

Занятие 10

Инфекция. Заражение, вскрытие и исследование лабораторных животных. Определение патогенности и вирулентности.

Иммунитет, виды иммунитета: врожденный (неспецифический) и приобретенный (специфический). Факторы неспецифической защиты организма (клеточные и гуморальные). Фагоцитоз. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов.



Обсуждаемые вопросы:

- 1. Понятия об инфекции, инфекционном процессе, инфекционном заболевании.
- 2. Условия возникновения инфекционного процесса.
- 3. Роль микроорганизмов в развитии инфекционного процесса.
- 4. Факторы патогенности микроорганизмов (морфологические структуры, ферменты и токсины).
- 5. Понятия патогенность и вирулентность (инфекционная доза ID).
- 6. Определение вирулентности микроорганизмов: летальные дозы (D_{Im}, LD₅₀, D_{cl}).
- 7. Роль макроорганизма в развитии инфекционного процесса (возраст, пол, наследственные факторы, нервная, эндокринная, иммунная системы, нормальная микрофлора).
- 8. Роль факторов окружающей среды в развитии инфекционного процесса (температура, облучение, социальные, антропогенные, экологические, ятрогенные факторы).
- 9. Виды инфекций (по происхождению, клиническим проявлениям и др.)
- 10. Особенности инфекционных заболеваний (триада Хенле-Коха, контагиозность, цикличность, развитие иммунитета).
- 11. Периоды и формы инфекционного заболевания, особенности распространения.
- 12. Источники инфекции и пути заражения.
- 13. Сущность биологического метода исследования.
- 14. Выбор, подготовка и методы заражения лабораторных животных.
- 15. Вскрытие и исследование зараженных животных.
- 16. Понятие об иммунитете, виды и формы: неспецифический (врожденный) и специфический (приобретенный)
 - 17. Факторы неспецифического иммунитета организма:
 - неспециализированные факторы защиты (кожа и слизистые оболочки, нормальная микрофлора) .
 - клеточные факторы неспецифического иммунитета (фагоциты, дендритные клетки, эозинофилы, тучные клетки, эритроциты и тромбоциты).
 - гуморальные факторы неспецифического иммунитета (комплемент (активация системы комплемента), лизоцим, трансферрин, С-реактивный белок, кинины, цитокины, факторы некроза опухоли, интерферон).
 - 18. Фагоцитоз и его стадии: заверченный и незавершенный фагоцитоз.
 - 19. Феномен опсонизации.
 - 20. Киллинг микроорганизмов при фагоцитозе: кислородзависимый и кислороднезависимый механизмы.
 - 21. Процессинг и его механизм.
 - 22. Определение фагоцитарной активности (фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, опсоно-фагоцитарный показатель, опсонический индекс, киллинговая способность фагоцитов).

Цель занятия:

- дать студентам информацию об инфекционном процессе, условиях возникновения инфекционного процесса, инфекционном заболевании и его особенностях, периодах, формах особенностях распространения, источниках инфекции и путях инфицирования. Разъяснить студентам роль микроорганизмов в развитии инфекционного процесса, объяснить понятия патогенность и вирулентность, сущность биологического метода исследования и его значение в микробиологической диагностике. Дать информацию об иммунитете, его видах и формах. Ознакомить студентов с неспецифической резистентностью организма, клеточными и гуморальными факторами неспецифической защиты. Объяснить фагоцитоз и его стадии, опсоно-фагоцитарный индекс, и его роль в диагностике.

Инфекция , или инфекционный процесс

- **Инфекция**, или **инфекционный процесс** это совокупность всех патологических процессов, возникающих в макроорганизме в результате попадания и размножения патогенного микроорганизма .
- Сходный процесс вызванный простейшими, гельминтами и насекомыми носит название **инвазия** (от лат. *Invazio* – нашествие, вторжение)
- С клинической и патогенетической точки зрения, взаимодействие макро- и микроорганизма при инфекционном процессе, проявляет себя как **инфекционная болезнь**.

Условия возникновения инфекционного процесса

- **Наличие патогенного микроорганизма**
- **Наличие чувствительного макроорганизма**
- **Условия окружающей среды**

Роль микроорганизма в инфекционном процессе

- **Сапрофитные микроорганизмы** (от греч., *sapros* - гнилой, *phyton* - растение) – комменсалы, живущие в организме человека, животных и в окружающей среде, не вызывают заболевания.
- **Патогенные микроорганизмы** (от лат., *pathos* – страдание, *genos* - рождение) попадая в чувствительный макроорганизм вызывают инфекционный процесс.
- **Условно-патогенные (оппортунисты)** только при определенных условиях (состояние реактивности макроорганизма), оказывают болезнетворное действие.

Понятие о патогенности и вирулентности

- Способность микроорганизма вызвать патологический процесс или болезнь называется патогенностью
- Патогенность это генетическое свойство каждого вида микроорганизма и носит специфический характер , т.е. каждый патоген вызывает определенное заболевание
- Патогенные свойства могут отличаться даже среди микроорганизмов одного вида. Степень патогенности называется **вирулентностью** (от лат. *virulentus* - ядовитый)
- В вирусологии вместо термина «вирулентность» применяют **«инфекционность»**

Изменение вирулентности

- Все штаммы определенного вида микроорганизма по вирулентности можно подразделить на **высоко-, слабо- и авирулентные**.
- Изменение вирулентности- ослабление или усиление, могут носить фенотипический или генотипический характер. Устранив действующий фактор, приводящий к фенотипическим изменениям можно восстановить вирулентность .
- Если изменение вирулентности носит генотипический характер, то оно будет передаваться из поколения в поколение.

Факторы, действующие на вирулентность

- Неблагоприятные условия, длительное культивирование в искусственных питательных средах, пассаж малочувствительным животным, воздействие различных физических и химических факторов могут способствовать снижению вирулентности микроорганизмов. Длительное воздействие этих факторов может привести к **стабильному снижению вирулентности – аттенуации**. Этот принцип лежит с основе получения вакцин.
- Можно **усилить вирулентность** микроорганизмов пассажем в организм чувствительных животных.
- Предположительно, что в данном случае в популяции микроорганизмов происходит селекция вирулентных особей.

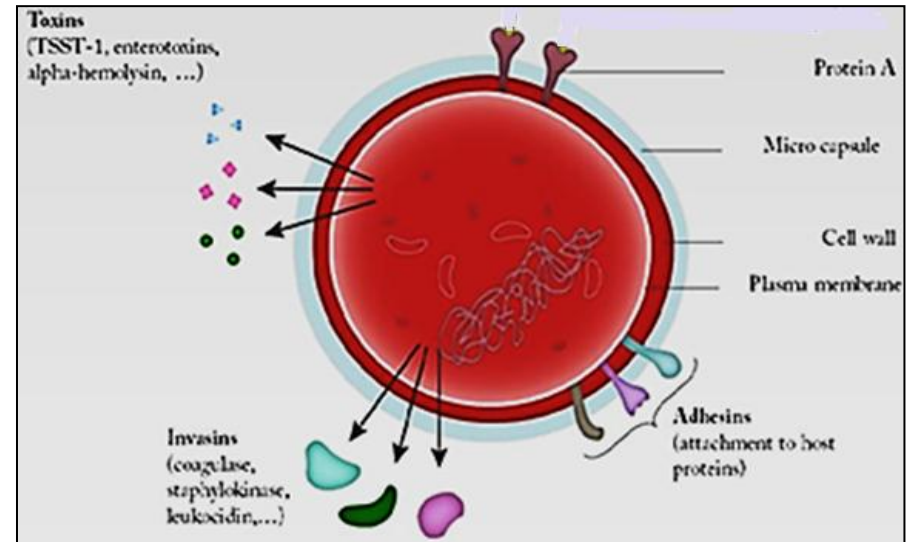
В лабораторных условиях вирулентность микроорганизмов обычно оценивается на лабораторных животных, особенно на белых мышах. Для этого определяется летальная и инфекционная дозы.

Летальная доза— это наименьшее количество живого возбудителя или его токсина , вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества животных.

- **Безусловно смертельная доза** (DCL - *dosis certa letalis*) - наименьшее количество живого микроба или его токсина, вызывающее в течение определенного времени гибель 100% экспериментальных животных .
- **Минимальная смертельная доза** (DLM - *dosis letalis minima*) – наименьшее количество живого микроба или его токсина, вызывающее в течение определенного времени гибель 90% экспериментальных животных.
- **Средняя летальная доза** (LD_{50}) – минимальное количество живых микробов, способное вызвать развитие инфекционного заболевания у 50% зараженных экспериментальных животных.
- **К инфицирующей дозе относятся** iD_{100} и iD_{50} .

Факторы патогенности микроорганизмов

- Патогенность микроорганизмов обеспечивается **факторами патогенности**. Наличие этих факторов отличают патогенные микроорганизмы от сапрофитов.
- Факторами патогенности являются **морфологические структуры , ферменты и токсины** микроорганизмов.
- Указанные факторы обеспечивают внедрение микроорганизма в организм, адгезию его на клетки и ткани, а также предохранение от защитных факторов организма

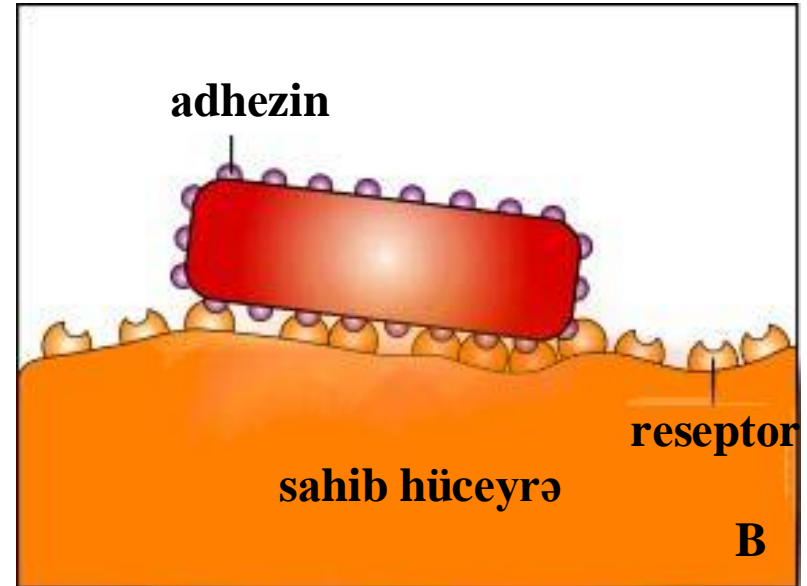
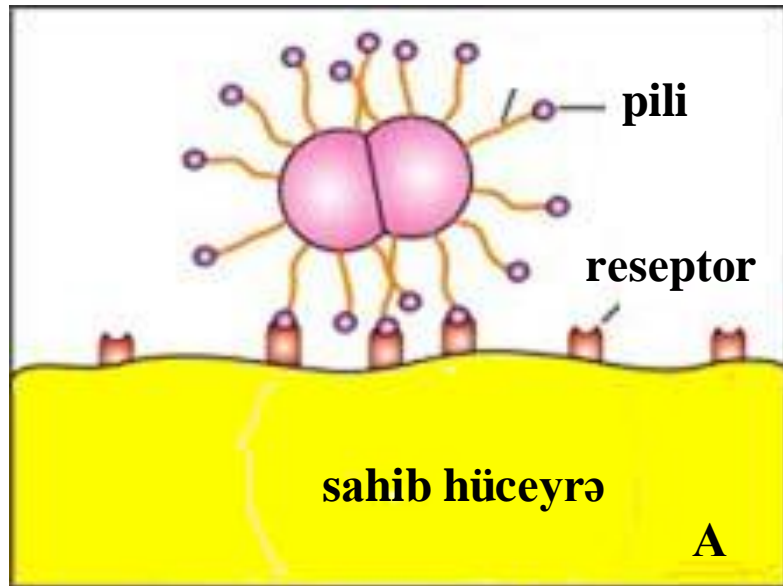


Факторы патогенности микроорганизмов

- ❖ **Адгезия** – специфическое соединение микроба с чувствительными клетками макроорганизма.
- ❖ **Колонизация** – размножение микроба на поверхности чувствительной клетки макроорганизма.
- ❖ **Пенетрация** – внедрение некоторых возбудителей внутрь клеток (эпителиальных, лейкоцитарных, лимфоцитарных и пр.).
- ❖ **Инвазия** – распространение через слизистые и соединительнотканые барьеры в ткани (нейраминидаза и гиалуронидаза).

