусы, риккетсии и хламидии – как облигатные внутриклеточные паразиты

- Вирусы, риккетсии и хламидии являющиеся облигатными внутриклеточными паразитами размножаются только внутри клетки хозяина и не культивируются на искусственных питательных средах
- **Размножение риккетсий** происходит путем бинарного деления внутри клетки хозяина (в ядре и цитоплазме)
- **Размножение хламидий** происходит внутри клетки хозяина и характеризуется уникальным циклом развития
- **Размножение вирусов** внутри клетки хозяина происходит путем репродукции.

Репродукция вирусов

- При проникновении вируса в организм, он размножается не во всех клетках, а только внутри чувствительных к каждому типу вируса клеток.
- Взаимодействие вирусов с чувствительными клетками происходит в несколько этапов

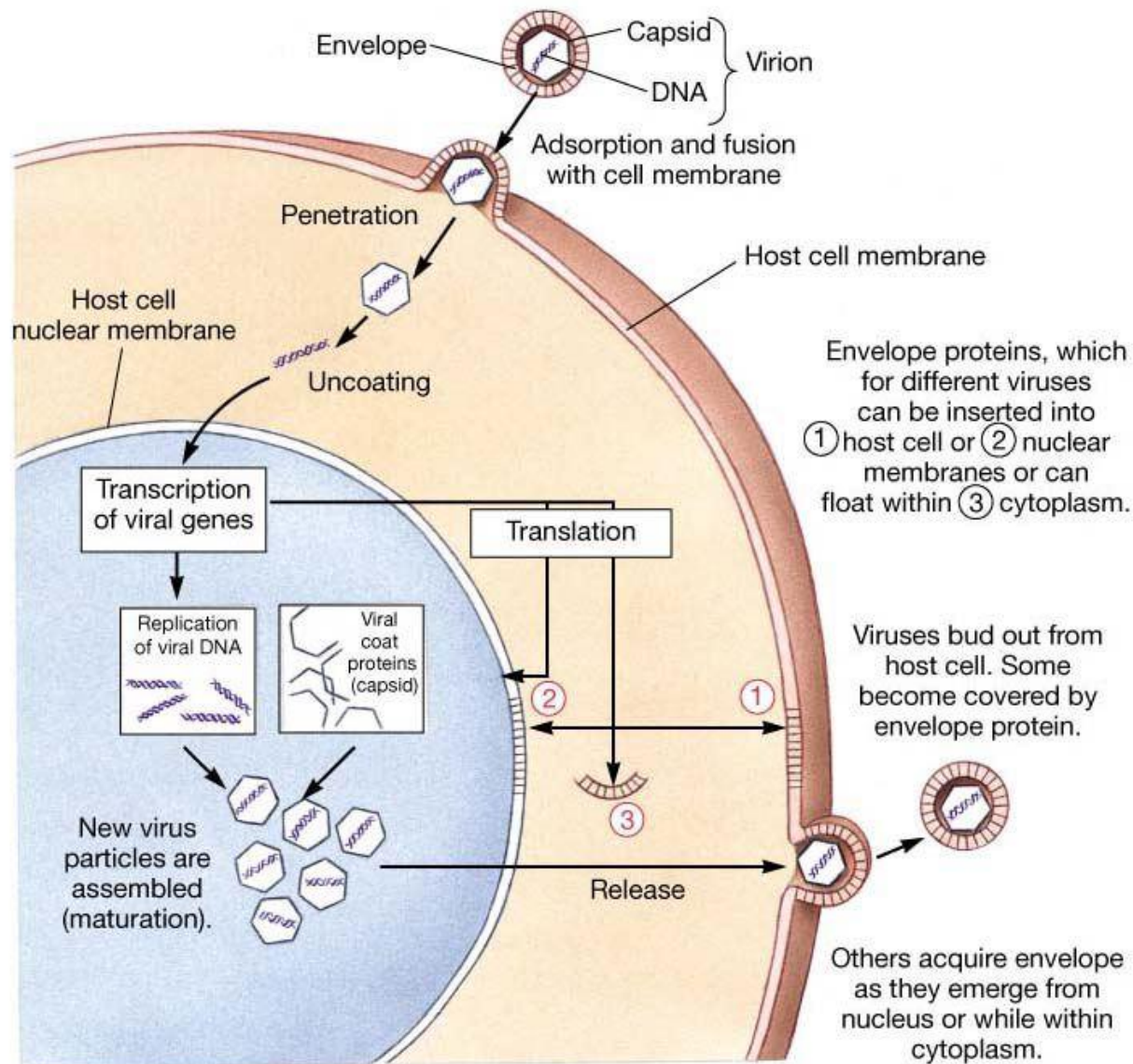
Репродукция вирусов



Этапы репродукции

- **Адсорбция вириона**
- **Проникновение вириона внутрь клетки хозяина**
(эндоцитоз-виропексис, слияние мембраны клетки с оболочкой вириона)
- **«Раздевание», депротеинизация вириона**
- **Репликация вирусных нуклеиновых кислот и синтез вирусных белков**
- **Формирование вириона**
- **Выход вириона из клетки** (лизис клетки хозяина, «почкование»)

Репродукция вирусов



Особенности репродукции ДНК- и РНК-содержащих вирусов

- **ДНК-содержащие:**

вирусная ДНК → иРНК → синтез вирусных белков

- **Плюс-нитевые РНК-содержащие вирусы:**

вирусная РНК → синтез вирусных белков

- **Минус-нитевые РНК-содержащие вирусы :**

вирусная РНК → иРНК → синтез вирусных белков

- **Ретровирусы:**

вирусная РНК → комплементарная ДНК → иРНК →
синтез вирусных белков

Типы взаимодействия вирусов с клеткой хозяина

- **Продуктивная инфекция**- репродукция
- **Абортивная инфекция**— частичная репродукция
- **Интегративная инфекция**— интеграция (виrogenия)

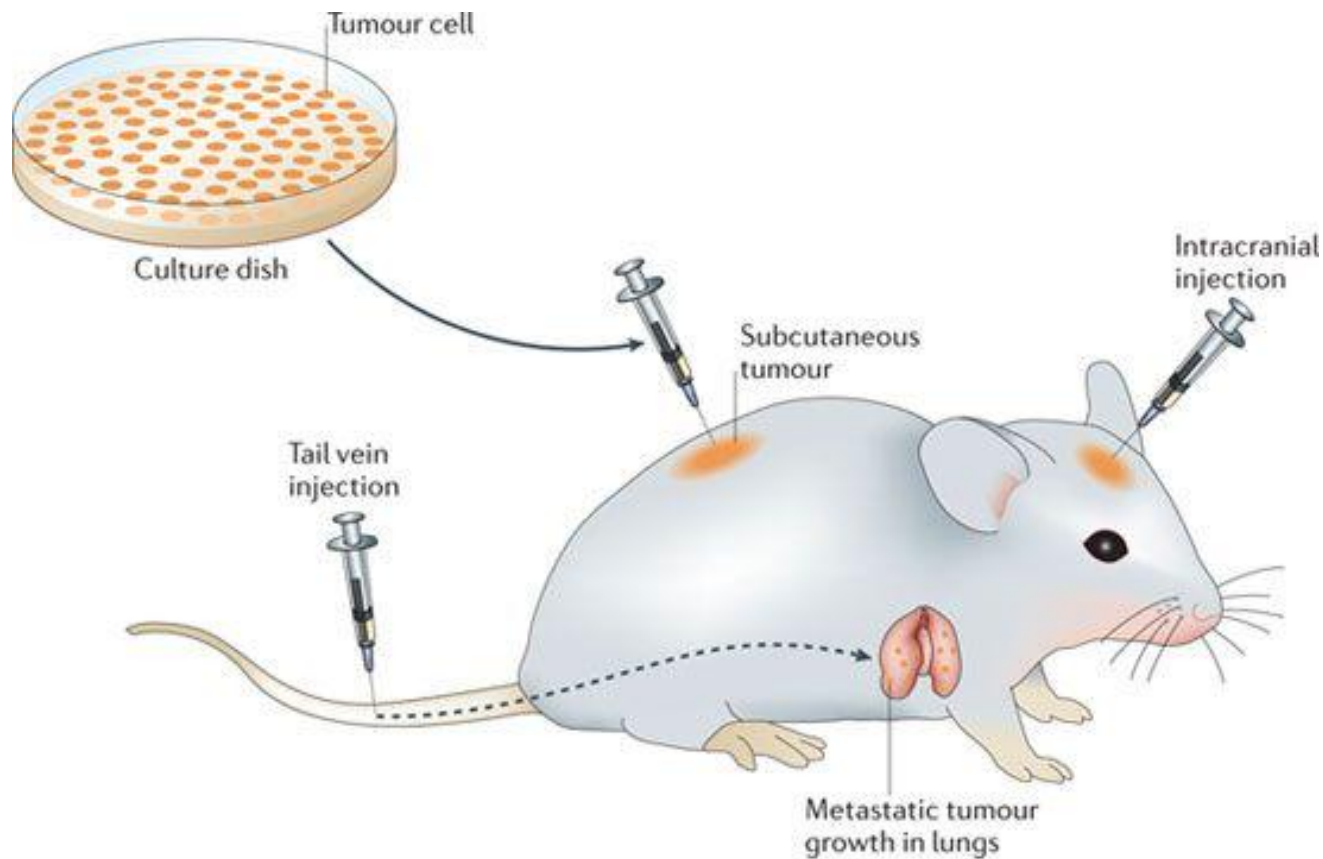
Основные принципы культивирования вирусов

- **В организме лабораторных животных**
- **В куриных эмбрионах**
- **В клеточных (тканевых) культурах**

культивирование вирусов в организме лабораторных животных

- При вирусологических исследованиях с этой целью используют новорожденные **лабораторные животные** (белые мыши, крысы, кролики, обезьяны и др.)
- При заражении лабораторных животных различными способами (подкожно, внутримышечно, внутривенно, интраназально, внутрибрюшинно и т.д.) необходимо учитывать тропизм вирусов.
- Использование лабораторных животных в настоящее время весьма ограничено из-за видовой невосприимчивости животных к вирусам человека, контаминации животных посторонними микробами, а также по экономическим и этическим соображениям

