**Лекция 7**

Учение об инфекции. Иммунитет и его виды. Врожденный (неспецифический) и приобретенный (специфический) иммунитет. Врожденный (неспецифический) иммунитет, его особенности и факторы.

**УЧЕНИЕ ОБ ИНФЕКЦИИ**

Учение об инфекции – это учение о свойствах микробов, позволяющих им существовать в макроорганизме и оказывать на него патогенное воздействие, а также учение о защитно-приспособительных реакциях макроорганизма, препятствующих болезнетворному воздействию микробов на него.

Термин «инфекция» (позднелат. infectio – заражение, от лат. inficio – вношу что-либо вредное, заражаю) или синоним инфекционный процесс, обозначает совокупность физиологических и патологических восстановительно-приспособительных реакций, возникающих в восприимчивом макроорганизме при определенных условиях окружающей внешней среды в результате его взаимодействия с патогенными или условно-патогенными бактериями, грибами и вирусами и направленных на поддержание постоянства внутренней среды макроорганизма (гомеостаза). Сходный процесс, но вызванный простейшими, гельминтами и насекомыми – представителями царства Animalia, носит название инвазия (от лат. invazio – нападение, вторжение).

В основе инфекционного процесса лежит феномен паразитизма, т. е. такой формы взаи­моотношений между двумя организмами разных видов, при которой один из них, называемый паразитом, использует другого, называемого хозяином, в качестве источника питания и как место постоянного или временного обитания, причем оба организма находятся между собой в антагонистических отношениях. В отличие от сапрофитического образа существования паразитизм – это жизнь в живой среде. Неотъемлемым критерием паразитизма является патогенное воздействие паразита на организм хозяина и ответная, защитная реакция со стороны организма хозяина. Паразитизм – свойство, закрепленное за видом и передающееся по наследству. Так как термин «паразитизм» это сборное понятие и популяция паразита гетерогенна, выделяют три категории паразитов: облигатные, факультативные и случайные.

Облигатные паразиты во всех стадиях популяционного цикла тесно связаны с организмом хозяина. У них есть лишь паразитическая фаза существования, они никогда не попадают в окружающую среду, поскольку существование во внешней среде для них в принципе невозможно.

Факультативные паразиты, помимо организма хозяина, в процессе циркуляции могут использовать и внешнюю среду, но паразитическая фаза у них имеет определяющее значение.

К случайным паразитам относятся такие паразиты, для которых внешняя среда (вода, почва, растения, а также другие органические субстраты) является нормальной средой их автономного обитания. Они сохранили способность к сапрофитическому типу питания

Случайные и факультативные паразиты являются переходными формами от сапрофитов к облигатным паразитам.

Инфекционный процесс и инфекционная болезнь

**Стадии и уровни инфекционного процесса**

Инфекционный процесс – это одна из наиболее динамичных форм взаимодействия между микробами и макроорганизмом, сложившаяся в ходе эволюции. Процесс протекает с постоянной сменой причинно-следственных взаимоотношений. Условно его можно разделить на несколько стадий. Первая стадия – проникновение микробов в макроорганизм. Пусковым моментом инфекционного процесса является внедрение и адаптация микробов (от позднелат. adaptatio – приспособление) в месте входных ворот инфекции – заражение (инфицирование), а также адгезия (прилипание) микробов к клеткам макроорганизма. Входные ворота – это ткани и органы, через которые микробы попадают в организм. В большинстве случаев микробы проникают в макроорганизм через поврежденные кожные покровы и проницаемые для микробов неповрежденные елизистые оболочки. Второй стадией является колонизация (от лат. colonia – поселение) – горизонтальное заселение кожных покровов и слизистых оболочек в месте входных ворот инфекции. При инфекционном процессе распространение микробов происходит не только горизонтально, по поверхности клеток. но и в глубину клеток и тканей макроорганизма. Способность микробов проникать внутрь клеток макроорганизма называется пенетрацией. При этом происходит размножение микробов и образование новых поколений возбу­дителя при наличии благоприятных условий, а также высвобождение продуктов метаболизма микробов, их ферментов и токсинов и, кроме того, образование токсических продуктов распада клеток макроорганизма, которые оказывают местное или отдаленное повреждающее воздействие на гкани и органы. Третья стадии – диссеминация (от лат. disseminare–рассеивать, распространять), т. е. распространение микробов за пределы первичного очага внедрения и колонизации микробов лимфогематогеиным путем, бронхогенно или периневрально, по ходу нервных стволов, что ведет к генерализации инфекционного процесса (генерализация – это переход от общего к частному, распространение по всему макроорганизму). Четвертая сталия

* мобилизация защитных факторов микроорганизма. В ответ на проникновение микробов и их болезнетворное воздействие макроорганизм мобилизует все присущие ему первона­чально неспецифические, а затем специфические факторы защиты, действие которых направлено на нейтрализацию как самих микробов, так и их токсинов и на восстановление нарушенного гомеостаза в макроорганизме. Пятая стадия – окончание и исходы инфекционного процесса. В большинстве случаев наступает санация макроорганизма (от англ. sanatwe– целебный, оздоровляющий), т. е. полное освобождение макроорганизма от микроба и приобретение им нового качества – формирование иммунитета. В ряде случаев инфекционный процесс заканчивается летальным исходом. В тех случаях, когда между микробом и макроорганизмом устанавливается равновесие, происходит формирование микробоносительства.