Адгезия

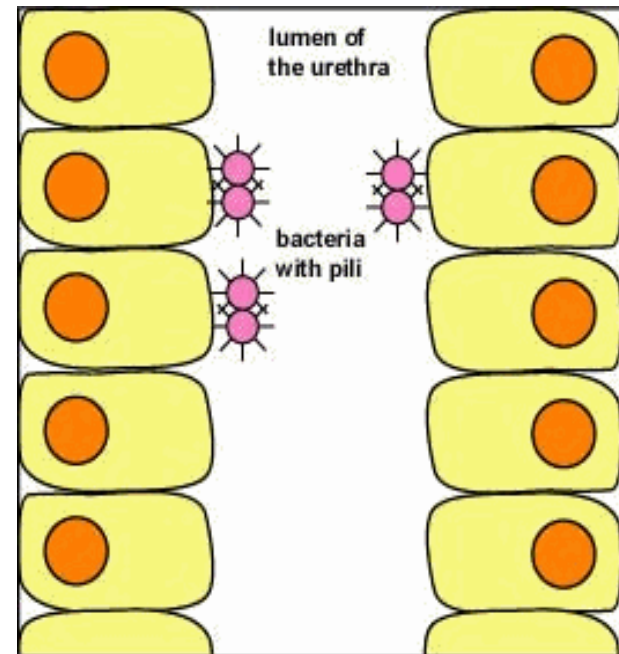
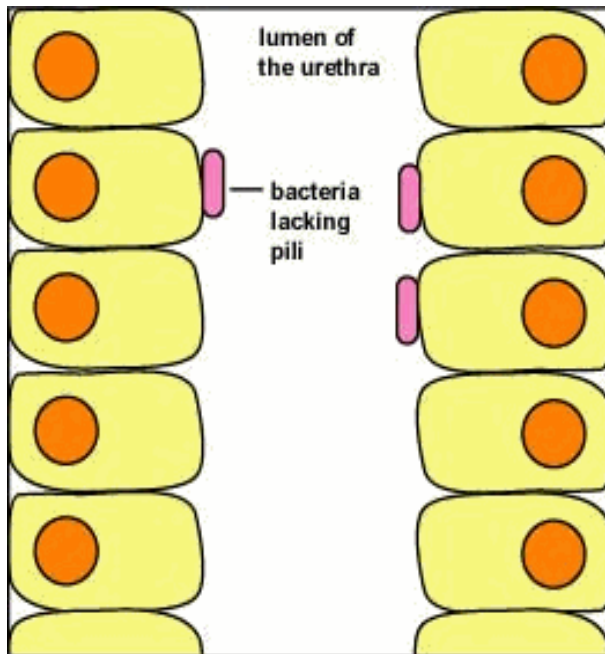
- **Адгезия** (от лат. *adhaesio* – притяжение, прилипание) – способность микроорганизмов к прикреплению на соответствующих клетках и тканях хозяина.
- С одной стороны этот процесс обеспечивается за счет пилей и других поверхностных структур микроорганизмов (**адгезины или лиганды**).
- С другой стороны - наличием на поверхности клеток макроорганизма специальных структур - **рецепторов**.
- Таким образом, адгезия микроорганизмов на клетках и тканях опосредуется **лиганд-рецепторным механизмом взаимодействия**.



Роль адгезии в патогенности: лиганд-рецепторный механизм взаимодействия.

А – адгезия посредством пилей ; В – адгезия посредством адгезинов

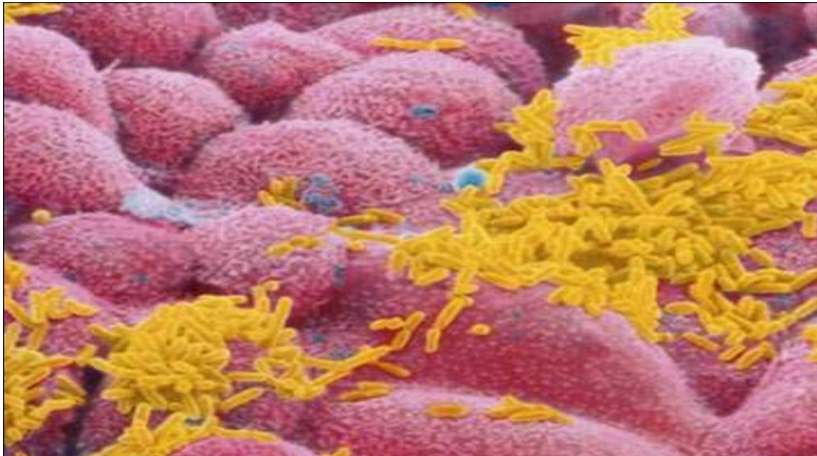
Адгезия как фактор патогенности



Колонизация

- После адгезии начинается процесс колонизации микроорганизмов – заселение и размножение.
- Первоначально микроорганизмы колонизируют поверхность кожи и слизистых. Они могут находиться как на поверхности так и внутри клеток .
- Например, возбудитель холеры размножается на поверхности эпителия тонкого кишечника, а возбудитель дизентерии - внутри клеток эпителия толстого кишечника.

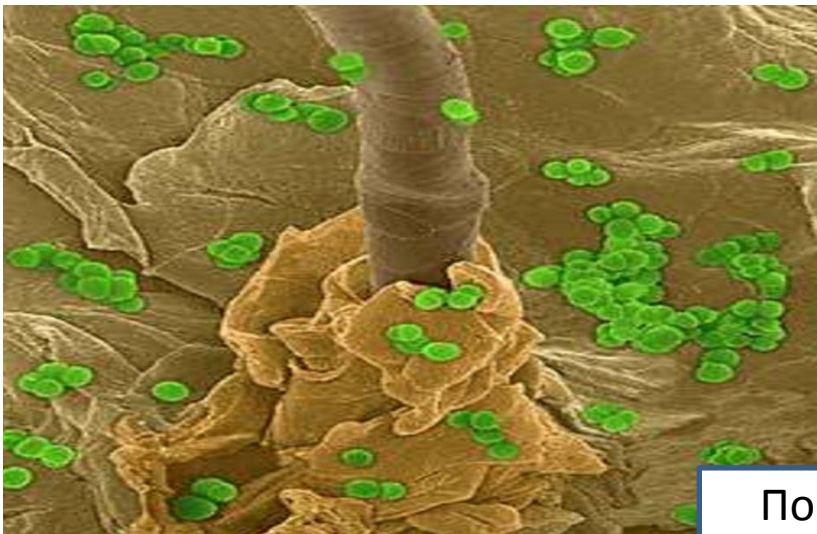
Колонизация



Слизистая полости рта



Слизистая желудка



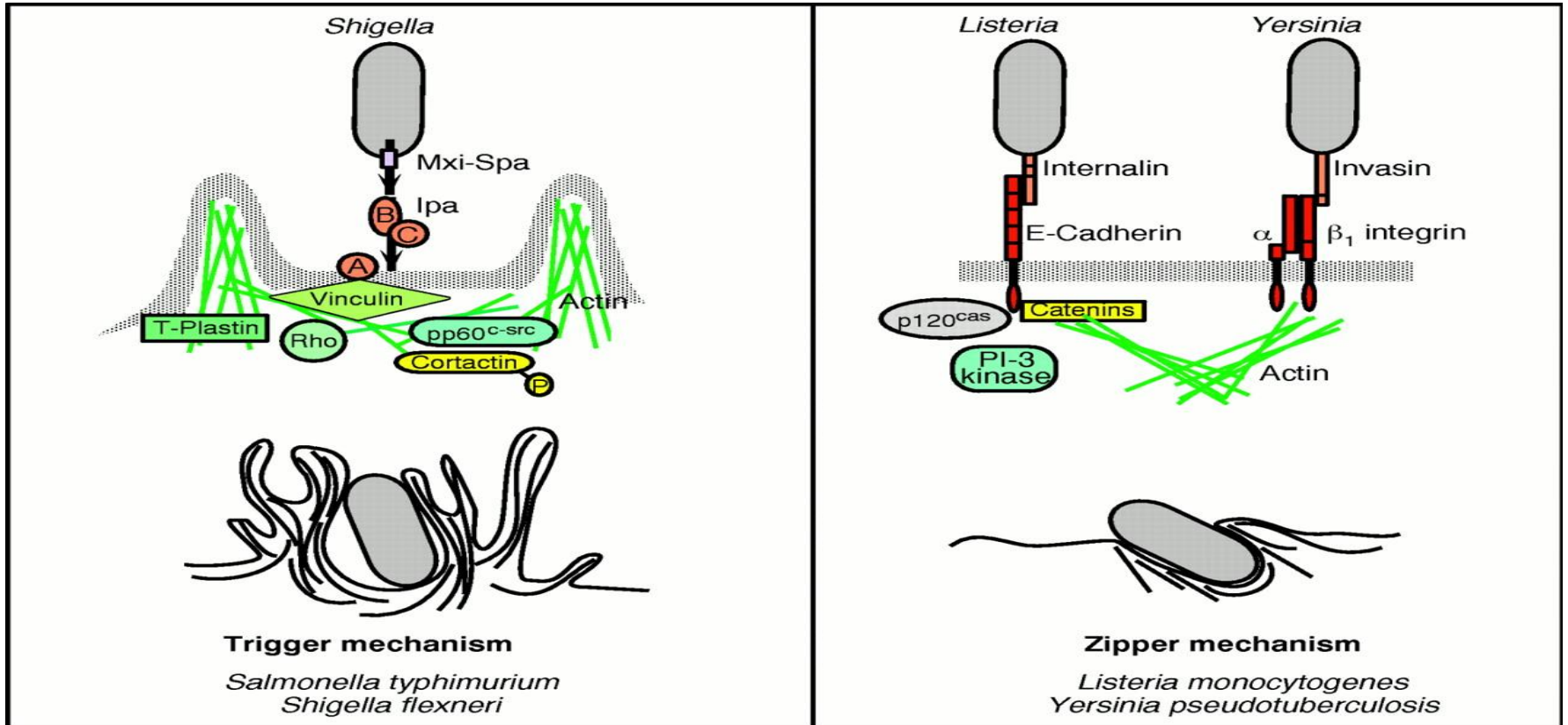
Поверхность кожи



Пенетрация и инвазивность

- Внедрение – **пенетрация**, микроорганизмов во внутрь клетки-хозяина обусловлена инвазивностью.
- **Инвазивность** – это способность микроорганизмов проникать в клетки ткани .
- Колонизация микроорганизмов не всегда ограничивается поверхностью кожи и слизистых. Патогенность некоторых микроорганизмов (шигеллы, иерсинии и др.) обусловлена их пенетрацией в эпителиальные клетки.
- Пенетрация обеспечивается наличием специфических факторов: среди них наиболее хорошо изучены **инвазины** – белки наружной мембраны. Взаимодействие инвазинов с **интегринами** - специфическими рецепторами на поверхности клетки-хозяина, обеспечивает эндоцитоз – «проглатывание» бактерий.

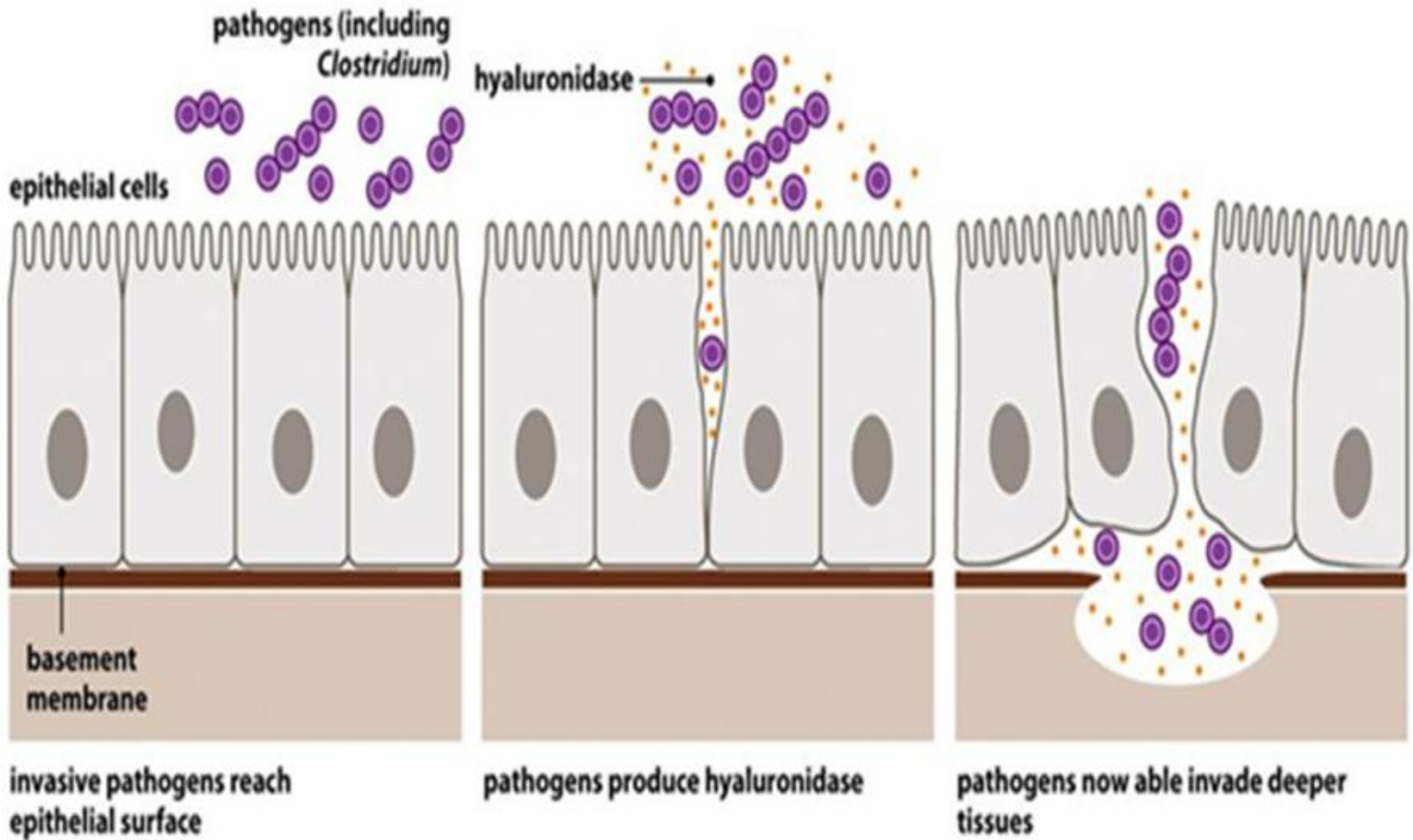
Особенности инвазии у различных микроорганизмов



Ферменты агрессии

- Инвазивность микроорганизмов тесно связана со способностью синтезировать некоторые ферменты - **ферменты агрессии**. Механизм действия их заключается в разрушении мембран и межклеточного вещества, увеличении проницаемости клеточной стенки, что способствует распространению микроорганизмов в тканях.
- *Гиалуронидаза*
- *Лецитиназа* (фосфолипаза)
- *Нейраминидаза*
- *Коллагеназа*
- *Плазмокоагулаза*
- *Фибринолизин*
- *Цитолизины (гемолизины), лейкоцидин, IgA1-протеаза*