культивирование вирусов в организме лабораторных животных



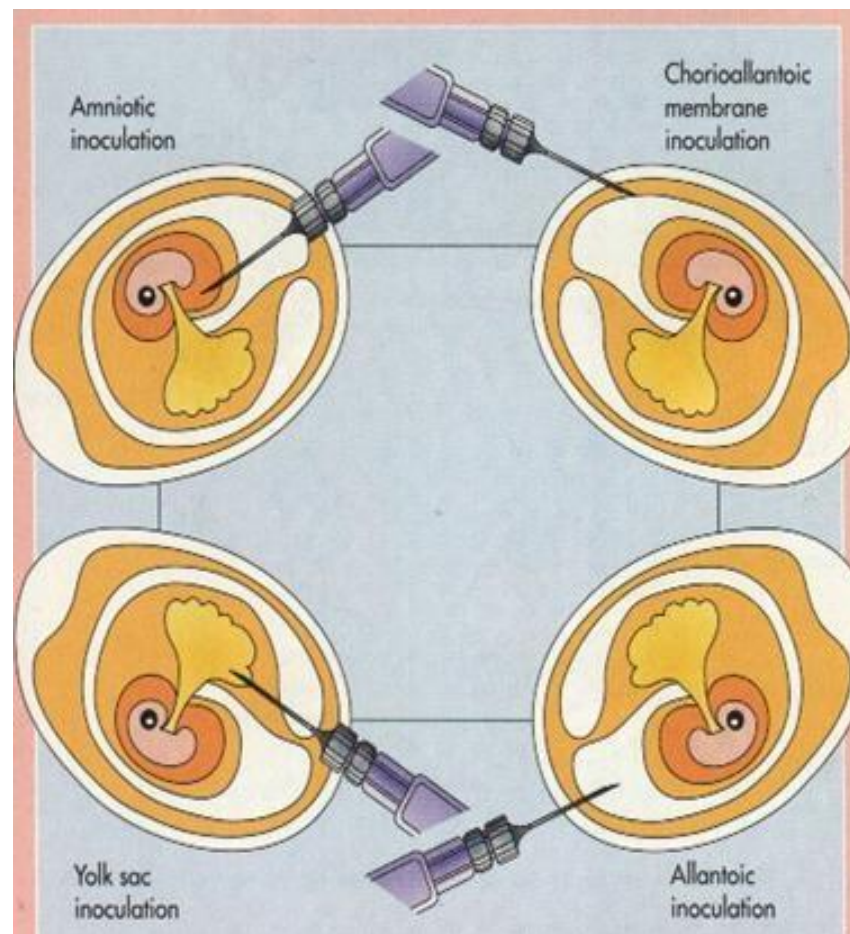
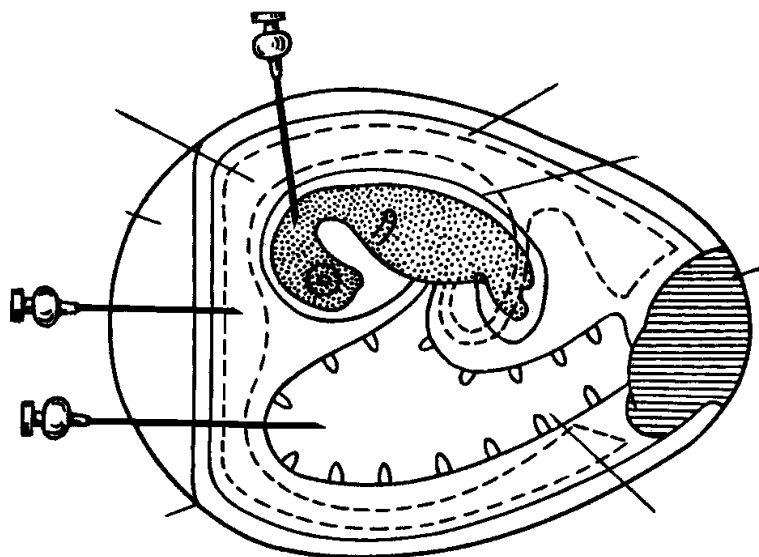
Культивирование вирусов в куриных эмбрионах

- *Куриные эмбрионы* являются благоприятной моделью для культивирования вирусов из-за возможности накопления в них большого количества вирусов, стерильности и доступной техники работы с ними и др.
- Обычно используют 6-12 дневные развивающиеся куриные эмбрионы (РКЭ)
- Однако возможна контаминация куриных эмбрионов латентной вирусной или бактериальной инфекцией.

Заражение куриных эмбрионов

- Выбирают выдержанные в холодильнике не более 10 дней оплодотворенные яйца с не пигментированной и чистой скорлупой (мыть нельзя). Определяют жизнеспособность зародыша овоскопированием; живой эмбрион подвижен, видна пульсация сердца.
- Куриные эмбрионы заражают в асептических условиях. Перед заражением скорлупу эмбрионов обрабатывают 70% этиловым спиртом, протирают йодом, а иногда еще и фламбируют.
- Выбор метода заражения определяется тропизмом вируса. Наиболее часто используют заражение в аллантоисную полость и на хорионаллантоисную оболочку, реже – в амниотическую полость и в желточный мешочек.

Заражение куриных эмбрионов



Заражение куриных эмбрионов

- В скорлупе выше границы (заранее очерченной карандашом) воздушной камеры делают отверстие диаметром около 1 мм. Инъецируют инфицирующую жидкость в объеме 0,1-0,2 мл, введением иглы на глубину не более 2-3.
- После инъекции вирусосодержащего материала иглу извлекают, а отверстие в скорлупе закрывают каплей расплавленного парафина
- Вскрывают зараженный эмбрион через 48-72 ч инкубации, в период максимального накопления вирусов.

Вскрытие зараженных эмбрионов

- Перед вскрытием скорлупу обрабатывают йодированным спиртом. Скорлупу срезают выше обозначенных границ над воздушной камерой стерильными инструментами. При этом яйцо держат под некоторым углом, чтобы скорлупа не упала внутрь.
- После удаления скорлупы, осматривают ХАО приподнимая ее пинцетом, с целью установления в ней патологоанатомических изменений (геморрагии, белесые пятна). Часть ХАО, на которую был нанесен вируссодержащий материал, имеет обычно наиболее выраженные изменения.

Методы индикации вирусов в зараженном курином эмбрионе

Показателем заражения эмбриона вирусом может служить:

- Гибель эмбриона
- Появление на хорионаллантоисной оболочке (ХАО) некротических участков, узелков (оспин).
- Реакция гемагглютинации с амниотической и аллантоисной жидкостью

Исследование зараженной ХАО

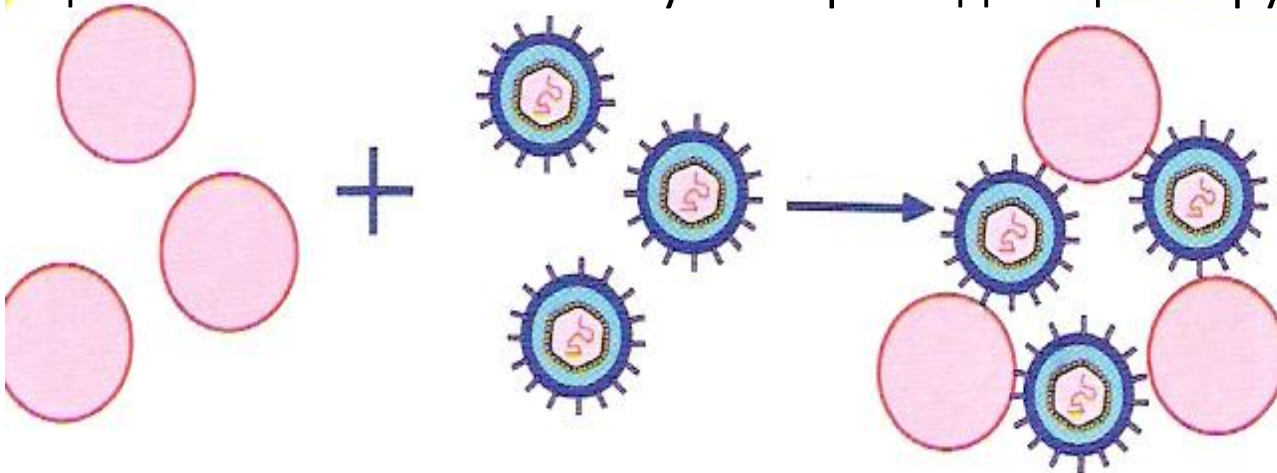
- Для более тщательного осмотра ХАО приподнимают пинцетом и срезают ножницами.
- Для осмотра и взятия всей ХАО удаляют зародыш, желточный мешок и белок, а хорионаллантоисную оболочку отслаивают от внутренней поверхности скорлупы, извлекают и переносят в стерильную чашку Петри с физиологическим раствором. Оболочку отполаскивают, а затем двумя пинцетами расправляют так, чтобы она лежала в один слой и могла быть осмотрена по всей поверхности.
- Для того чтобы патологоанатомические изменения оболочки были видны более отчетливо, под чашку Петри подкладывают лист черной бумаги.

Получение амниотической и аллантоисной жидкости

- Аллантоисную жидкость отсасывают пипеткой, которой прокалывают подскорлупную оболочку и ХАО. Ставят бактериологический контроль вируссодержащего материала посевом на МПБ, или сахарный бульон. Обнаружение вируса в материале проводят с помощью реакции гемагглютинации (РГА) и сохраняют в замороженном состоянии при -4°C
- Взятие амниотической жидкости проводят после удаления аллантоисной жидкости. Для этого пипетку вводят в амнион между головой и телом зародыша и отсасывают пастеровской пипеткой.