**Свойства микробов – возбудителей инфекционного процесса**

**Понятие о патогенных, сапрофитных и условно-патогенных микробах**

По степени патогенности (ст. болезнетворности) для макроорганизма человека, животного или растения все микробы делятся на три группы: патогенные, сапрофиты и условно-патогенные.

Патогенные (от греч. pathos – страдание и genos – рождение) – это возбудители инфекционных болезней человека, животных и растений. Адаптация патогенных микробов в ходе эволюции зашла так далеко, что существование их в микроорганизме является необходимым условием сохранения микроба как биологического вида, несмотря на то, чго они могут определенное время находится вне макроорганизма. Следовательно, болезнь для них – это результат сформировавшихся симбионтных отношений с макроорганизмом в ходе эволюции.

Сапрофиты (от греч. sapros – гнилой и phyton – растение), или непатогенные – это микробы, питающиеся мергвыми тканями растений и животных или продуктами их жизнедеятельности. Степень требовательност и их к питательному субстрату различна у разных видов. Они не зависят от макроорганизма, им нужны лишь готовые органические вещества.

Некоторые микробы, например возбудитель сибирской язвы и столбняка, находясь в почве, проявляют себя как сапрофиты. Патогенность их проявляется после случайного проникновения в макроорганизм, ис­пользуемый ими в качестве источника метаболитов и среды обитания.

Условно-патогенные (син. потен циаьно-па-тогенные или возбудители оппортунистических инфекций) – это микробы, оказывающие болезнетворное воздействие на макроорганизм при определенных условиях, т. е. когда они попадают (пассивно проникают) во внутреннюю среду макроорганизма в больших количествах на фоне резкого снижения резистентности макроорганизма. Они занимают промежуточное положение между патогенными микробами и сапрофитами. К условно-патогенным микробам относятся представители нормальной микрофлоры человека или свободноживущие микробы, способные вызывать инфекционные болезни, так как эволюционно они сохранили способность как к сапрофитному, так и к паразитическому образу жизни. В отличие от патогенных микробов, болезнь макроорганизма для них не является необходимым условием существования как биоло­гического вида, а представляет лишь результат нарушения симбионтных отношений. В этом состоит коренное отличие между патогенными и условно-патогенными микробами.

В настоящее время общепризнана относительность деления на патогенные и условно- патогенные микробы.

**Свойства патогенных микробов**

Патогенные микробы – это паразиты, которые произошли в ходе длительной сопряженной эволюции от сапрофитов. При этом они утратили ряд ферментативных систем, так как макроорганизм поставляет им многие вещества в готовом виде. Они приспособились к гетеротрофному паразитическому типу питания в различных органах, тканях и клетках. Данные микробы по способности к внутриклеточному паразитированию можно разделить на три группы: облигатные внутриклеточные паразиты, факультативные внутриклеточные паразиты и облигатные внеклеточные паразиты.

Облигатные внутриклеточные паразиты удовлетворяют своп пищевые потребности только в условиях внутриклеточного существования. При этом следует отметить, что внутриклеточная среда отличается err внеклеточной по многим физико-химическим свойствам, она богата органическими веществами, богата АТФ, которая совсем отсутствует вне клеток. В такой среде много готовых жизненно необходимых веществ, есть белок- синтезируюшие системы. Помимо обеспечения метаболических, энергетических, генетических и белоксинтезирующих потребностей микробов, клетка защищает их от действия антител, фагоцитоза, бактериофагов и антибиотиков, которые не проникают через клеточную мембрану. Внутриклеточные паразиты в целом хорошо адаптированы к переживанию и размножению в клетках. Во многих случаях развития внутриклеточной инфекции клетками-мишенями служат макрофаги, хотя эту роль могут выполнять и другие клетки. Это обусловлено тем, что макрофаги способны активно поглощать микробы, а те, в свою очередь, выработали механизмы, за­щищающие их от завершенного фагоцитоза. К облигатным внутриклеточным паразитам относятся вирусы, риккетсии и хламидии, возбудители лепры, малярии, токсоплазмоза. Размножение данных микробов в клетке может происходить как в цитоплазме, так и в ядре. На искусственных питательных средах они не культивируются.