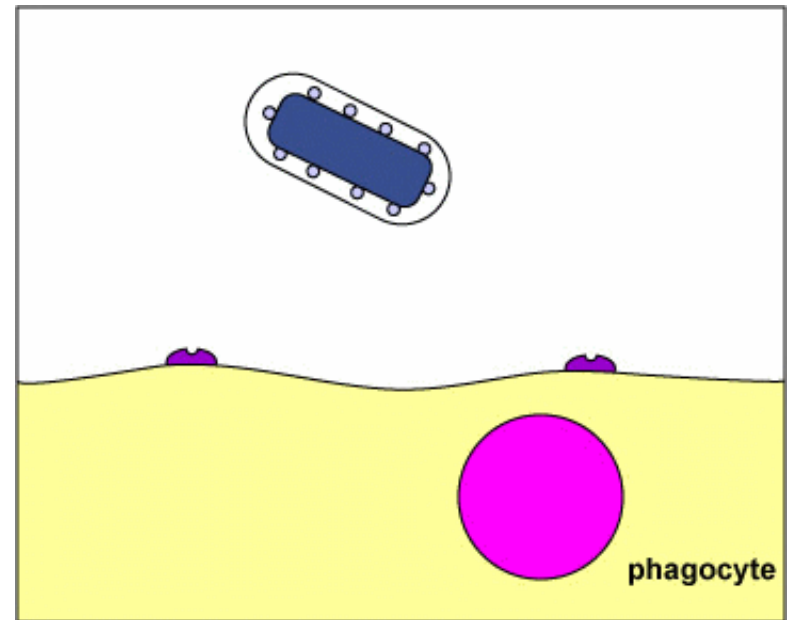
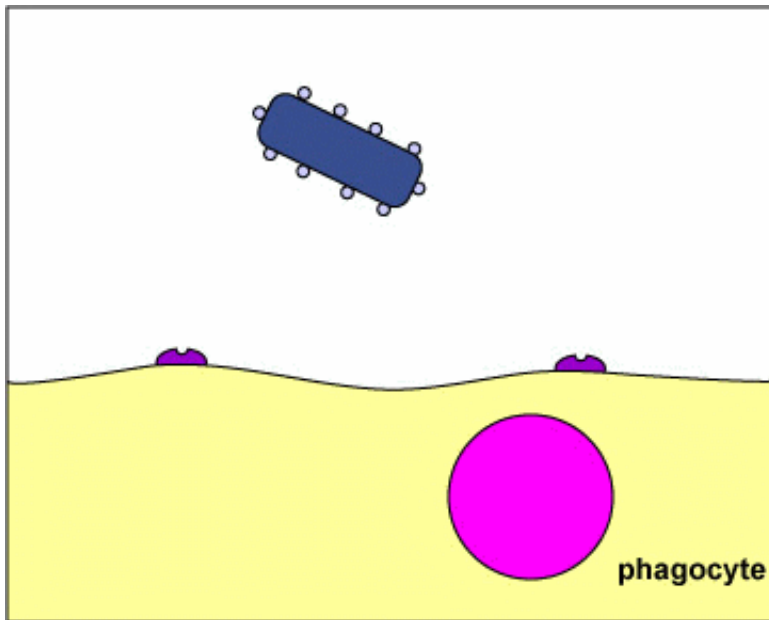
Ферменты агрессии



Факторы, препятствующие фагоцитозу

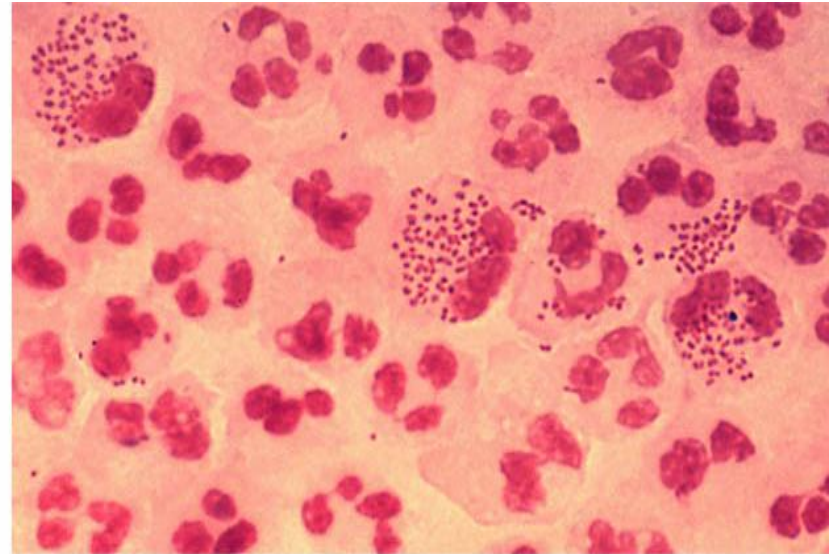
- Многие микроорганизмы, в частности бактерии, обладают такими факторами как **микрокапсула, капсула, слизистая оболочка** препятствующими фагоцитоз.
- Некоторые микробы синтезируют вещества **подавляющие хемотаксис** или **расщепляющие хемоаттрактанты**.
- Микроорганизмы также обладают факторами, защищающими их от **внутриклеточного киллинга** при фагоцитозе:
 - вещества препятствующие слиянию фагосомы с лизосомой
 - защита от окислительных факторов , образующихся внутри фагоцитов
 - резистентность против лизосомальных ферментов фагоцитов
 - вещества способствующие лизису фагосомы (например, листериолизин)
 - некоторые микроорганизмы, например трипаносомы, покидая фаголизисому переходят в цитоплазму клетки, защищаясь фагоцитоза .

Капсула защищает от фагоцитоза



Незавершенный фагоцитоз

- Перечисленные факторы обеспечивают микроорганизмам способность выживать внутри фагоцита.
- Эта способность позволяет не только выживать внутри фагоцита, но и способствует распространению их через кровь и лимфу (диссеминация).



Токсины бактерий

- Токсины являются одним из важных факторов патогенности многих микроорганизмов.
- Токсины бактерий делятся на две основные группы **ЭКЗО-** и **ЭНДОТОКСИНЫ**.

Экзотоксины

- **Экзотоксины** - вещества белковой природы (ферменты) , вызывающие в малых дозах гибель клеток макроорганизма.
- Экзотоксины секретируются клеткой в окружающую среду или находятся в связанном состоянии с клеткой, освобождаясь после ее автолиза.
- Таким образом, выделение экзотоксинов из клетки не является обязательным условием. По этой причине в последнее время вместо термина «экзотоксин» используют термин «**белковые токсины**»

Характеристика экзотоксинов

- Вещества белковой природы (ферменты)
- Не связаны с микробной клеткой
- Обладают высокой токсичностью
- Относительно термолабильны
- Избирательно действуют на органы и ткани
- Под воздействием формалина, кислот, нагревания могут превращаться в анатоксин (токсоид)
- Синтезируются как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями.

Экзотоксины делятся на несколько групп, в зависимости от специфического взаимодействия с рецепторами клеток мишеней:

Экзотоксины

Энтеротоксины

Нейротоксины

Дермонекротоксины

Лейкоцидины

Цитотоксины

Гемолизины

Эндотоксины

- **Эндотоксины** отличаются от экзотоксинов по многим свойствам.
- Эндотоксины являются липополисахаридами (ЛПС) наружной мембраны грамотрицательных бактерий.

Характеристика эндотоксинов

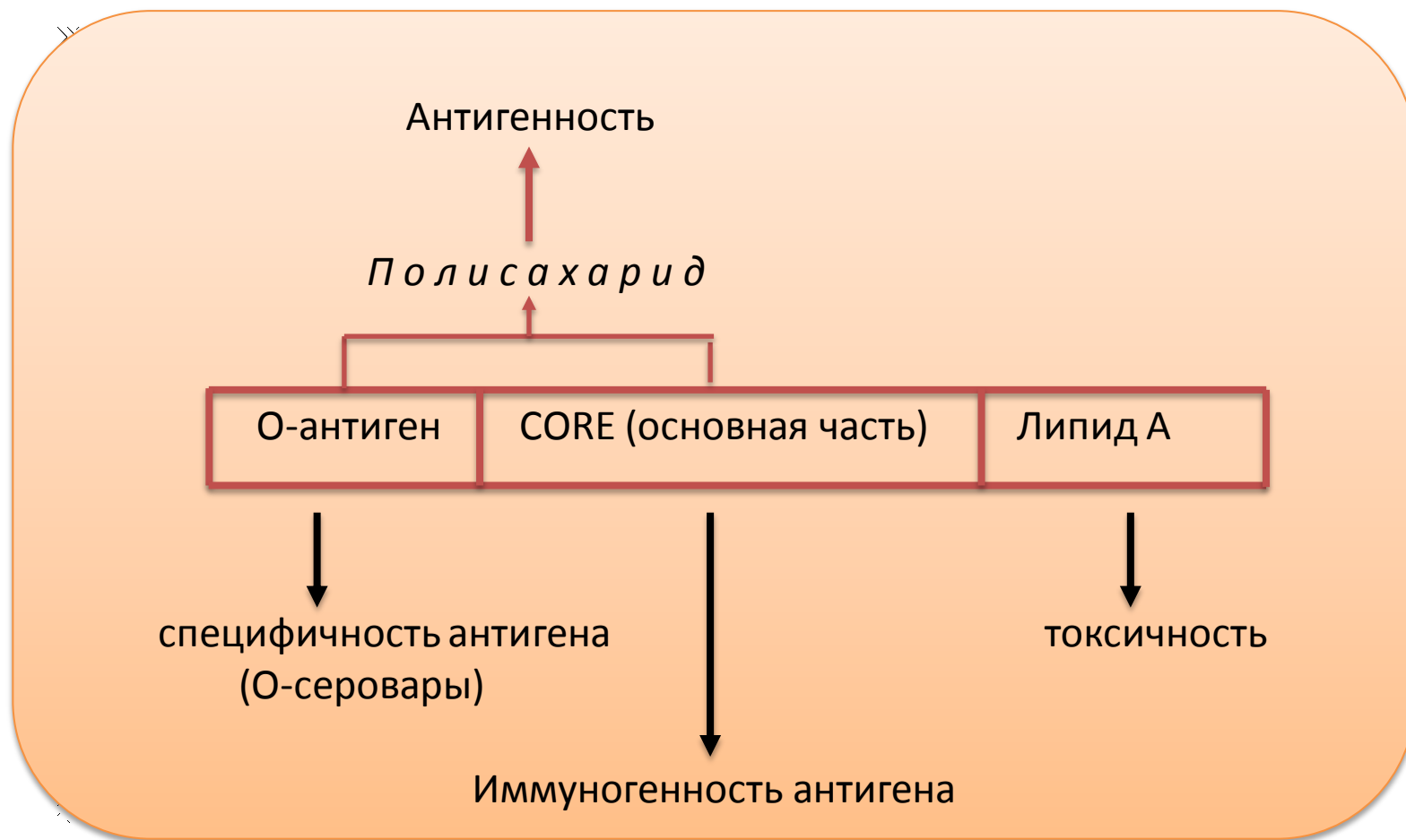
- Представлены липополисахаридным комплексом
- Связаны с микробной клеткой
- Относительно малотоксичны
- Термостабильны
- Вызывают симптомы общей интоксикации
- Не превращаются в анатоксин (токсоид)
- В основном образуются грамотрицательными бактериями

Липополисахарид

ЛПС по химическому составу состоит из комплекса **полисахарида и липида**.

- **Полисахаридный комплекс** состоит из О-антигена и базисной части и обеспечивает антигенность ЛПС. О-антиген обладает значительной изменчивостью и может отличаться даже у представителей одного вида.
- Поэтому в пределах одного вида бактерий по различию антигенной структуры выделяют О-серовары.
- Базисная часть достаточна стабильна и остается постоянной у микроорганизмов одного рода и даже семейства. Этим объясняется наличие перекрестно реагирующих антигенов у многих микроорганизмов.
- Липидный комплекс состоит из липида А, который обуславливает токсигенность ЛПС.
- Структура липида А одинакова у всех видов грамотрицательных бактерий (исключение составляют - *Bacteroides fragilis*, *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.)

Схема строения липополисахаридного комплекса.



Экзотоксины	Эндотоксины
<i>Вырабатывается живыми микробными клетками, достигают высокой концентрации в жидкой питательной среде.</i>	<i>Являясь составной частью клеточной стенки грамотрицательных бактерий, высвобождается после их гибели.</i>
<i>Вырабатывается как грамположительными так и грамотрицательными бактериями .</i>	<i>Образуется только грамотрицательными бактериями</i>
<i>Белки с молекулярной массой 10000-900000 Да .</i>	<i>Липополисахаридный комплекс. Токсигенность обусловлена липидом А</i>
<i>Относительно термолабильны, быстро разрушаются при температуре выше 60 С .</i>	<i>Относительно термостабильны, при температуре 60 С сохраняет токсичность в течении часа.</i>
<i>Обладают высокой антигенностью.</i>	<i>Обладает низкой антигенностью</i>
<i>Под воздействием некоторых факторов превращаются в анатоксин, используемый в качестве вакцины</i>	<i>Не превращаются в анатоксин(токсоид).</i>
<i>Обладает высокой токсичностью.</i>	<i>Обладает слабой токсичностью.</i>
<i>Не обладают пирогенным эффектом</i>	<i>Обладают пирогенным эффектом</i>
<i>Синтез детерминируется внехромосомными генами .</i>	<i>Синтез детерминируется только хромосомными генами.</i>
<i>Обладает избирательным действием на органы и ткани.</i>	<i>Не обладает избирательным действием.</i>

Факторы патогенности бактерий (ФПБ)

ФПБ

Структурные компоненты клеток

- Капсула
- Пили
- Жгутики
- Антигены (белки
клеточной стенки)

Ферменты

- Плазмокоагулаза
- Фибринолизин
- Гиалуронидаза
- Лецитиназа
- Нейраминидаза и др.