Реакции гемагглютинации с амниотической и алантоисной жидкостью

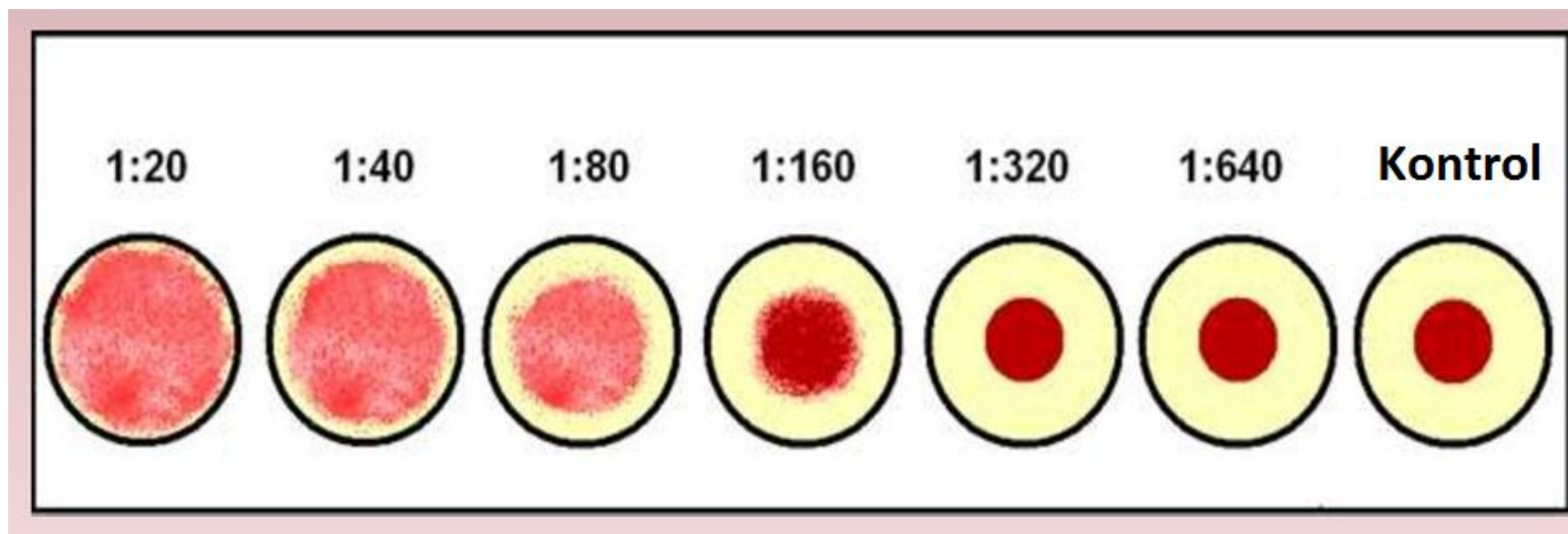
- Обнаружение вируса в аллантоисной и амниотической жидкостях зараженного эмбриона проводят постановкой **реакции гемагглютинации**.
- Реакция основывается на способности антигенов некоторых вирусов (гемагглютининов) агглютинировать (склеивать) эритроциты животных и используется при индикации вирусов



Техника реакции гемагглютинации

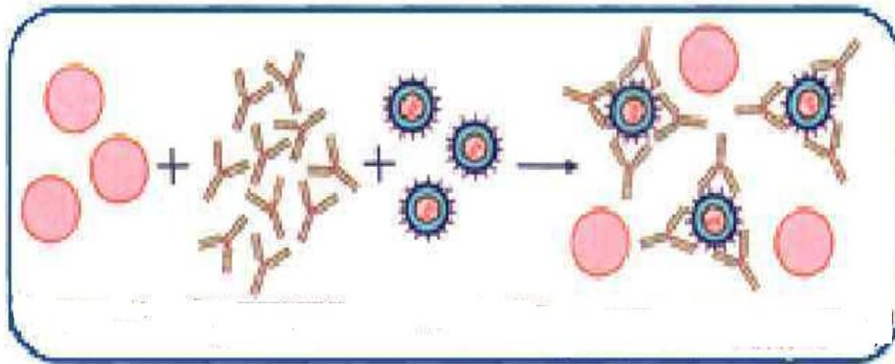
- После вскрытия амниотическую и аллантоисную жидкость разливают в пробирки или лунки плексигласовой пластины в объеме 0,5 мл (для контроля берут 0,5 мл такой же жидкости незараженного эмбриона).
- Затем добавляют по 0,2 мл 1% суспензии отмытых куриных эритроцитов и выдерживают при комнатной температуре.
- Результаты реакции учитывают через 40 мин после оседания эритроцитов; (++++) выраженная гемагглютинация — тонкая пленка из склеившихся эритроцитов на дне пробирки;
- (+++) — наличие просветов в пленке;
- (++) — наличие пленки из склеившихся эритроцитов с фестончатыми краями;
- (+) - хлопьевидный осадок эритроцитов, окруженный зоной комочков агглютинированных эритроцитов;
- - резко очерченный осадок эритроцитов неотличимый от контроля
- Наличие гемагглютинации в опытных пробирках при ее отсутствии в контрольных указывает на содержание вируса в исследуемой жидкости

Техника реакции гемагглютинации

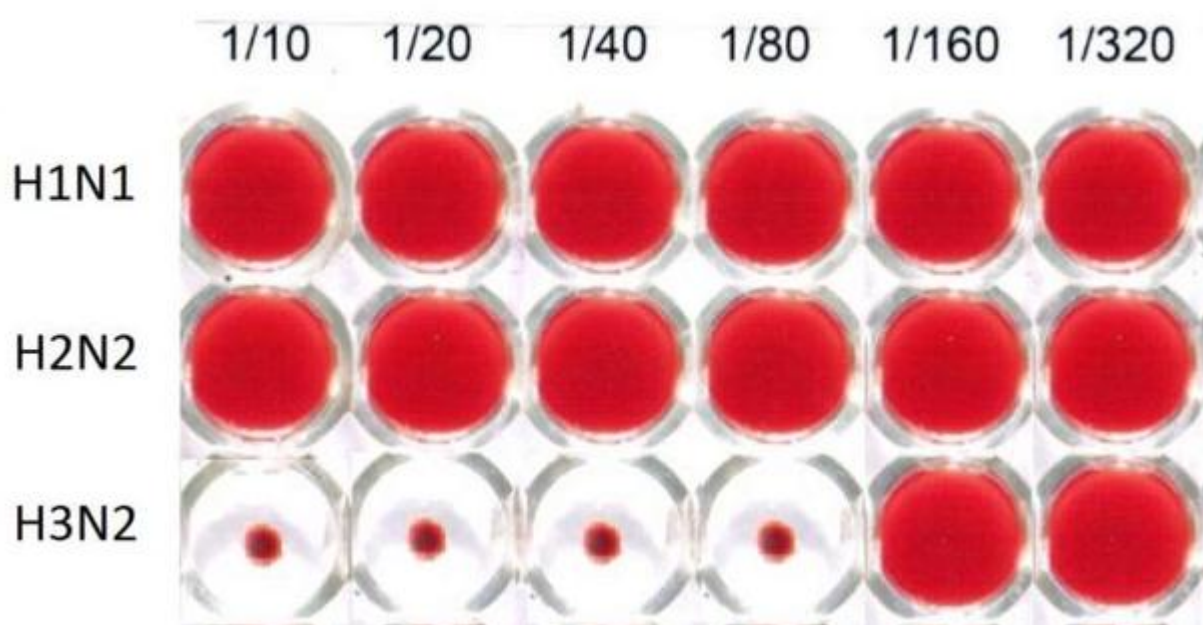


Реакция торможения гемагглютинации

- Используется при идентификации некоторых вирусов (гриппа, кори, клещевого энцефалита и др.)
- Для определения вида вируса в исследуемом материале к нему добавляют сыворотку содержащую антитела к определенному виду вируса
- При наличии вируса в исследуемом материале, комплементарные к нему антитела инактивируют вирус и гемагглютинация эритроцитов не происходит



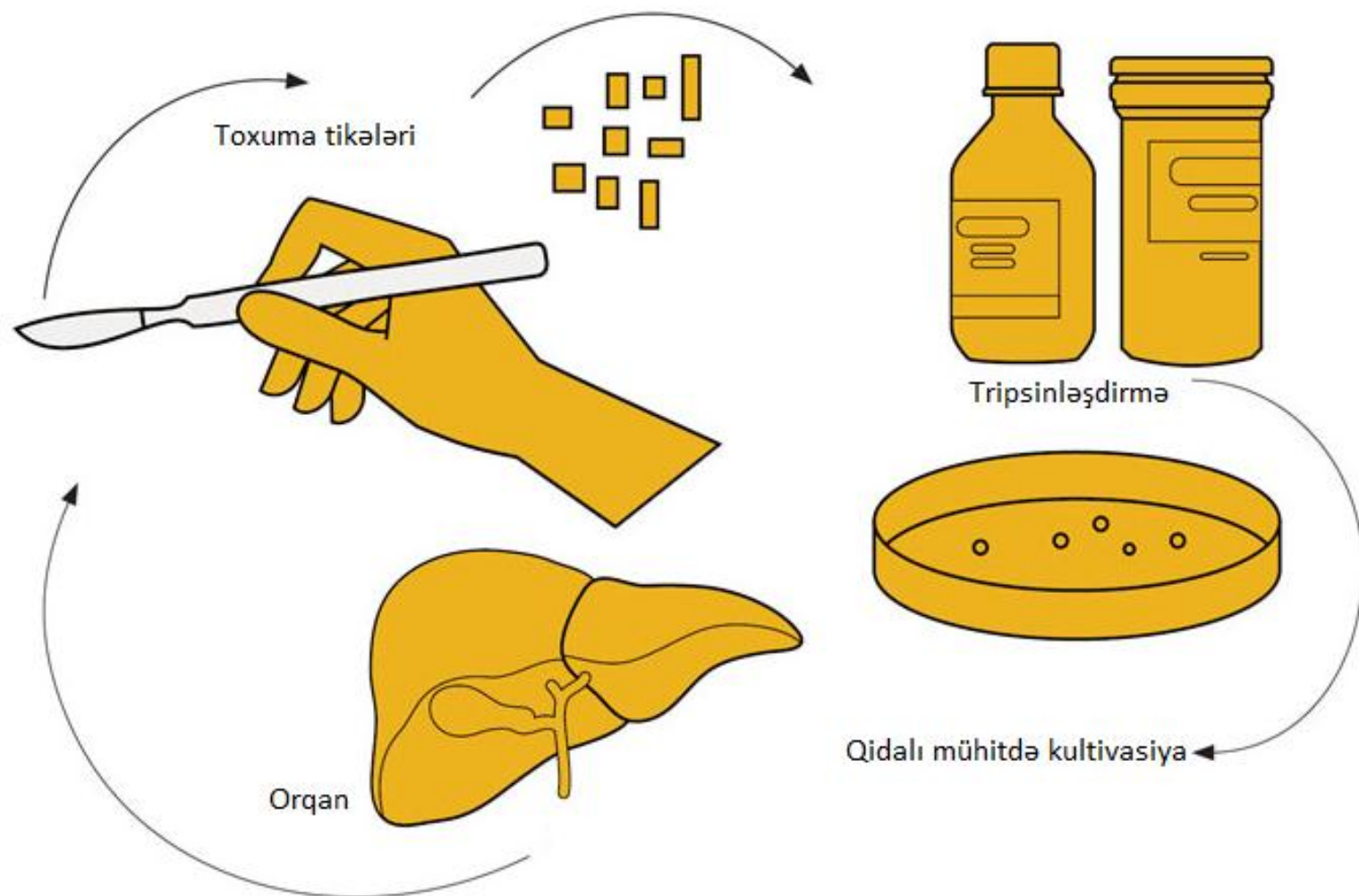
Техника реакции торможения гемагглютинации



Культивирование вирусов в культуре клеток (тканей)

- Клеточная (тканевая) культура состоит из отдельных клеток органа или ткани, которые способны воспроизводить свои жизненно важные функции в питательных средах.
- Клетки, полученные из различных органов и тканей человека, животных, птиц и др. биологических объектов, размножают вне организма на искусственных питательных средах.