Факультативные внутриклеточные паразиты способны существовать как внутри, так и вне клетки. При этом в организме хозяина преобладает внутриклеточное размножение, хотя они могут размножаться и внеклеточно, так как внутриклеточная среда в условиях организма является основным местом развития инфекционного процесса. Такая способность к внутриклеточному паразитированию может иметь значение в хронизации инфекционного процесса, так как облегчает выживание микробов и их сохранение в макроорганизме. Данные микробы культивируются на искусственных питательных средах. К ним относятся возбудители туберкулеза, бруцеллеза, туляремии, менингококковой инфекции, гонореи, шигеллы, сальмонеллы и другие микробы.

Облигатные внеклеточные партиты – это микробы, которые не проникают внутрь клетки, а прикрепляются к ее поверхности и распространяются по межклеточным пространствам. Примером таких микробов являются микоплазмы, возбудитель холеры, лептоспиры и другие микробы. Для внеклеточных паразитов характерна продукция экзоферментов, способствующих их агрессии и инвазии – нейраминидазы, гиалуронидазы и т. д.

Это приспособление микробов к внутри- или внеклеточному паразитированию в ходе сопряженной эволюции отразилось на дуалистичном формировании и работе иммунной системы макроорганизма, которая состоит из Т-еисгемы, защищающей макроорганизм в первую очередь от внутриклеточных паразитов, и В-системы, ответственной за продукцию антител, нейтрализующих внеклеточно расположенные микробы и их токсины.

*Патогенные микробы должны обладать целым рядом свойств, и прежде всего патоген­ностью*

Патогенность (син. болезнетворность) – это потенциальная способность микробов вызывать инфекционный процесс, т. е. про­никать в макроорганизм определенного вида хозяина при естественных для данного микроба условиях заражения, размножатся в нем, вызывать различные нарушения гомеостаза и развитие ответных реакций со стороны макроорганизма.

Патогенность видовой, генетически детерминированный признак, передающийся по наследству. Он характеризует лишь потенциальную способность микроба вызывать инфекционный процесс. Фенотипическая же реализация генотипа происходит лишь в определенных условиях. Для одних микробов этих условий может быть больше, а для других – меньше. В невосприимчивом макроорганизме патогенность микробов остается нереализованной, так как для этого нет условий, адгезии и колонизации не происходит, микробы утрачивают свою жизнеспособность и погибают. В восприимчивом организме происходит их активное размножение.

Для патогенных микробов характерны нозологическая специфичность (от греч. nosos – болезнь и logos – учение) и органотропность. Нозологическая специфичность заключается в том, что каждый вил патогенных микробов способен вызывать только для него характерный инфекционный процесс, а также симптомокомплекс патологических реакций, в какой бы восприимчивый макроорганизм они ни попали. Таким образом, S. typhi вызывает только брюшной тиф, а ***N.***meningitidis – менингококковую инфекцию. Такая специфичность возбудителей позволяет проводить клиническую диагностику отдельных инфекционных заболеваний, как самостоятельных нозологических форм. Такой нозологической специфичности нет у условно-патогенных бактерий. Органотропность – эго поражение клеток, тканей и органов, наиболее подходящих по своим биохимическим свойствам для жизнедеятельности данных микробов. Например, возбудители воздушно-капельных инфекций поражают дыхательные пути, а возбудители кишечных инфекций – ЖКТ.

В основе специфичности и органотропности лежит лиганд – рецепторное взаимодействие микробов с эукариотическими клетками макроорганизма. Специфичность и органотропность объясняют хозяин-адаптированность многих микробов. Из этого правила есть исключения, например возбудители зоонозных инфекций (бруцеллеза, чумы, туляремии, сибирской язвы и т.д.), для которых характерны полигостальность – много хозяев, и пантропизм, в основе которого лежит способность к внутриклеточному паразитизму в макрофагах, расположенных во многих тканях и органах. Для этих микробов инфекционный процесс в макроорганизме человека, являющегося их неспецифическим хозяином, не играет жизненно важного адаптивного значения. Если микробы попадают не в ту среду, к которой они адаптированы, то инфекционный процесс либо не разовьется, либо разовьется, но будет протекать атипично.

Чем меньше выражены паразитические свойства микробов, тем меньше выражена специфичность и органотропность, что характерно для условно-патогенных микробов. Чем сильнее органоспецифическая адаптация микроба и более выражены его метаболические особенности, тем патогенней микроб и уже диапазон его возможных биологических хозяев, без которых он не может существовать. Примером такого микроба со сложными метаболическими потребностями является возбудитель сифилиса, за что он получил название «микроба гурмана».