Токсины

- Экзотоксины
- Эндотоксины

ФПБ обеспечивает

Инвазивность (внедрение)

Адгезивность
Подвижность
Колонизация
Пенетрация
Ферменты
(гиалуронидаза,
нейраминидаза,
фибринолизин и др.)

Агрессивность

Капсула
Антигены клеточной
стенки
Ферменты
(лецитовителаза,
коагулаза, ДНК-аза и др.)
Агрессины

Токсичность

Нейротоксины
Гистотоксины
Энтеротоксины
Лейкоцидины
Протеазы
Продукты расщепления
тканей

Роль макроорганизма в развитии инфекционного процесса

- **Возраст** (*«детские инфекции»*)
- **Состояние нервной системы**
- **Состояние эндокринной системы**
- **Роль питания**
- **Пол**
- **Наследственные факторы**
- **Состояние иммунной системы**
- **Роль нормальной микрофлоры** (*колонизационная резистентность*)

Роль окружающей среды в развитии инфекционного процесса

- **Воздействие температуры («простудные» заболевания)**
- **Действие облучения**
- **Действие общественных факторов («общественные заболевания»)**
- **Действие антропогенных и экологических факторов (природные бедствия)**
- **Действие ятрогенных факторов**

Особенности инфекционных заболеваний

- Каждая инфекционная болезнь вызывается **определённым возбудителем (этиологический фактор)** , другими словами каждый патогенный микроорганизм вызывает только определённую болезнь (или болезни).
 - Бактериальные и вирусные инфекции, микозы
 - Протозоозы, гельминтозы, инфестации
- Инфекционные заболевания характеризуются контагиозностью
 - **Индекс контагиозности** – показывает отношение числа заболевших после контакта с источником инфекции к общему числу контактировавших с этим источником.
- Инфекционным заболеваниям свойственна цикличность течения
- После инфекционного заболевания формируется **приобретённый иммунитет**

Источники инфекции

- **Антропонозы**- источник инфекции только человек
- **Зоонозы**- источник инфекции больные животные
- **Сапронозы** - источник инфекции объекты окружающей среды

Механизмы заражения

- **Воздушно-капельный механизм** – возбудитель в основном локализован в верхних дыхательных путях , при разговоре, кашле и чихании попадает в окружающую среду воздушно-капельным или воздушно-пылевым путем .
Данным механизмом передаются возбудители инфекций дыхательных путей
- **Фекально-оральный механизм** – возбудитель в основном локализован в кишечнике, в окружающую среду выделяется с испражнениями и передается алиментарным путем (пищевой и водный пути). Данный механизм передачи присущ для кишечных инфекций.
- **Контактный механизм** – возбудители могут локализоваться в разных местах, и разными путями попадают в окружающую среду.
- заражение возможно прямым или опосредованным контактом
- **Трансмиссивный механизм**- возбудитель находится в крови больного человека или животного и передается кровососущими насекомыми
(малярия , сыпной тиф и др.)
- парентеральный путь заражения также относится к трансмиссивному механизму

Периоды инфекционных болезней

- **Инкубационный** , или **скрытый период** охватывает период от попадания патогенного микроба в организм до появления первых симптомов. У большинства заболеваний этот период длится 1-2 недели.
- **Продромальный** (от греч. *prodromos* – предвестник), или **период предвестников** наступает после инкубационного и характеризуется неспецифическими симптомами (повышение температуры, головные боли, слабость, вялость)
- **Период клинических проявлений** , начинается после продромального периода и характеризуется специфическими для каждой инфекции симптомами .
 - *общие признаки, характерные симптомы, патогномоничные симптомы.*
- **Выздоровление (реконвалесценция)** – период угасания симптомов и восстановления функций организма.
 - *Выздоровление, микробоносительство, переход в хроническую форму, летальный исход.*

Формы инфекционного заболевания

- **В зависимости от происхождения:**
 - *экзогенная, эндогенная инфекция или аутоинфекция*
- **В зависимости от локализации возбудителя в организме**
 - *очаговая, генерализованная инфекция*
- **В зависимости от распространения возбудителя и его токсина в организме**
 - *бактериемия (сепсис), вирусемия, токсинемия*
- **В зависимости от количества возбудителя**
 - *моноинфекция, микст-инфекция*
- **Суперинфекция** – повторное заражение тем же возбудителем до выздоровления
- **Реинфекция** - повторное заражение тем же возбудителем после полного выздоровления.
- **Рецидив** - возврат симптомов заболевания без повторного заражения.

Формы инфекционного заболевания

- **В зависимости от продолжительности пребывания возбудителя в организме различают:**
 - **Острые инфекции** – относительно непродолжительные, длятся от одной недели до одного месяца (грипп, корь, чума и др.).
 - **Хронические инфекции** - характеризуются длительным (6 месяцев и более) течением (туберкулез, лепра, бруцеллез, сифилис и др.). При хронических инфекциях наблюдают длительную **персистенцию** возбудителя в организме.
 - **Микробоносительство** (бактерио-, паразито-, вирусо-, микробоносительство) – возбудитель персистирует в организме определенное время, иногда может оставаться на всю жизнь. Микробоносительство может протекать **латентно, скрыто** или же как **дремлющая** инфекция.
- **В зависимости от клинического проявления различают:**
 - *Типичные, атипичные, инapparантные (латентные, скрытые, субклинические, бессимптомные), стертые, молниеносные (фульминантные), abortивные.*

Особенности распространения инфекционных заболеваний

- **Эпидемия** - прогрессирующее во времени и пространстве массовое распространение инфекционного заболевания среди населения.
- Распространяясь инфекционное заболевание может охватывать несколько стран, даже континенты – **пандемия**.
- Иногда инфекция встречается в единичных - **спорадических** случаях.
- Если инфекционная болезнь распространена только в определенной местности то это называется **эндемией**.
Эндемии – это чаще всего *природно-очаговые* заболевания с определённым источником инфекции и переносчиками.

Биологический метод

Заражение лабораторных животных проводят с целью:

- изучения патогенности и вирулентности микробов,
- выделения чистой культуры из патологического материала,
- создания экспериментальных инфекций

Биологический метод

Моделирование инфекции на животных

Исследуемый материал
(обогащение или инактивирование сопутствующей
микрофлоры)

Выбор животного

Выбор метода заражения

Наблюдение за животным

Вскрытие животного, взятие и
исследование материала

Результат



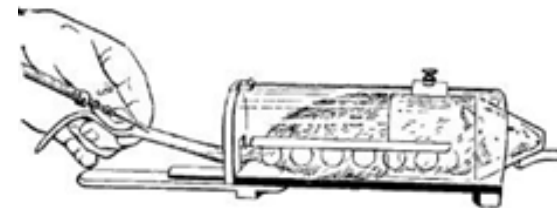
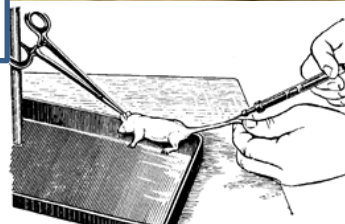
Подготовка лабораторных животных к эксперименту.

- Выбор животных по весу, полу и возрасту
 - при выборе лабораторных животных учитывается степень их чувствительности к исследуемому возбудителю (например, морские свинки чувствительны к туберкулезу, дифтерии, чуме, сибирской язве; белые мыши – туляремии, ботулизму, столбняку и др.) .
- Маркировка животных

Подготовка инструментов и материалов

- Все инструменты используемые при манипуляции должны быть стерильными.
- Материал, вводимый животному, разбавляют в стерильном физиологическом растворе. Раствор набирают в шприц. Пузырьки воздуха со шприца, также лишний материал выводится в стерильную вату замоченную в 5%-ом хлорамине, 5%-ой карболовой кислоте или же в спирте.
- Все инструменты используемые в заражении животных должны быть простерилизованы.

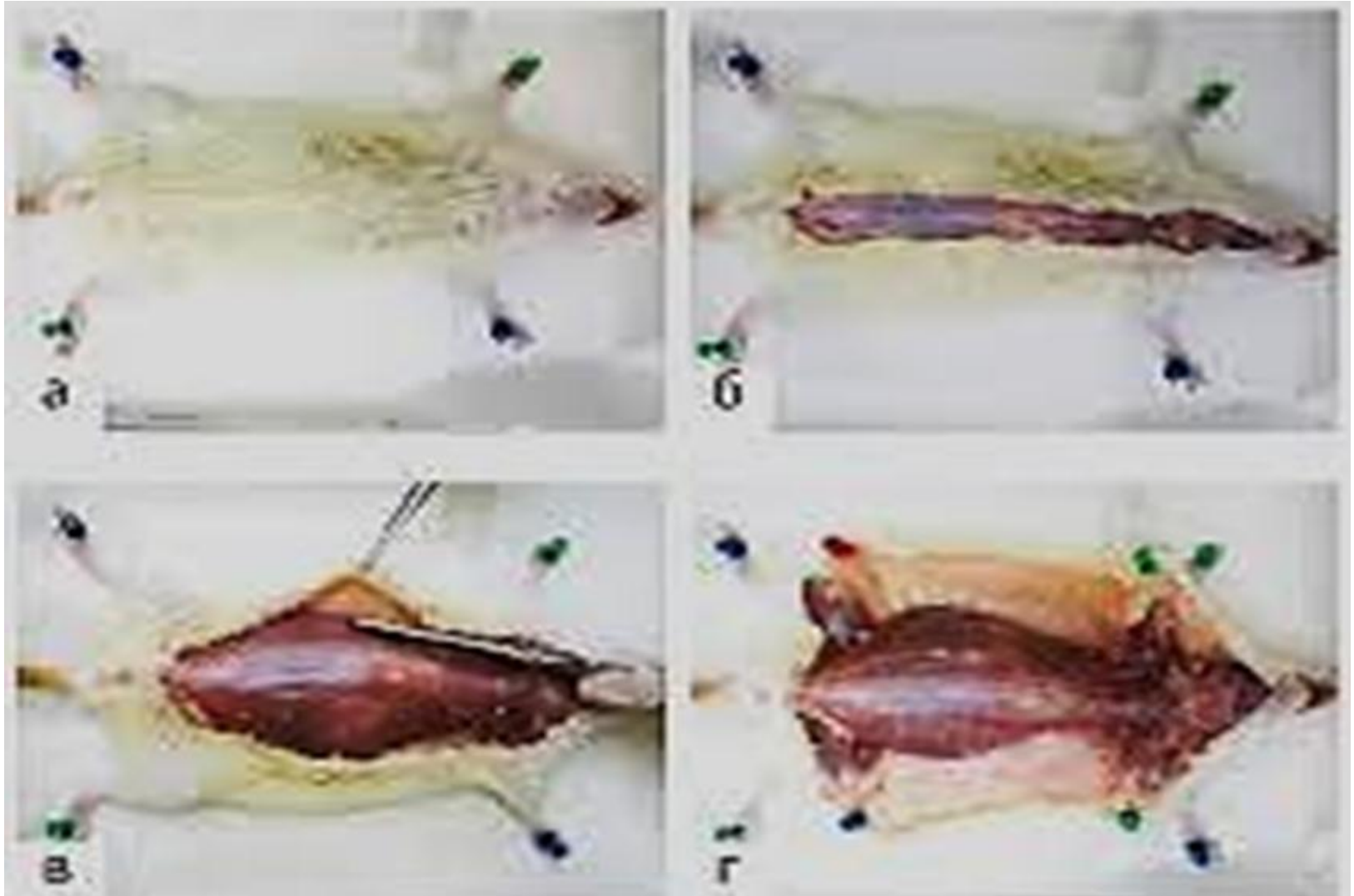
Методы заражения лабораторных животных



Вскрытие и бактериологическое исследование трупа лабораторного животного (белые мыши)

- Целью бактериологического исследования трупа животного является выделение возбудителя, вызвавшего смерть животного, установление места локализации и получения чистой культуры возбудителя.
- Для предотвращения загрязнения, вскрытие трупа и взятие материала для посева проводится сразу после гибели животного в асептических условиях.
- В случае необходимости животное умерщвляют согласно **принципам биоэтики**. Согласно этим принципам манипуляцию проводят в условиях полного обезболивания лабораторных животных.

Вскрытие трупа лабораторного животного (белые мыши)



Бактериологическое исследование лабораторных животных.

Живое животное:

- Кровь
- Экссудат из полости живота и др.

Погибшее животное:

- Кровь
- Кусочки различных органов
- Спинномозговая жидкость
- Жидкости с различных полостей и др.