Получение клеточных культур



Культивация вирусов в культуре клеток (тканей)

- **Клеточные (тканевые) культуры:**

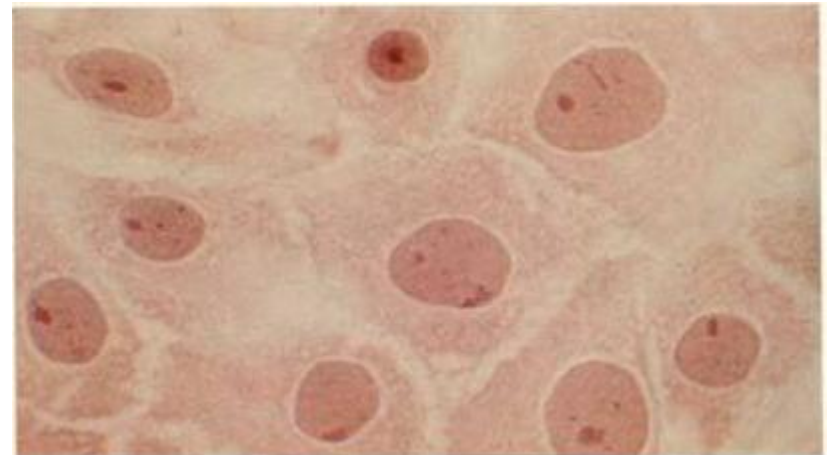
1. однослойные
2. суспензионные
3. органные

- **Однослойные культуры клеток**

1. Первичные культуры клеток
2. Перевиваемые (стабильные) культуры клеток
3. Полуперевиваемые культуры клеток

Первичные культуры клеток

- Первичные культуры клеток получают путем обработки кусочков тканей животных или человека протеолитическими ферментами.
- Образующиеся путём дезинтеграции клетки оседают, прикрепляются и распластываются на поверхности стекла или пластика.
- После того, как первичная культура достигнет состояния монослоя, она может быть пересеяна или субкультивирована во второй культуральный сосуд трипсином или раствором Версена. Первичные культуры клеток способны размножиться ограниченное количество раз, и поэтому выдерживают не более 5-10 пассажей

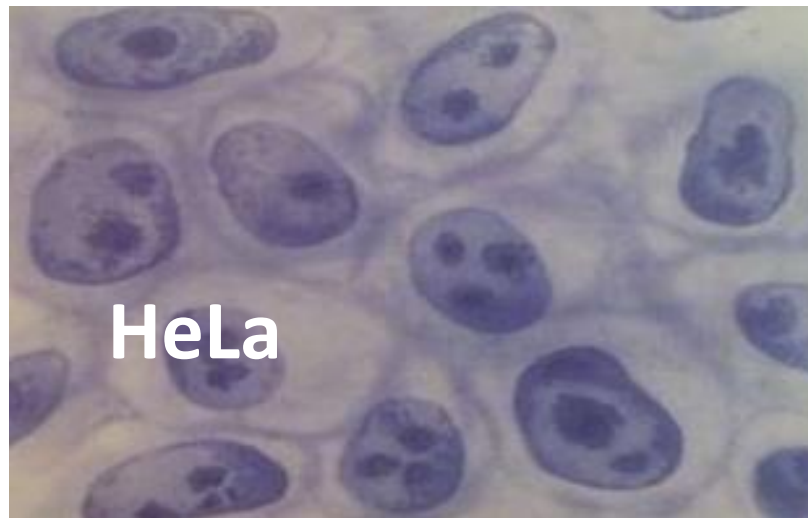


Первичные культуры клеток

- Первичные культуры клеток получают из эмбриональной ткани человека или животных, так как именно эмбриональные клетки обладают высокой потенцией роста и размножения.
- Часто культуры клеток содержат смесь нескольких типов тканей, н-р, кожной, костной мышечной.
- По такому принципу изготавливают культуры фибробластов эмбриона человека (ФЭЧ) и фибробластов эмбриона кур (ФЭК), клетки почек человека (НЕК) и т.д. При получении таких культур используют ткани эмбриона человека (после абортов) или 8-12-дневные куриные эмбрионы.
- Культивирование клеток проводится в стеклянной или пластиковой посуде со строгим соблюдением правил асептики

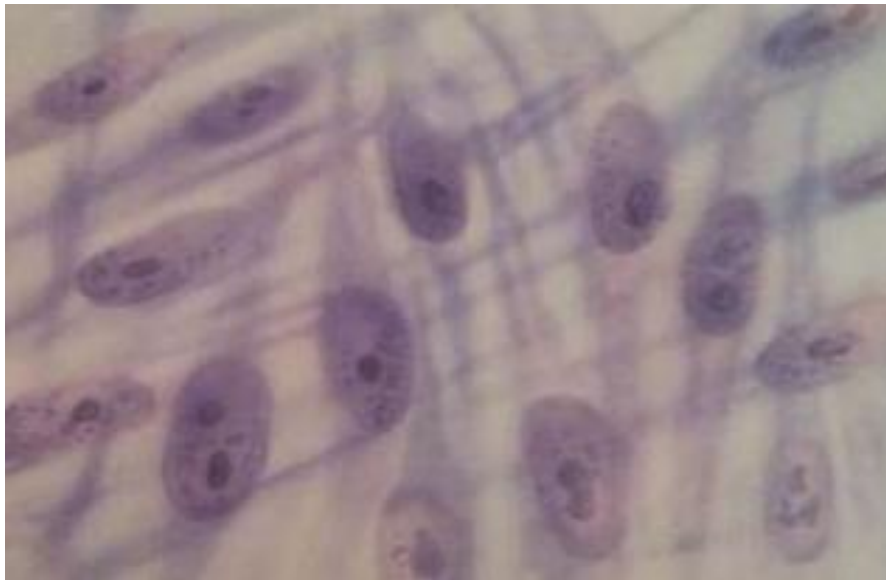
Перевиваемые культуры клеток

- *Перевиваемые (стабильные) культуры клеток* способны размножаться неопределенно длительное время (десятки лет), т.е. выдерживают многочисленные пассажы
- Их получают главным образом из опухолевых или эмбриональных тканей обладающих большой потенцией роста
- Получены и наиболее широко в вирусологической практике применяются следующие линии перевиваемых клеток: (A-0, A-1, FL) — из культуры клеток амниона человека, HeLa — из карциномы шейки матки; Нер-2 — из карциномы гортани; Детройт-6 — из метастаза рака легкого в костный мозг; RD — из рабдомиосаркомы человека



Диплоидная (полуперевиваемая) линия клеток

- *Диплоидная клеточная линия* - это клеточная линия, в которой более 75% клеток имеют кариотип нормальных клеток исходного вида.
- Многие из этих культур способны сохранять диплоидный набор хромосом даже после 50-80 и более пассажей
- Для получения диплоидной линии клеток используют фибробласты, выделенные из эмбриональной ткани человека и животных.



Питательные среды, используемые для выращивания культур клеток

консистенция

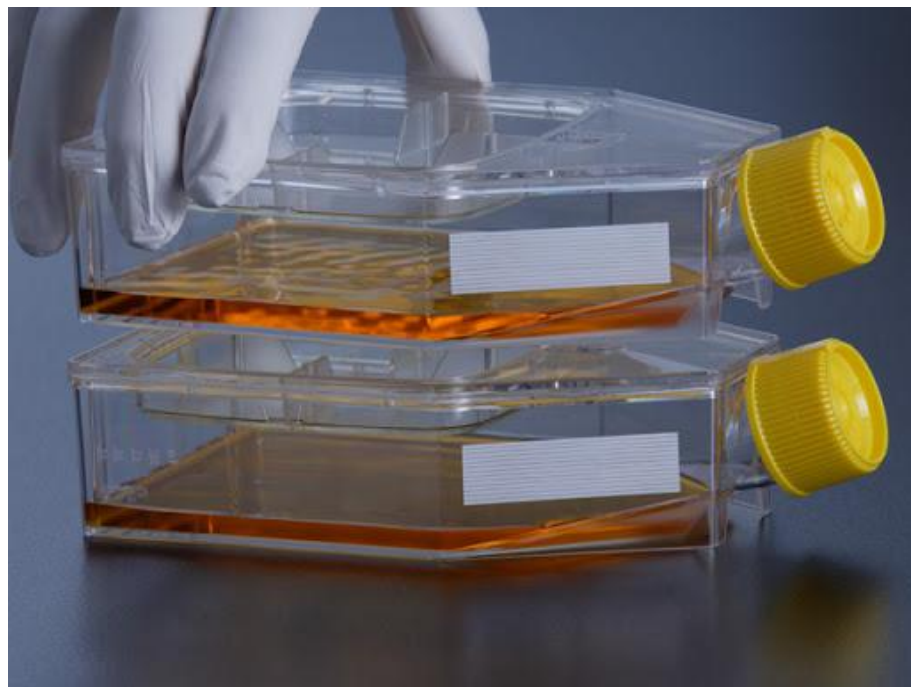
- Среда содержит полный набор аминокислот, витаминов и ростовые факторы.
- Наряду с сухими средами и готовыми компонентами выпускают готовые жидкие среды (199, Игла, гидролизат лактальбумина, сухие среды и концентраты)
- Среда подразделяют на ростовые и поддерживающие. Для выращивания клеточных культур применяются ростовые среды обогащенные сыворотками человека и животных (н-р, бычью сыворотку, эмбриональную телячью сыворотку и пр.) Содержание сыворотки в среде может составлять 2 - 30%

Питательные среды используемые для выращивания культур клеток

В среды добавляют феноловый красный, который в кислой среде приобретает желто-оранжевый, а в щелочной - малиновый (темно-красный) цвет.