Бактериологическое исследование трупов лабораторных животных

- После вскрытия исследуют внутренние органы, готовят мазок-отпечаток с органов и делают инокуляцию в кровяной агар (поверхностью среза органа касаются питательной среды)
- Параллельно готовятся мазки-отпечатки с печени, селезенки, почек. Мазки-отпечатки фиксируют раствором Никифорова (равные концентрации спирта и эфира) и красят метиленовым синим или методом Романовского-Гимзы, микроскопируют.
- Инокулированные питательные среды инкубируют 24-48 часов при температуре 37°C .
- Полученные в результате культивации патологического материала микроорганизмы, идентифицируют по морфологическим, культуральным, биохимическим и др. свойствам

Определение патогенности и вирулентности

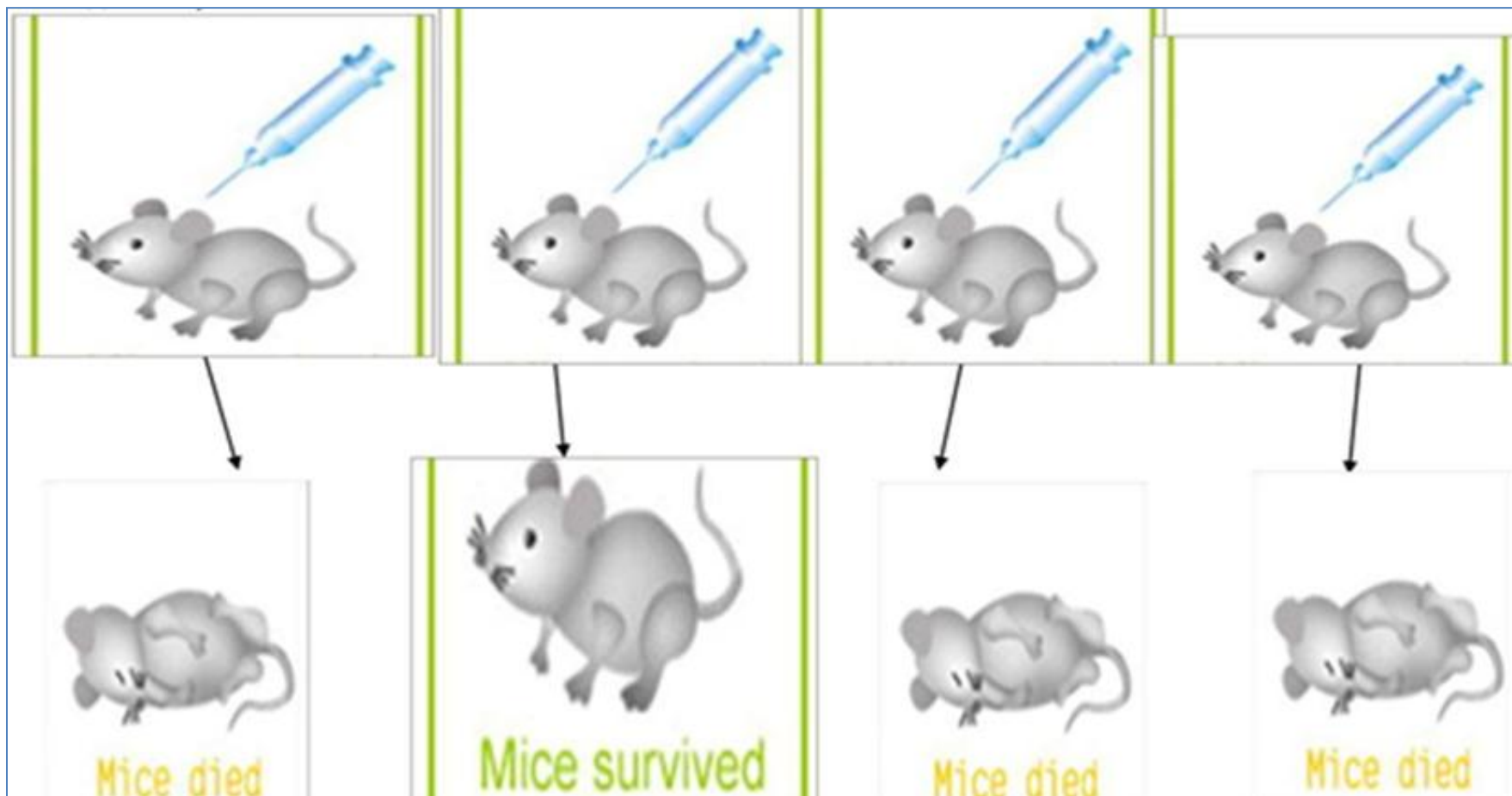
- В нынешнее время согласно **принципам биоэтики** использование лабораторных животных с целью изучения патогенности и вирулентности ограничено.
- Наибольшее применение получили другие методы- заражение культуры клеток, куриных эмбрионов, культуры простейших.
- Также определяют отдельные факторы патогенности микроорганизмов или же их генетические детерминанты.

Определение патогенности и вирулентности

(изучение адгезивности, инвазивности и цитотоксичности микробов)

- Для изучения адгезивности, инвазивности и цитотоксичности микробов проводят заражение стандартных однослойных клеточных культур (HeLa, Hep-2 и др.). Спустя определенное время культивирования в оптимальных условиях, сливают культуральную жидкость, проводят смыв для удаления не прикрепившихся клеток, фиксируют и микроскопируют
- Под микроскопом подсчитывают 200-300 клеток с цитопатическими изменениями. Также подсчитывается внутриклеточно и внеклеточно расположенные микроорганизмы.
- Определяют число микроорганизмов расположенных внутри и вне одной клетки (**индексы адгезии и инвазии**), определяют процентное содержание клеток, подвергшихся цитопатическому действию (**индекс цитотоксичности**)

Реакция нейтрализации токсина антитоксином *in vivo*



Иммунитет

- От греч. «*immunitas*» - освобождение от чего-либо, неприкосновенность.
- *Иммунитет* –это способ защиты организма от генетически чужеродных веществ- антигенов экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма.

Виды иммунитета

- **Врожденный или видовой иммунитет** – передающаяся по наследству невосприимчивость данного вида и его индивидов к какому-либо антигену.
- **Приобретенный иммунитет** – это невосприимчивость приобретаемая в процессе онтогенеза в результате естественной встречи с этим антигеном организма. От поколения к поколению не передается.

Приобретенный иммунитет

Приобретенный иммунитет делят на две группы активный и пассивный .

- Активный иммунитет
 - естественный
 - искусственный
- Пассивный иммунитет
 - естественный
 - искусственный

Формы проявления иммунитета

- антибактериальный
- противовирусный
- антитоксический
- антифунгальный
- антипаразитарный
- трансплацентарный
- противоопухолевый
- стерильный и нестерильный иммунитет

Неспецифический и специфический иммунитет

Стерильный и нестерильный иммунитет

- **Стерильный иммунитет** – обеспечивает полную элиминацию возбудителя из организма.
- **Нестерильный иммунитет** - не обеспечивает полное удаление возбудителя из организма, он сопровождается присутствием возбудителя, н-р при туберкулезе , сифилисе и др. болезнях. Его называют также **инфекционным иммунитетом**

Специфический иммунитет

- Выработка специфических факторов зависит от вида антигенов, попадающих в организм .
- Факторы защиты образованные против одного вида антигена , не защищают от других, точнее эти факторы обладают специфичностью.

Факторы неспецифического иммунитета

- Неспецифические факторы защиты можно подразделить на: гуморальные и клеточные , специализированные и неспециализированные.
- **Специализированные факторы защиты** первым делом выражают функцию защиты в то время как **неспециализированные факторы** или неспецифическая резистентность , выполняют другую функцию, при этом защитная функция играет второстепенную роль
- **Гуморальные факторы** – представлены растворимыми веществами.
- **Клеточные факторы** – представлены различными клетками.

Неспециализированные факторы защиты, или неспецифическая резистентность

- Кожа и слизистые оболочки – наружные защитные барьеры организма.
- Обязательным условием для выполнения защиты от поступающих снаружи антигенов является- целостность кожи и слизистых .
- При нарушении целостности кожи и слизистых облегчается проникновение микроорганизмов в организм.

Неспецифические гуморальные факторы защиты

- Неспецифические факторы защиты обнаруживаются во всех тканях организма и в крови в большом количестве.
- Обычно они обладают антимикробным действием , или же участвуют в активации других факторов иммунитета .
- К неспецифическим гуморальным факторам защиты относятся **секреторные иммуноглобулины, белки системы комплемента, лизоцим, С-реактивный белок, трансферрин, интерферон (ИФН) и др.**

Лизоцим

- Лизоцим – вещество с ферментативной активностью, имеет молекулярную массу около 14 кДа.
- Разрушает гликозидные связи между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином клеточной стенки бактерий.
- В результате нарушается синтез клеточной стенки бактерий, образуются сферопласты и протопласты.

Лизоцим

- Лизоцим вырабатывается в основном моноцитами, макрофагами, нейтрофилами.
- Относительно в больших концентрациях содержится в яичном белке, в слезной жидкости, в слюне, мокроте, в секрете слизистой носа, сыворотке крови.
- Высокие концентрации лизоцима обнаруживаются в тканях – хрящевой ткани, желудке, в меньшей концентрации- в кишечнике, почках, печени, миндалинах и мозге.
- Лизоцим не обнаруживается в спинно-мозговой жидкости, его содержание в слезе в 100-160 раз превышает содержание в сыворотке крови.

Комплемент

- Приблизительно 130 лет назад В. Исаев и Р. Пфейффер в свежей сыворотке крови животных обнаружили вещество обладающее бактериолитическим действием.
- В последствии этот сывороточный антимикробный фактор назвали алексином или комплементом (от лат. *complementum* – пополнение) .
- По современным представлениям система комплемента представлена более чем 20 термолабильными и термостабильными компонентами (C1,C2,C3 и др.) и составляют до 10% глобулиновой фракции крови.

Комплемент

Активация комплемента происходит вследствие взаимных биологических превращений протеаз в определенной последовательности.

Система комплемента обладает достаточно широкой биологической активностью, но основная функция заключается в лизисе клеток.

Комплемент

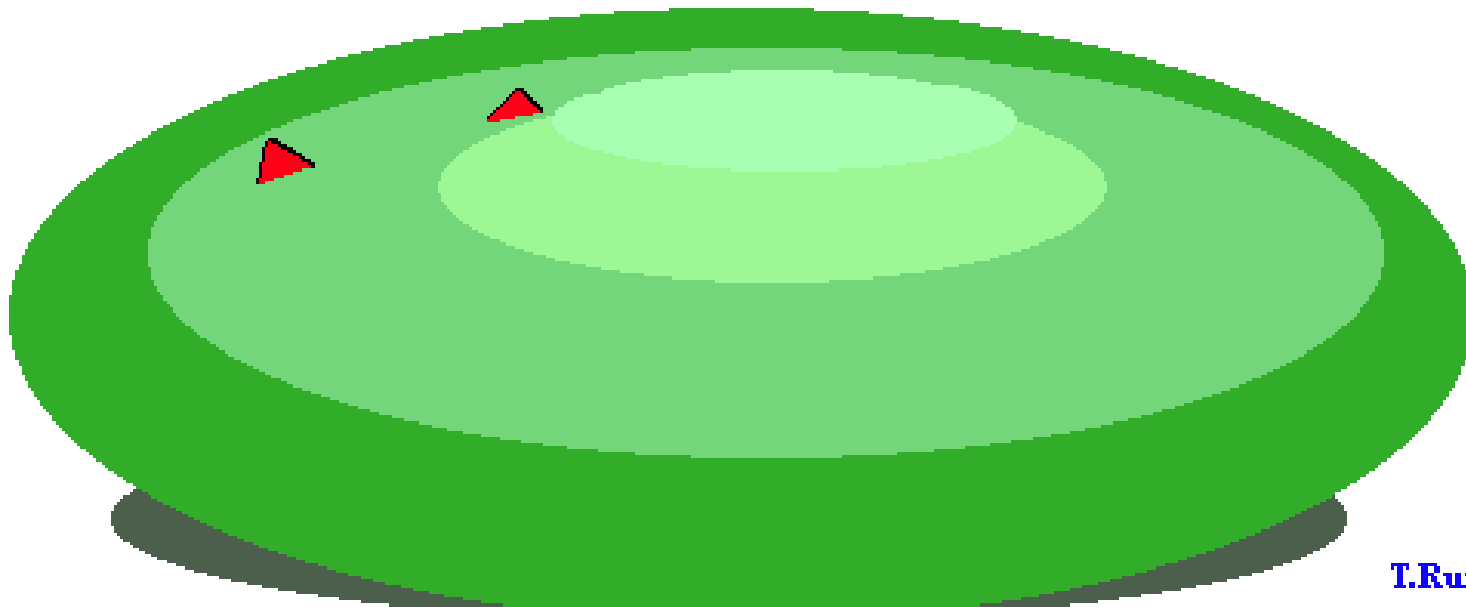
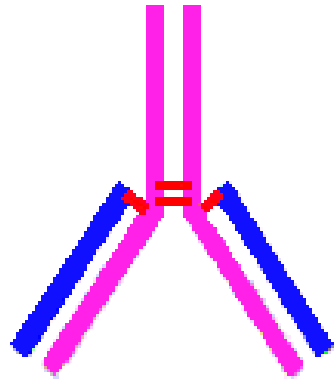
- Систему комплемента можно представить в виде 3 групп белковых комплексов .
- Две из них обеспечивают разными путями активацию С3-компонента. Этот компонент обладает свойством опсопинов и участвует в фагоцитозе.
- Один из фрагментов С3-С3b активирует третий комплекс (С5-С9). Последний в свою очередь действуя на мембрану клетки-мишени вызывает ее осмотический лизис. Этот комплекс получил название мембраноатакующий комплекс.
- Одновременно фрагменты компонентов С3а и С5а участвуют в хемотаксисе
- С3а и С5а анафилотоксины, вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов, а это в свою очередь вызывает аллергическую реакцию.

Активация системы комплемента

- *По классическому пути* - первый компонент (C1) системы комплемента активируется комплексом антиген-антитело.
- В результате C1 компонент приобретает ферментативные свойства и расщепляет следующие компоненты системы C2 и C4 .
- Образованные из C2 и C4 субкомпоненты (C2a и C4b) формируют протеазный комплекс и расщепляют C3 компонент с образованием C3 конвертазы классического пути
- В результате образуется мембраноатакующий комплекс.

Активация системы комплемента

1



Активация системы комплемента

- **Альтернативный путь** активации комплемента проходит без участия антител. Этот путь характерен для защиты от грамотрицательных микробов.
- Каскадная реакция при альтернативном пути начинается с взаимодействия антигена (полисахарида) с протеинами В, D и пропердином Р с последующей активацией компонента С3. Далее реакция идет как при классическом пути – образуется мембраноатакующий комплекс.

Активация системы комплемента

- Лектиновый путь активации комплемента также происходит без участия антител.
- Он инициируется особым **маннозосвязывающим белком** сыворотки крови, который после взаимодействия с остатками маннозы на поверхности микробных клеток катализирует C4. Дальнейший каскад реакций сходен с классическим.
 - **маннозосвязывающий белок**- нормальный протеин сыворотки крови. Прочно связываясь с маннозой на поверхности микробной клетки, способна опсонизировать их.

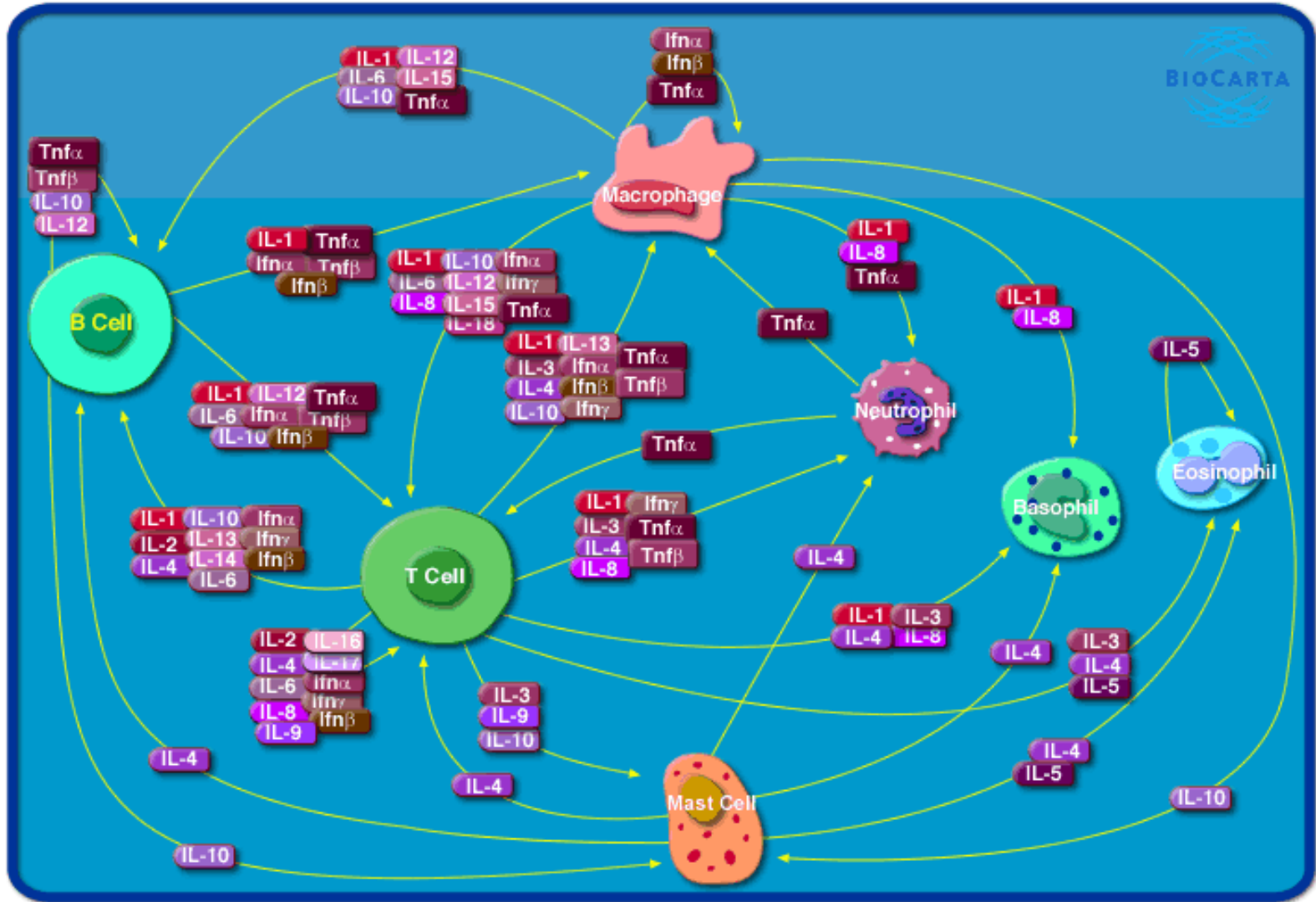
С - реактивный белок

- Во время острого воспалительного процесса в сыворотке крови наблюдается резкое возрастание количества белков острой фазы, н-р, С-реактивного белка
- С-реактивный белок получил название из-за способности взаимодействовать с полисахаридом С клеточной стенки пневмококков .
- Вместе с пропердином С-реактивный белок является инициатором активации комплемента по альтернативному пути.
- Количество С-реактивного белка в крови увеличивается при различных инфекционных заболеваниях.

Цитокины

- Для восприятия цитокинового сигнала клетка экспрессирует соответствующие рецепторы, которые могут взаимодействовать с несколькими различными цитокинами;
- Цитокины не депонируются в клетке, а синтезируются после соответствующего стимула;
- Цитокины могут воздействовать как на рядом расположенную клетку, так и на клетку-продуцент;
- Цитокиновая регуляция носит каскадный характер: активация клетки одним цитокином вызывает синтез другого;
- В отличие от гормонов внутренней секреции, в подавляющем большинстве это короткодистантные медиаторы- их эффекты проявляются на месте выработки. Вместе с тем ряд провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, α -ФНО и др.) могут оказывать действие системного характера.

ЦИТОКИНЫ



Классификация цитокинов

По биологическому действию и структуре различают:

- интерлейкины (ИЛ),
- интерфероны (ИФН),
- фактор некроза опухоли (ТНФ),
- колониестимулирующий фактор,
- хемокины и др. цитокины.

Классификация цитокинов

В зависимости от клетки-продуцента различают:

- синтезируемые моноцитами и макрофагами- **МОНОКИНЫ** ,
- синтезируемые лимфоцитами- **ЛИМФОКИНЫ** и т.д.
- Основной продуцент лимфокинов Т-хелперы.
- Стимуляция Т- хелпера (Th) антигеном приводит к активации и синтезу ИЛ-2 , дифференциации на Th1 и Th2 лимфоциты.
- Th1 лимфоциты синтезируют интерферон, ИЛ-2, TNF.
- Th2 лимфоциты синтезируют ИЛ-4,5,6,9,10,13 .

Цитокины классифицируются в зависимости от выполняемой функции

- Провоспалительные иммунные медиаторы (ИЛ-1, -6, -12, TNF- α и др.);
- Воспалительные иммунные медиаторы (ИЛ-5, -9, -10, γ -ИФН и др.);
- Регуляторы пролиферации и дифференциации лимфоцитов (ИЛ-2, -4, -13 и др.);
- Факторы развития клеток и колониестимулирующие факторы (ИЛ-3, -7, GM-CSF и др.);
- Хемокины , или клеточные хемоаттрактанты (ИЛ-8 и др.);

Интерлейкины

К настоящему времени известно более 20 видов. Их обозначают арабскими цифрами.

- Одним из первых был открыт ИЛ-1, главными продуцентами которого являются моноциты и макрофаги.
- На первых этапах реакций иммунного ответа – играют роль неспецифических переносчиков информации об антигенной стимуляции от макрофагов Т-хелперам.
- ИЛ-2 изучен также одним из первых. Основные продуценты Т-хелперы, основными объектами действия являются активированные Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры.
- Способствует пролиферации Т-лимфоцитов, стимулируют дифференциацию Т-киллеров, усиливают цитотоксическую активность естественных киллеров.
- ИЛ-2 считается одним из факторов роста активированных В-лимфоцитов. Под его действием усиливается синтез иммуноглобулинов.

Факторы некроза опухоли

- *Факторы некроза опухоли (ФНО)* получили название из-за способности индуцировать лизис опухолевых клеток .
- α -ФНО и β -ФНО, β -лимфотоксины – гликопротеины этой группы.
- β -ФНО также называется α -лимфотоксином. Главными продуцентами α - и β -лимфотоксинов являются Т-киллеры.
- Эти цитокины имеют соответствующие рецепторы на клетках-мишенях. Через рецепторы они передают сигнал во внутрь клеток, в результате происходит апоптоз клетки-мишени.

Интерферон

- *Интерферон (ИФН)* – синтезируется не только в иммунокомпетентных клетках, но и в соматических клетках.
- Обладает видовой специфичностью- интерферон, образованный клетками человека, функционально активен только в организме человека
- Индуктором синтеза ИФН в первую очередь являются вирусы. Бактерии, грибы, микоплазмы и другие микроорганизмы , их антигены и неспецифические стимуляторы типа фитогемагглютенина также могут быть его индукторами.
- Интерферон замедляет репликацию вирусов внутри клетки-хозяина воздействуя на тРНК и синтез белков.

интерфероны

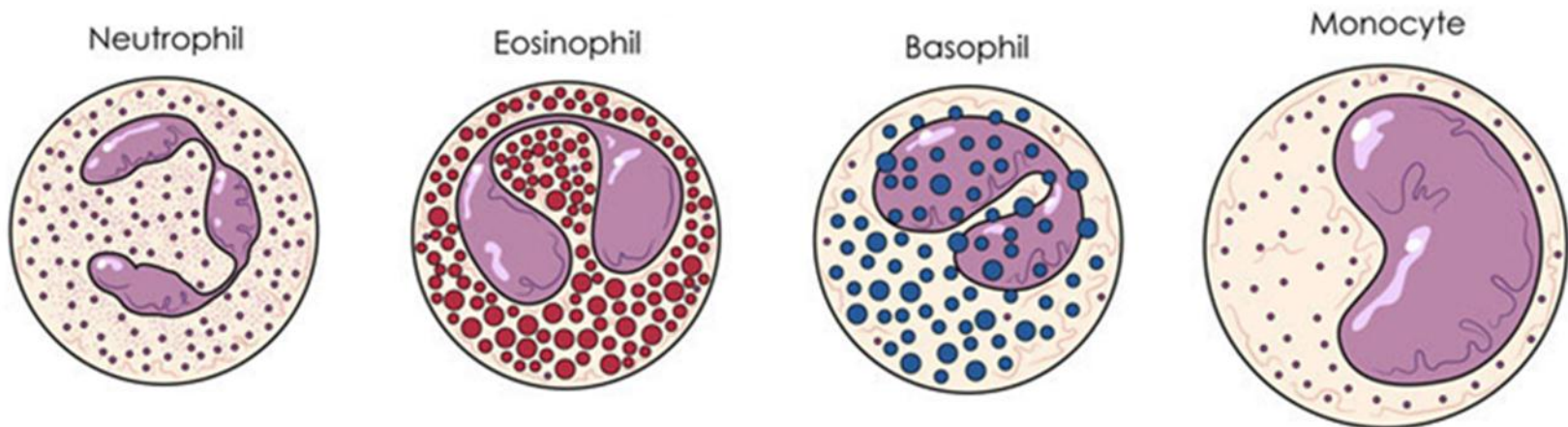
- α -ИФН вырабатывается лейкоцитами. α -ИФН влияя на функциональную активность иммунокомпетентных клеток играет роль медиатора иммунной системы.
- Под его действием активируются макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры.
- β -ИФН вырабатывается соматическими клетками (фибробластами) организма в ответ на вирусную инфекцию. Синтезируется в результате активации митогенами или же рестимуляцией антигенами Т- и В-лимфоцитов.
- γ -ИФН ослабляет пролиферацию лейкоцитов и других клеток, снижает биосинтез антител *in vitro*.

Клеточные факторы неспецифической защиты.

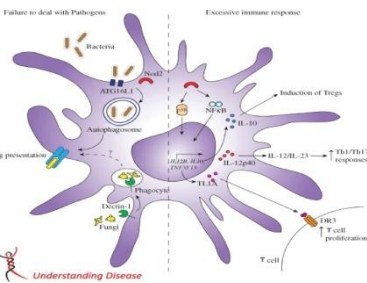
- В первую очередь неспецифическая клеточная защита осуществляется фагоцитами. Фагоциты разделяют на микро- и макрофаги.
- К микрофагам в первую очередь относятся нейтрофильные гранулоциты, а к макрофагам относятся моноциты и тканевые макрофаги.
- Все эти клетки относятся к моноцитарно-фагоцитарной системе.

Другие клетки, обладающие фагоцитарной активностью.

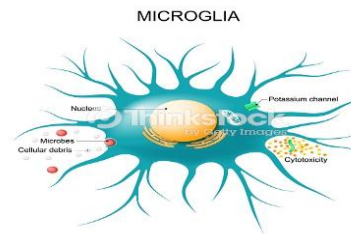
- эндотелиальные клетки крови и лимфатических сосудов,
- клетки плевральной и перитонеальной оболочек,
- звездчатые ретикулоэндотелиоциты печени (Купферовские клетки),
- дендритные клетки лимфатических узлов (клетки Лангерганса),
- гистиоциты,
- фибробласты и др.