Лабораторная посуда для культивирования



Лабораторная посуда для культивирования

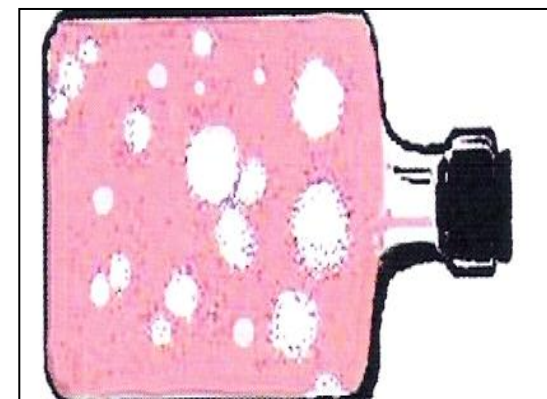
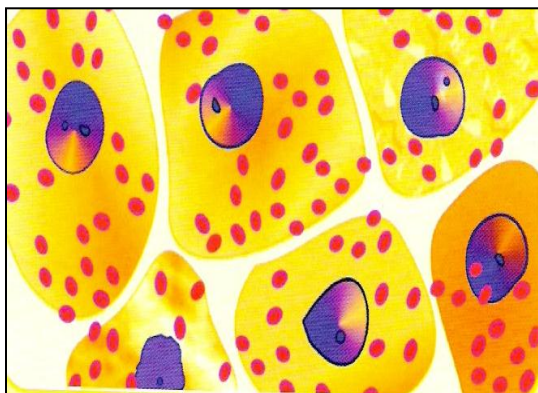
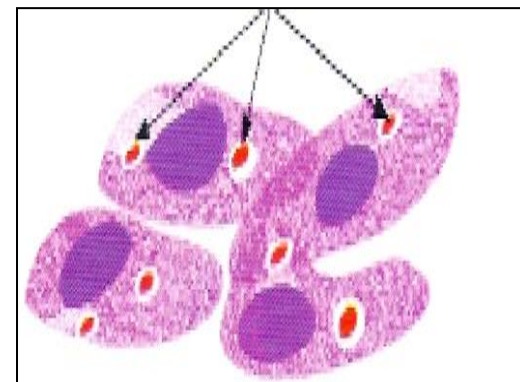
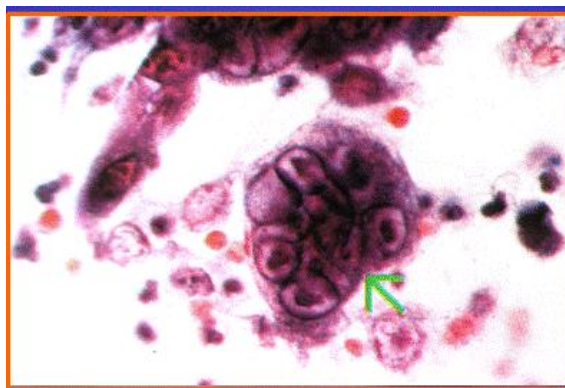


Методы индикации вирусов в культуре клеток

- Размножение вирусов в культуре клеток не всегда сопровождается видимым эффектом
- О репродукции вирусов в культуре клеток, зараженных вируссодержащим материалом можно судить на основании ***феноменов***

Методы индикации вирусов в культуре клеток

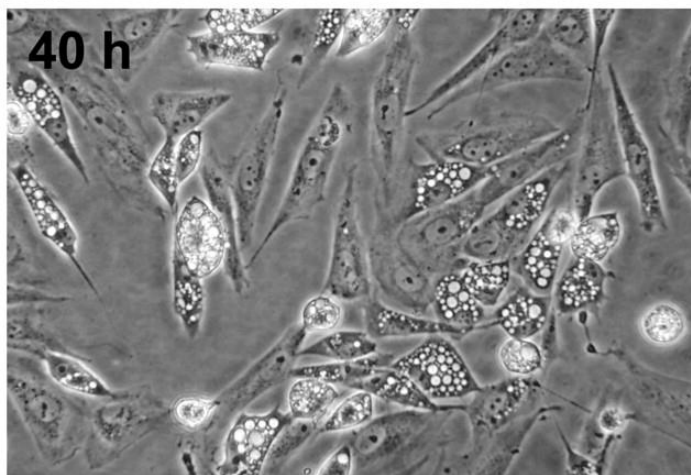
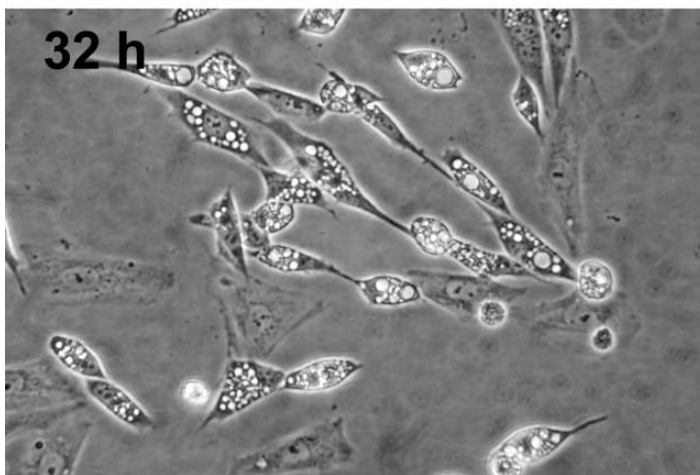
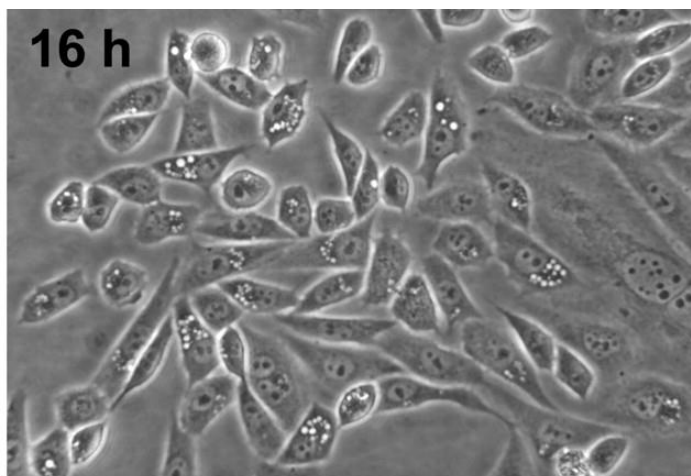
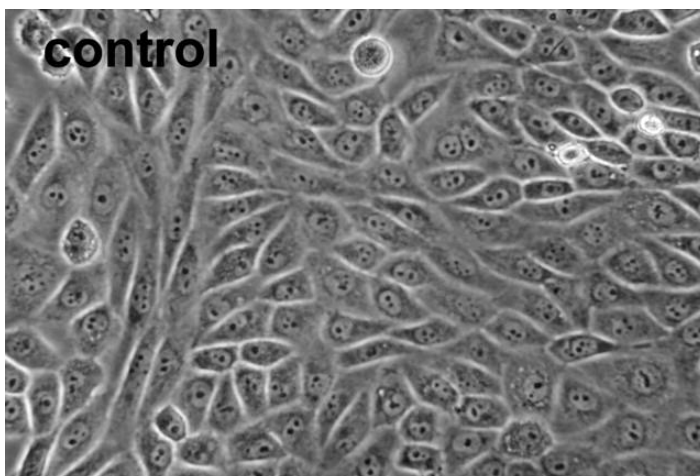
Цитопатогенное действие (ЦПД),
внутриклеточные включения (тельца),
феномен
гемадсорбции,
«негативные
колонии», «цветная
проба»



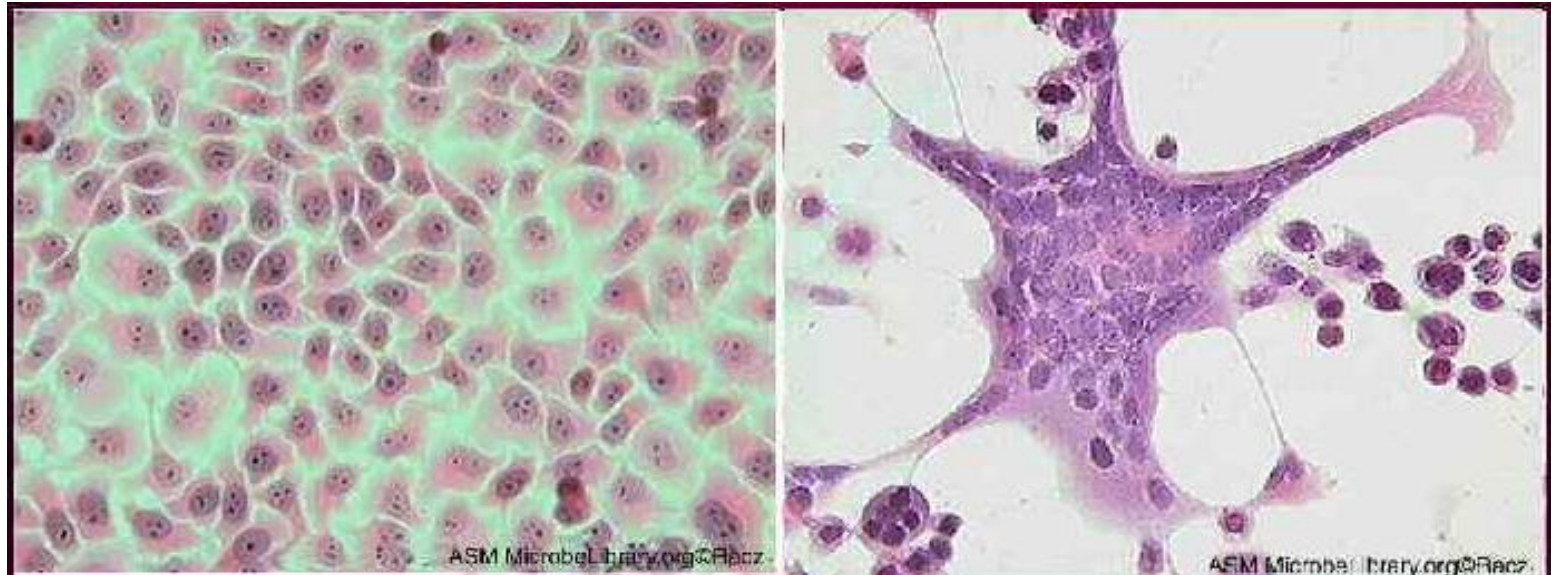
Цитопатогенное действие (ЦПД)

- В процессе репродукции в культуре клеток некоторые вирусы оказывают ***цитопатогенное действие (ЦПД)***, то есть дегенерацию клеток.
- ЦПД проявляется вакуолизацией цитоплазмы клеток, разрушением митохондрий, округлением и гибелью клеток.
- Характер ЦПД позволяет использовать этот феномен для индикации и идентификации вирусов.
- ЦПД может отличаться у разных видов вируса

Цитопатогенное действие

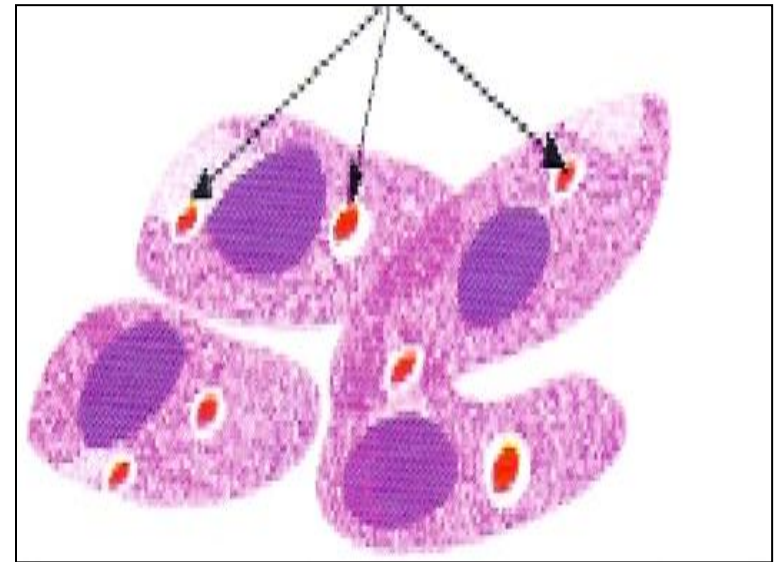


ЦПД вируса простого герпеса



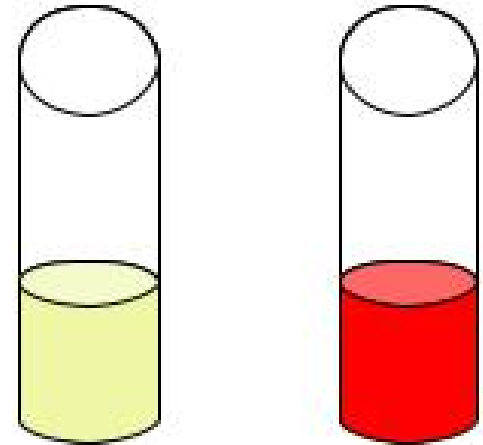
Внутриклеточные включения

- Некоторые вирусы можно обнаружить и идентифицировать по внутриклеточным включениям которые образуются в ядре или цитоплазме зараженных клеток.
- Включения могут отличаться по величине (0,2-25 мкм), форме (округлые или неправильные) и численности.
- Они представляют собой скопления вирусных частиц, и выявляются при окраске по методу Гимзы или флюорохромами.



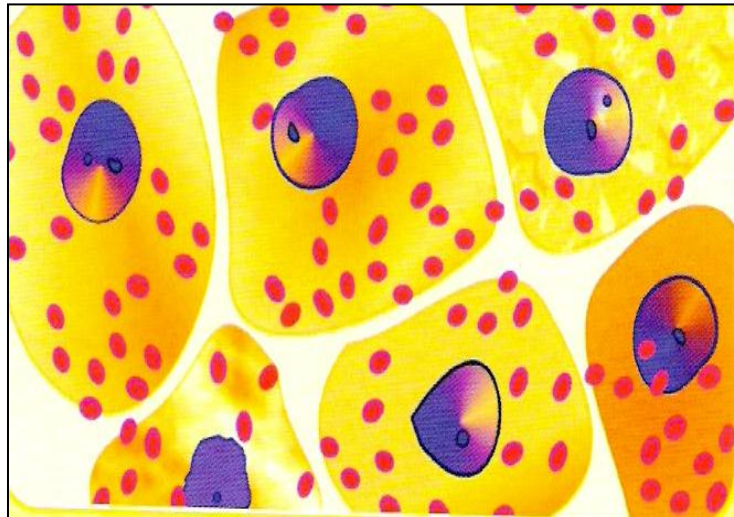
«Цветная проба»

- О репродукции вирусов в культуре клеток можно судить по **«цветной реакции»**. Для этого используют культуры клеток, растущие на средах содержащих индикаторы (н-р, метиловый красный)
- При репродукции вирусов в культуре клеток нарушается их нормальный метаболизм (клетки погибают) и среда сохраняет первоначальный цвет.
- Если вирусы не размножаются в культуре клеток, то живые клетки выделяют кислые метаболиты, изменяющие рН и соответственно цвет индикатора в среде.



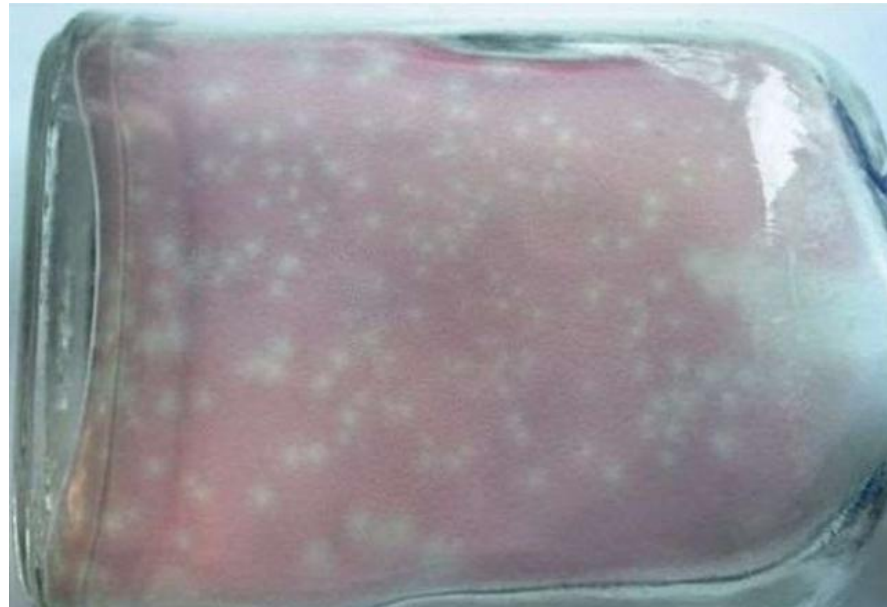
Феномен гемадсорбции

- **Феномен гемадсорбции** еще один метод, используемый для индикации вирусов в культуре клеток. Феномен основан на способности культур клеток, инфицированных вирусами адсорбировать на своей поверхности эритроциты. Н-р, на поверхности парамиксо-, и ортомиксовирусов находятся гемагглютинины, способствующие гемадсорбции.
- Механизмы реакции гемадсорбции и гемагглютинации сходны.



«Негативные колонии»

- Размножение некоторых вирусов в культуре клеток приводит к гибели определенных участков и формированию **«негативных колоний»**, что также используют при индикации вирусов.
- Добавление агара в питательную среду ограничивает распространение вирусов по всему монослою клеток, в результате очаги некроза оказываются ограниченными друг от друга.
- Пораженные участки (погибшие клетки) выглядят в виде светлых пятен на фоне окрашенного монослоя живых клеток.

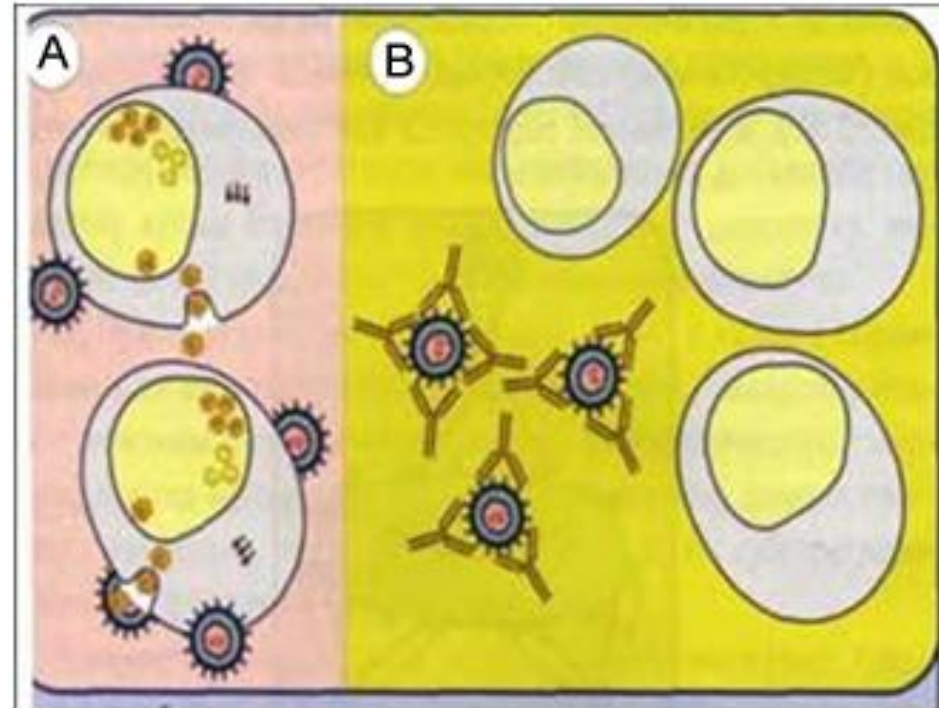


Феномен интерференции

- Для обнаружения вирусов, не дающих отчетливого ЦПД в культуре клеток используется **феномен интерференции**. Феномен интерференции - это явление когда клетка инфицированная одним вирусом становится устойчивой к заражению другим вирусом
- Например, вирус краснухи размножается в ряде культур клеток без ЦПД и выявляется по феномену интерференции при заражении первичной культуры клеток другими цитопатогенными вирусами
- В качестве индуктора для суперинфекции используют вирус везикулярного стоматита, размножение которого в культуре клеток всегда сопровождается развитием ЦПД. Вследствие размножения вируса краснухи в культуре клеток, размножение вируса везикулярного стоматита не сопровождается видимым ЦПД, что свидетельствует о феномене интерференции. Если же вирус краснухи не размножается в культуре клеток, то размножение везикулярного стоматита в культуре клеток будет сопровождаться видимым ЦПД