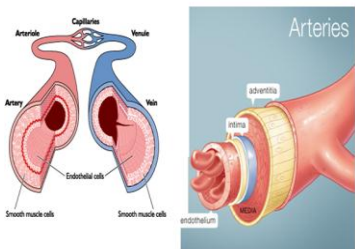
Другие клетки обладающие фагоцитарной активностью



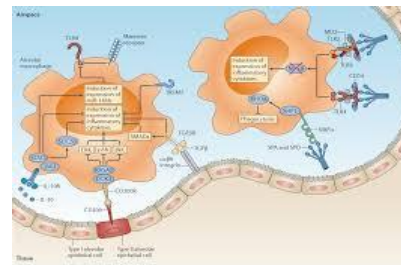
**Купферовские
клетки**



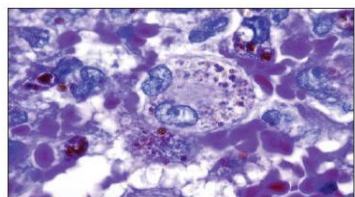
**Клетки
микроглии**



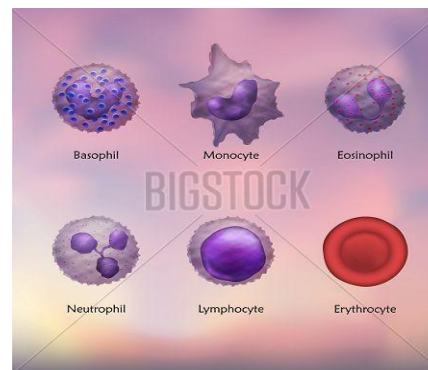
**Эндотелиальные
клетки**



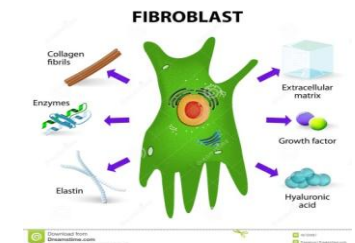
**Альвеолярные
макрофаги**



**Клетки
Лангерганса
(кожа)**



**Мезенхиальные
клетки
Остеокласты
(кости)
Дендритные
клетки**



Фибробласты

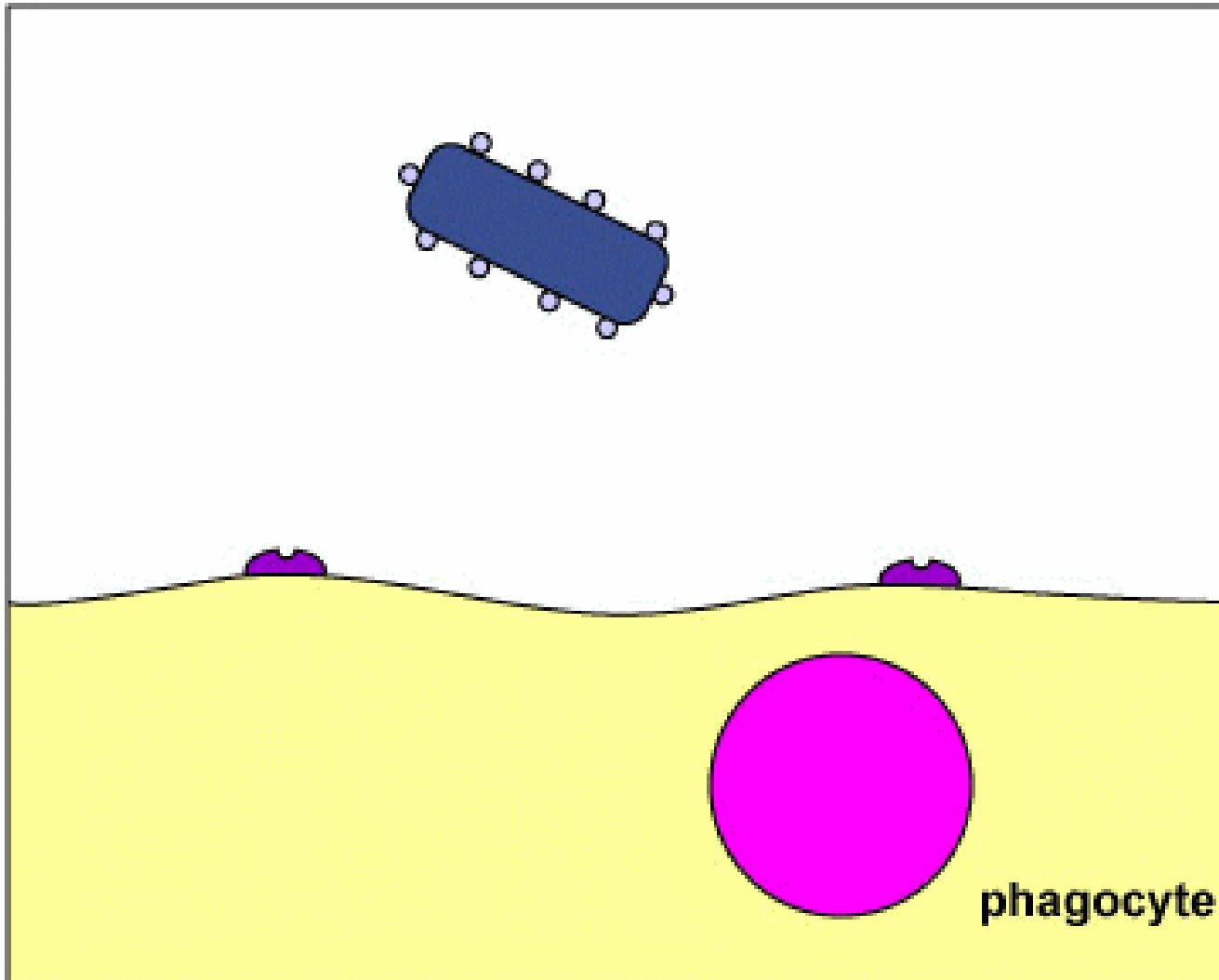
Фагоцитоз

- (от греч. *phagos*- пожираю, *cytos*-клетка) процесс поглощения и обезвреживания, в основном нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами, попавших в организм микроорганизмов, чужеродных частиц, измененных по антигенным свойствам клеток организма.

Этапы фагоцитоза

- Процесс фагоцитоза состоит из трех этапов- миграция, поглощение, гибель (киллинг) .
- Процесс начинается с приближения- миграции фагоцита к объекту поглощения.
- Хемоаттрактанты – продукты деятельности микроорганизмов , вещества образуемые в результате повреждения тканей и разрушения клеток. Под их воздействием происходит хемотаксис (от греч. *chymēia*- искусство сплавливания металлов, *taxis*-расположение, построение).

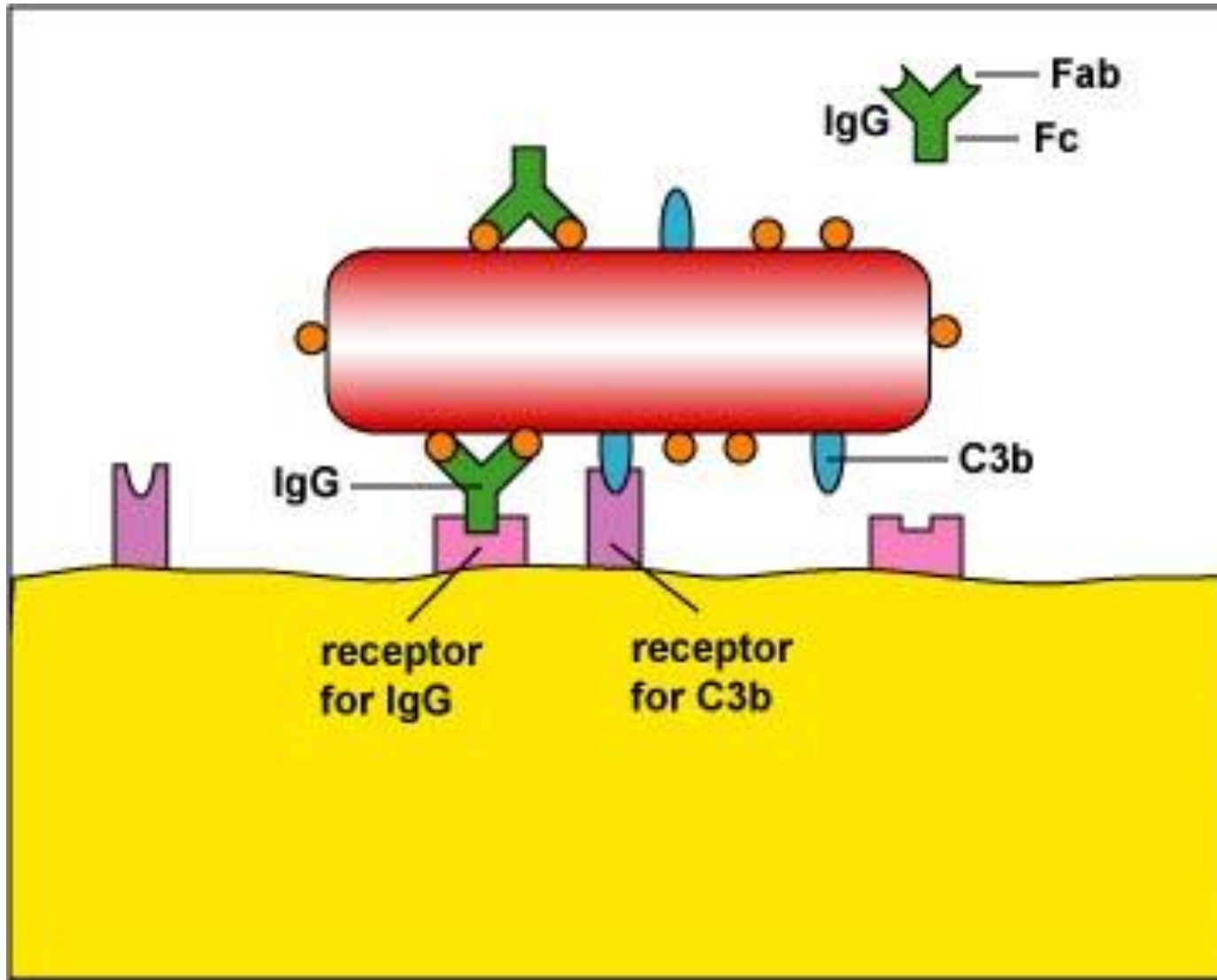
Процесс фагоцитоза



Опсонизация

- Опсонизация объекта подвергнутого фагоцитозу, т.е. соединение его с иммуноглобулинами и комплементом имеет большое значение в процессе фагоцитоза.
- Объект подвергающийся опсонизации с легкостью адгезируется либо адсорбируется на поверхности фагоцита, так как на мембранах фагоцитов имеются рецепторы для опсонинов.
- Процесс фагоцитоза может протекать и без опсонизации объекта, в этом случае эффективность его низкая.

Опсонизация



Механизм фагоцитоза

- Объекты адгезированные на мембране фагоцита окружаются псевдоподиями, заглатываются. И в результате в их протоплазме фагоцита образуются **фагосомы** (вакуоли).
- В следующей стадии внутри фагоцита происходит слияние фагосомы с лизосомами – образуется **фаголизосома**, в которой происходит обработка объекта ферментами, дезинтеграция и переваривание.
- Полное переваривание поглощенных фагоцитами микроорганизмов носит название **завершенного фагоцитоза**.

Механизм фагоцитоза

- ***Процессинг*** некоторых микроорганизмов внутри фагоцита может происходить и без процесса опсонизации.
- В некоторых случаях в активированных фагоцитах объекты не подвергаются процессингу . Это явление наблюдается при гранулематозных инфекциях (н-р, туберкулезе, бруцеллезе) и носит название ***незавершенного фагоцитоза***.

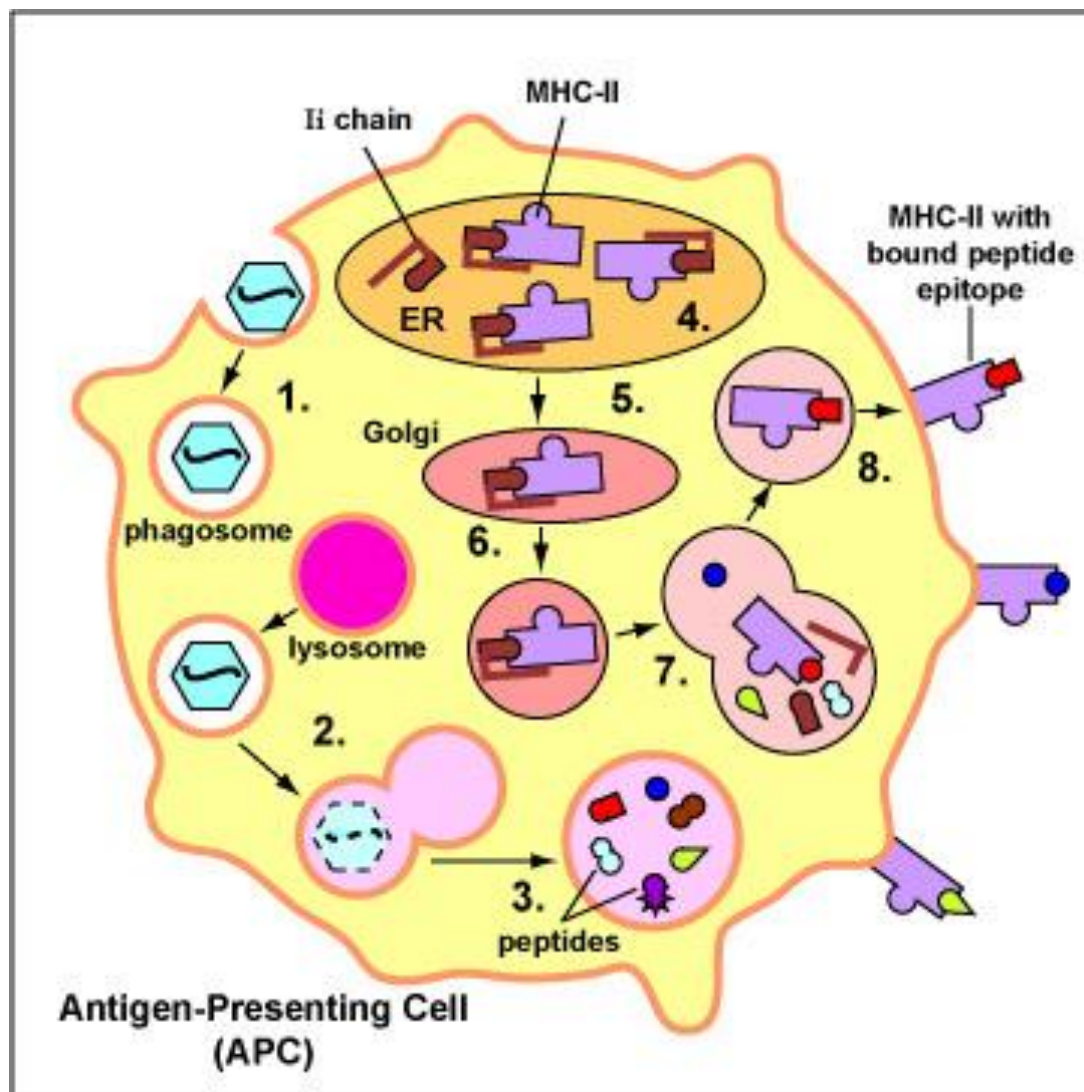
Киллинг микроорганизмов в фагоцитах

- Киллинг микроорганизмов в фагоцитах протекает по нескольким механизмам. Их можно подразделить на два вида - кислородзависимый и кислороднезависимый.
- Кислородзависимый механизм начинается сразу после формирования фагосомы, гибель микробов происходит за счет кислородных радикалов.
- Поглощение объектов фагоцитами сопровождается «респираторным взрывом»- выработкой свободных кислородных радикалов (супероксидного радикала и пероксида водорода).

Киллинг микроорганизмов в фагоцитах

- *Кислородзависимый механизм (свободные кислородные радикалы- O_2^- , $1O_2$, OH^- , OSl^- , HO^- и др., также H_2O_2)*
- *Кислороднезависимый механизм - ферменты лизосом фагоцитов после формирования фаголизосом оказывают литическое действие (лактоферрин, лизоцим, дефенсины, катионные белки, эластаза, коллагеназа и др.).*

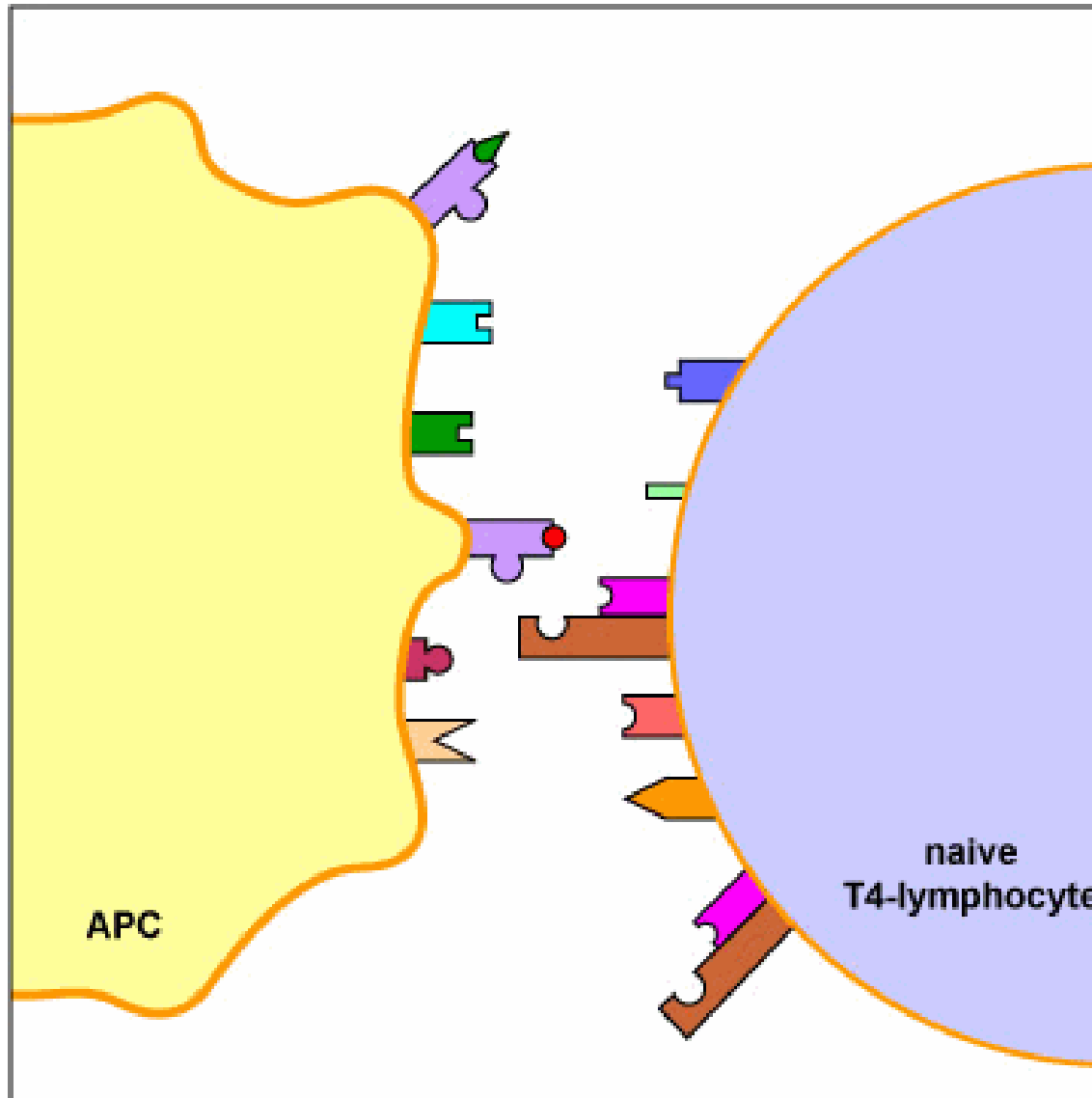
«переваривание» - процессинг микроорганизмов внутри фагоцитов



Антигенпрезентирующие клетки (АПК)

- Макрофаги и моноциты выполняют не только фагоцитарную функцию. По функциональной активности их делят на 2 большие субпопуляции:
- Первые участвуют только в процессе фагоцитоза, вторые участвуют в фагоцитозе и презентации антигена лимфоидным клеткам.
- Эти клетки получили название антигенпрезентирующих. Они обрабатывают антиген, подвергают процессингу и презентуют клеткам иммунного ответа - Т- и В-лимфоцитам, таким образом участвуют в формировании специфического иммунитета.

Презентация



Эозинофилы

- Эозинофилы – гранулярные лейкоциты крови, содержатся в соединительной ткани. Относятся к эффекторным клеткам-участникам иммунного ответа.
- В большом количестве накапливаются в очагах местных воспалений, вызванных гельминтами и выполняют функцию киллеров (антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность).
- На мембранах эозинофилы несут рецепторы к IgA и IgE, «распознающие» паразитов, отмеченные такими антителами.
- Активированная клетка выделяет ряд токсических субстанций, губительно действующих на гельминты.

Eosinophil



Базофилы

- К клеткам участвующим в неспецифической защите можно отнести базофилы - гранулярные лейкоциты, циркулирующие в крови.
- Различают базофилы слизистых и соединительной ткани.
- Наибольшее их количество содержится в коже, где в совокупности с иммунной системой участвуют в реакциях иммунного ответа, выполняя эффекторную функцию.

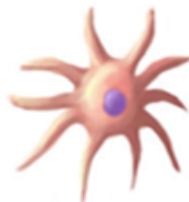
Basophil



Дендритные клетки

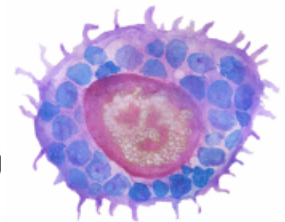
- Дендритные клетки – отростчатые клетки (отсюда и название), локализуются в лимфоидных органах и барьерных тканях - в основном в эпидермисе кожи (клетки Лангерганса), в лимфатических узлах (интердигитальные клетки) и дендритные клетки тимуса.
- На поверхности этих клеток экспрессируется МНС II класса. Являются наиболее активными антигенпрезентирующими клетками. Способны поглощать путем эндоцитоза, перерабатывать (процессировать) и представлять (презентировать) антиген Т-хелперам в комплексе с МНС II класса .

Dendritic Cell



Тучные клетки

- Клетки миелоидного ряда, располагающиеся вдоль барьерных тканей - слизистых оболочек и подкожной соединительной ткани.
- По набору синтезируемых биологически активных соединений и локализации выделяют две разновидности тучных клеток - клетки слизистых оболочек и клетки соединительной ткани.



Определение функциональной активности фагоцитарных клеток.

- Функциональная активность фагоцитарных клеток оценивается по способности к фагоцитозу, дегрануляции, внутриклеточному киллингу, способности образовывать активные формы кислорода.
- Для определения активности фагоцитирующих клеток подсчитывают фагоцитарный показатель, фагоцитарное число, опсоно-фагоцитарный индекс, ставят тест с нитросиним тетразолием (НСТ) и др.

Определение фагоцитарной активности лейкоцитов

- В пробирку с 2 % цитратом натрия в объеме 0,2мл добавляют 0,1мл исследуемой крови и перемешивают.
- Добавляют 0,05 мл микробной массы (0,5 млрд микробных клеток в 1 мл)
- Выдерживают 30 минут при температуре 37°C.
- Центрифугируют (2000-3000 об/мин), пастеровской пипеткой забирают осадок.
- Готовят мазки (3-5 шт.), окрашивают по Романовскому-Гимзе. Под микроскопом просматривают 100 лейкоцитов и количество проглоченных ими микробных клеток. Результат выражают в процентах.

Фагоцитарная активность и фагоцитарный индекс

- **Фагоцитарная активность**- относительное количество клеток участвующих в фагоцитозе.
- Для его определения инкубируют лейкоциты больного с различными микроорганизмами или другими частичками (латекс и др).
- Затем готовят мазки из смеси, окрашивают по Гимзе, подсчитывают 100 лейкоцитов и определяют количество клеток, поглотивших микроорганизмы.
- В приготовленных препаратах также возможно определить **фагоцитарный индекс (число)** –среднее количество микроорганизмов поглощенных одним фагоцитом

Определение фагоцитоза *in vivo*

- В брюшную полость белой мыши вводят 2-3 мл стерильного мясо-пептонного бульона.
- Спустя 3-4 часа вводят 0,5-1 мл суспензии стафилококка (в 1 мл 2 млрд.микробных клеток)
- Спустя 10-15 минут из брюшной полости отбирают жидкость, готовят мазок, окрашивают метиленовым синим и микроскопируют.
- Лейкоциты окрашиваются в голубой цвет, а внутриклеточно расположенные стафилококки - в темно-синий цвет.
- Среди просмотренных 100 клеток, определяют количество лейкоцитов, поглотивших стафилококки



Определение опсонического индекса

- Фагоцитарная активность меняется в зависимости от количества опсоинов в сыворотке крови. Для оценки степени активности опсоинов вычисляют **опсонический индекс**.
- Для этого проводят тест фагоцитоза с сывороткой больного и контрольной сывороткой и оценивают опсонический индекс для каждой сыворотки.
- Отношение фагоцитарного показателя сыворотки больного к таковому в контрольной сыворотке называется **опсоническим индексом**.
- При наличии в сыворотке больного опсоинов, индекс бывает больше единицы. Более высокий показатель опсонического индекса указывает на благоприятное течение инфекционного процесса.

Определение активных форм кислорода

- С этой целью определяют способность фагоцитов образовывать H_2O_2 , которая отображает активность их миелопероксидазной системы. Наиболее простым способом среди множества имеющихся тестов считается тест с **нитросиним тетразолием (НСТ-тест)**
- Принцип теста заключается в редукции нитросинего тетразолия до формазана под воздействием образованной лейкоцитами H_2O_2 .
- Исследуемую кровь инкубируют с нитросиним тетразолием при $37^{\circ}C$ в течении 20 минут. Включения формазана внутри фагоцитов определяют микроскопически, количество формазан позитивных клеток фагоцитов с вычисляют в процентах

Определение «киллинговой» активности фагоцитов

- Для оценки способности фагоцитов к **«киллингу»**, необходимо знать первоначальное количество фагоцитов и микробных клеток в проводимом тесте.
- Изменение количества микробных клеток до и после фагоцитоза позволяет судить о «киллинговой» способности фагоцитов.
- Количество выживших после фагоцитоза микроорганизмов определяют культивированием на соответствующих питательных средах.

Тест с нитросиним тетразолием (НСТ)

- Кровь больного инкубируют в присутствии нитросинего тетразолия при температуре $37^{\circ}C$ в течении 20 минут
- Микроскопией выявляют включения (гранулы) формазана в фагоцитах.
- Вычисляют процентное содержание формазан позитивных клеток.
- Норма- 10-30%.

Параметры характеризующие состояние фагоцитоза.

- **Фагоцитарное число:** норма 5-10 микробных клеток. Характеризует поглотительную способность нейтрофилов.
- **Фагоцитарный показатель:** норма 65-95% . Процентный показатель нейтрофилов участвующих в фагоцитозе.
- **Число активных фагоцитов:** норма $1,6-5,0 \times 10^9$. Количество активных фагоцитов - число фагоцитирующих нейтрофилов в 1 л крови
- **Индекс завершенности фагоцитоза** – выражает переваривающую активность фагоцитов. Норма более 1.
 - активность нейтрофилов повышается в начале воспалительного процесса.
 - снижение активности нейтрофилов способствует хронизации процесса и развитию аутоиммунных процессов.