Реакция нейтрализации вирусов

- **Реакция нейтрализации вирусов** (биологической нейтрализации) используется при идентификации вирусов.
- Под действием нейтрализующих антител вирусы утрачивают способность вызывать заболевания у лабораторных животных, вызывать ЦПД в культуре клеток и тканей и размножаться в куриных эмбрионах.



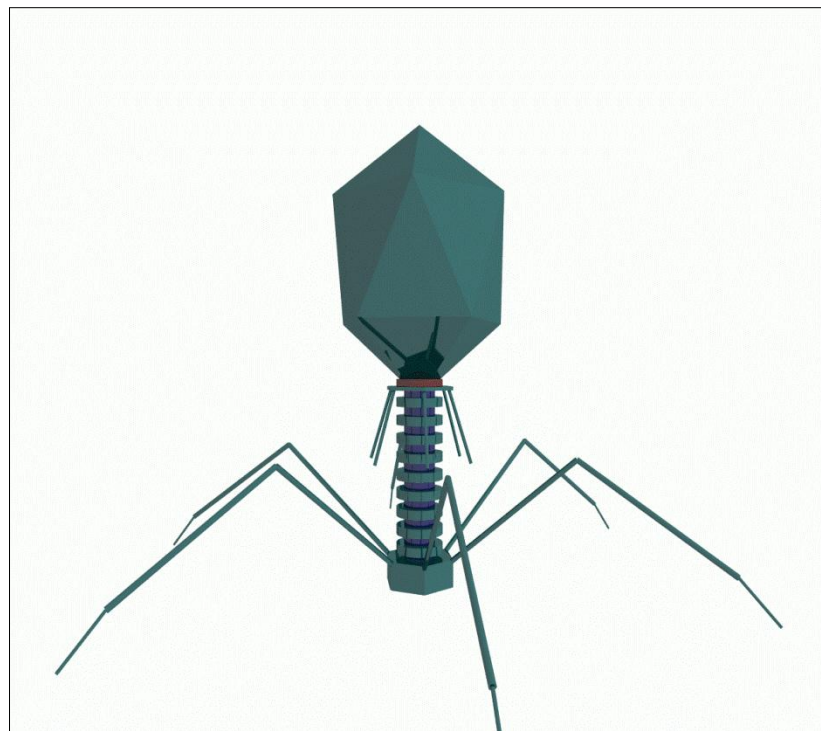
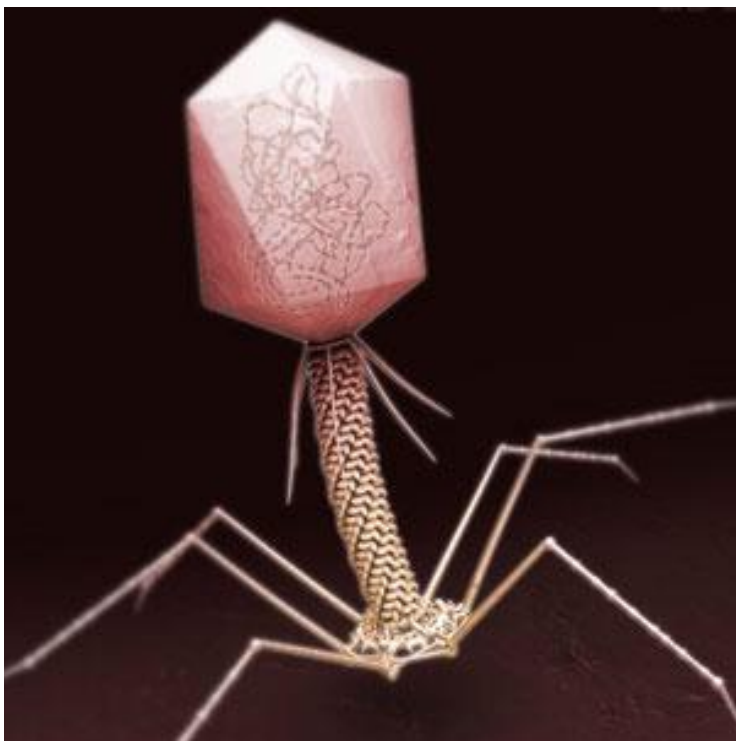
Бактериофаги

- Фаги широко распространены в природе, способны паразитировать в клетках бактерий и других микроорганизмов, способствуя их гибели (лизису).
- В 1917 г фр. ученый Ф.Д'Эрелль наблюдал, что при добавлении фильтрата испражнений больного дизентерией к бульонной культуре дизентерийных бактерий происходит их полный лизис.
- Ф.Д'Эрелль сделал заключение, что наблюдаемый им литический агент, проходящий через бактериальные фильтры, является вирусом бактерий, и назвал их **«бактериофагом»** (пожиратель бактерий).

Строение бактериофагов

- Размеры фагов колеблются от 20 до 800 нм. Их подразделяют на несколько морфологических типов: нитевидные, кубические, сперматозоидной формы и т.д.
- Наиболее изучены колифаги Т (от англ. *type* – типовые). Существуют 7 представителей фагов Т группы, среди которых есть одиночные (Т1, Т3, Т5, Т7) и парные фаги (Т2, Т4, Т6).
- Т2 фаги имеют наиболее сложное строение

Схема строения бактериофагов



Характер взаимодействия с бактериальной клеткой

- В зависимости от типа взаимодействия с бактериальной клеткой различают **вирулентные** и **умеренные** бактериофаги
- В результате взаимодействия **вирулентных фагов** с бактериальной клеткой происходит **лизис** бактерий
- Данный процесс характеризуется просветлением бульонной культуры, т.е. образованием фаголизата. В культурах, растущих на плотной питательной среде участки лизиса бактерий проявляются в виде **негативных колоний фага**.

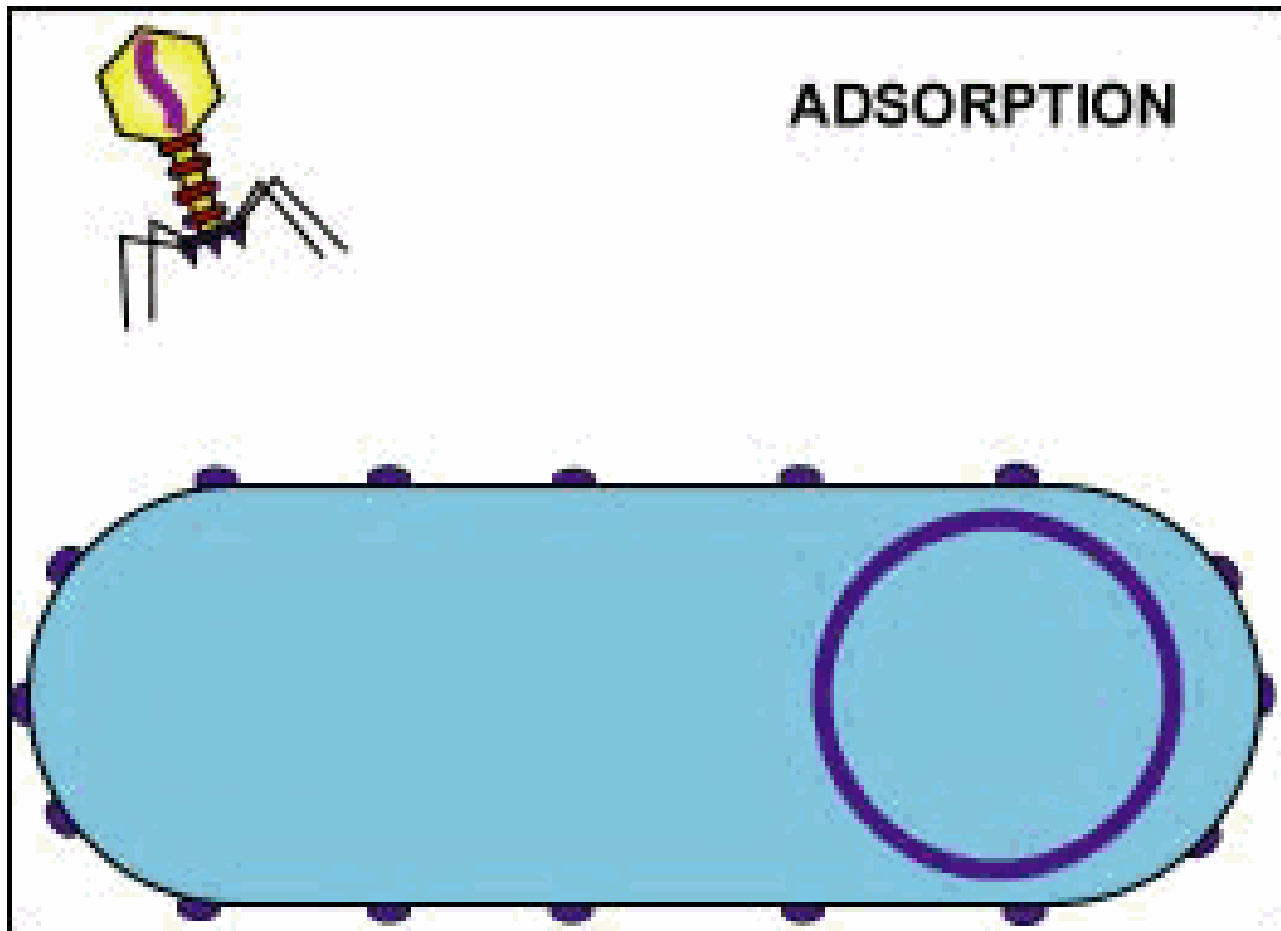
Взаимодействие вирулентных фагов с бактериальной клеткой

1. Адсорбция фагов на бактериальной клетке
2. Проникновение нуклеиновой кислоты фага
внутри бактериальной клетки
3. Репликация нуклеиновой кислоты и синтез
белков фага
4. Формирование фаговой частицы
5. Выход фага из бактериальной клетки

Взаимодействие умеренных фагов с бактериальной клеткой

- После проникновения умеренного фага в бактериальную клетку ДНК фага встраивается в хромосому бактерии и существует вместе с ней, то есть развивается **интегративная** инфекция. Гибель клетки при этом не происходит.
- ДНК бактериофага, встроенная в хромосому бактерии, называется **профагом**.
- Подобное сосуществование бактерии и умеренного бактериофага называется **лизогенией**, а культура бактерии, зараженная таким фагом - **лизогенной**
- Профаги некоторой части лизогенных бактерий могут исключаться из хромосом и переходить в вегетативное состояние. Этот процесс заканчивается продукцией фагов и лизисом бактерий
- Превращение умеренного фага в вирулентный возможно под действием различных факторов, н-р, ионизирующего излучения, УФ-лучей и т.д.

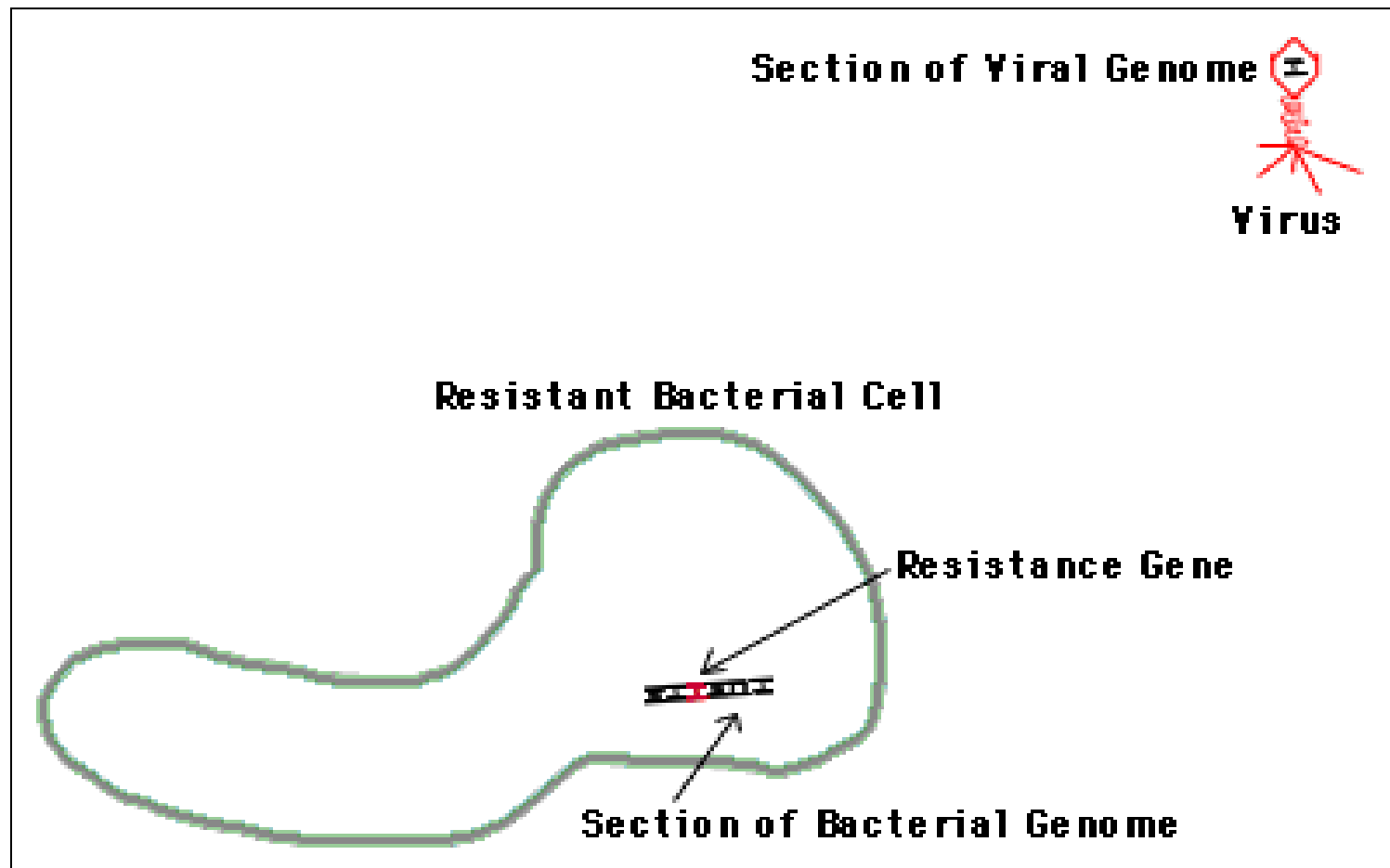
Взаимодействие фагов с бактериальной клеткой



Дефектные фаги

- **Дефектные фаги** образуются в результате фрагментации бактериальной ДНК после фаговой инфекции и встраивания кусочка бактериальной ДНК в ДНК фага.
- Дефектные фаги, несущие в геноме частичку бактериальной ДНК при встраивании в геном могут придавать бактерии новые (морфологические, культуральные, биохимические, токсигенные и др.) свойства. Этот феномен изменения свойств под влиянием профага называется **фаговой** или **лизогенной конверсией**.
- Н-р, токсигенность возбудителя дифтерии обусловлена наличием гена *tox*, источником которого является лизогенный бактериофаг в интегрированном в хромому состоянии.
- Дефектные бактериофаги используют в качестве вектора в генной инженерии

Дефектные фаги



Получение бактериофагов

- Исследуемый материал (воду, испражнения, раневое отделяемое) суспендируют и фильтруют. Фильтрат и гомологичную тест-культуру инокулируют в питательный бульон и инкубируют при 37⁰С 18-24 ч.
- Затем инокулят центрифугируют и фильтруют с целью очищения от бактерий
- Фильтрат и тест культуру засевают на агар в чашки, и инкубируют. По мере роста бактериальной культуры на агаре наблюдается появление пятен (негативных колоний).
- Материал взятый из негативных колоний переносят в пробирку с бульоном, к нему добавляют тест-культуру и инкубируют. Фаги размножающиеся внутри бактерий вызывают их лизис , в пробирке получают фаголизат, состоящий из многочисленных фагов и полностью освобожденный от бактерий.

Определение чувствительности бактерий к фагам

методом «стекающей капли»

Определение чувствительности к фагам основывается на строгой специфичности их действия

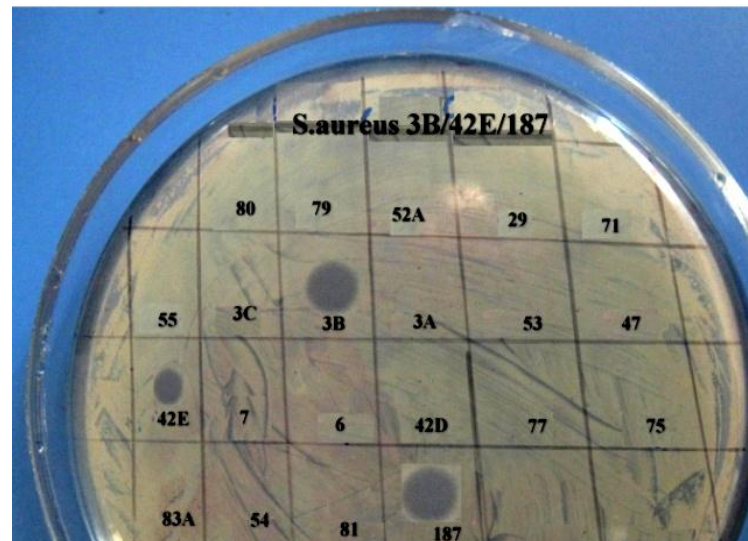
- Применение диагностических (известных) фагов позволяет идентифицировать неизвестную культуру микробов
- Исследуемую бактериальную культуру засевают газоном на поверхности плотной питательной среды в чашке Петри. Затем на поверхность агара наносят суспензию известного фага, и наклонив чашку способствуют растеканию жидкости. Чашки инкубируют в термостате.
- Чувствительность исследуемой культуры к фагу судят по наличию или отсутствию зоны лизиса в области контакта с фагом



Определение фаготипа (фаготипаж)

Фаготип бактерий определяют с целью выявления источника инфекции

- Испытуемую суточную бульонную культуру засевают на плотную питательную среду в чашку Петри, задняя поверхность которой разграничена на квадраты.
- На каждый квадрат наносят по одной капле различных типоспецифических фагов пастеровской пипеткой
- После суточной инкубации просматривают чашку, отмечая те квадраты, в которых наблюдается лизис бактерий. Фаготип бактериальной культуры определяется тем типом фага, который вызвал лизис.



- Для определения активности бактериофаг титруют
- Титр бактериофагов определяют по методам Аппельмана и Грациа.

Практическое применение фагов

- Специфичность фагов составляет основу **фагодиагностики**
 - Применение диагностических фагов позволяет проводить идентификацию неизвестной микробной культуры
 - Фаготипирование (**фаготипаж**) применяется для выявления источника заболевания
- **Фагопрофилактика** и **фаготерапия** основывается способности фагов уничтожать чувствительные к ним бактерии в организме больного. С этой целью фаги выпускают в виде лекарственных препаратов

Фагодиагностика