Патогенные микробы должны проникать в макроорганизм в определенной критической, или инфицирующей дозе (син. патогенной дозе). При попадании микробов в макроорганизм в количестве ниже определенной критической дозы инфекционный процесс не разовьется. Критическая инфицирующая доза необходима для возникновения стойкой адгезии, колонизации и инвазии микробов в ткани. Если инфицирующая доза мала, то микроб погибает под действием неспецифических защитных факторов макроорганизма (кислотности желудка, ферментов и т. д.) в момент его попадания в макроорганизм, что препятствует адгезии и колонизации.

В естественных условиях патогенные микробы должны проникать через определенные входные ворота инфекции – ткани и органы, через которые микробы попадают в макроорганизм.

В связи с тем, что патогенность, яаляясь полифакториальным генотипическим видовым признаком, подвержена фенотипическим изменениям, для обозначения степени патогенности введено понятие «вирулентности» (от лагг. virulentus – ядовитый). В отличие от патогенности, характеризующейся лишь потенциальной способностью данного вида вызывать инфекционный процесс, вирулентность – по динамичное индивидуальное свойство данного штамма микроба вызывать развитие инфекционного процесса Эго мера патогенности, ее качественная характеристика или фенотипическое проявление генотипа

По этому признаку все штаммы данного вида микроба могут быть подразделены на высоко-, умеренно-, слабо- и авирулентные. Высоковирулентные штаммы, как правило, вызывают более тяжело протекающие заболевания, чем умеренно- или слабовирулентные штаммы. Тем не менее авирулентные штаммы есть даже среди возбудителей конвенционных и особо опасных инфекций.

В вирусологии вместо термина «вирулентность» применяют термин «инфекционность» или «инфекциозность». В лабораторных условиях о вирулентности микробов и силе действия их токсинов судят по величине летальной (LD) и инфицирующей (ID) доз, которые выражают в условно принятых единицах. Летальная доза – это наименьшее количество живого возбудителя или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества (%) животных, взятых в опыт. Инфицирующая доза – это минимальное количество живых микробов, способное вызвать инфекционное заболевание у определенного количества (%) животных, взятых в опыт. Различают:

Del (dosiscerta letalis) – наименьшее количество живого микроба или его токсина, вызывающее в течение определенного времени гибель 100 % экспериментальных животных, взятых в опыт. Это безусловно смертельная доза.

Dlm (dosis letalis minima) – наименьшее количество живого микроба или его токсина, вызывающее в течение определенного времени гибель 95 % экспериментальных животных, взятых в опыт.

ID100 – это минимальное количество живых микробов, вызывающее развитие инфекционного заболевания у 100 % зараженных экспериментальных животных, взятых в опыт.

Чаше всего используют LD50 – лозу живого микроба или его токсина, вызывающую в течение определенного времени гибель 50 % экспериментальных животных, взятых в опыт, и ID50 – минимальное количество живых микробов, способное вызвать развитие инфекционною заболевания у 50 % зараженных экспериментальных животных, взятых в опыт.

Как фенотипическое проявление генотипа, вирулентность подвержена изменениям как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения под действием физических, химических и биологических факторов. Снижение вирулентности (аттенуация) может происходить при длительном культивировании бактерии на искусственной питательной среде или в результате длительного пассирования микробов через организм маловосприимчивых животных. Полная утрата вирулентности связана с изменением генотипа. Повышение вирулентности отмечается, наоборот, при пассировании микробов через организм высоковосприимчивых животных, при лизогении, а также вследствие мутаций и рекомбинаций. Эти особенности изменения вирулентности учитываются при получении вакцинных штаммов микробов.

С учетом вирулентности микробов и степени опасности работы с ними, все патогенные микробы подразделены на четыре группы, режимы работы с которыми регламентируются соответствующими приказами и инструкциями М3 России. Примером изменения вирулентности может служить L-трансформа- пия у бактерий, образование цист у спирохет, синтез капсулы у бактерий при их попадании в макроорганизм, температурозависимый синтез инвазивных белков у иерсиний и Ви-антигена у S. typhi, синтез индуцибельных экзоферментов и т. д.

**Факторы патогенности микробов**

Факторы патогенности – это материальные носители, обуславливающие способность микробов вызывать инфекционный процесс.

Изучение факторов патогенности позволяет понять, чем патогенный микроб отличается от непатогенного и чем восприимчивый макроорганизм отличается от невосприимчивого. В отличие от сапрофитов, патогенные микробы для того, чтобы преодолеть естественные барьеры макроорганизма и существовать в нем, должны обладать способностью к адгезии и колонизации, инвазивностью, т. е. способностью к преодолению защитных барьеров макроорганизма, проникновению во внутреннюю среду макроорганизма за пределы входных ворот инфекции и распространению в его тканях, проникновению в клетки макроорганизма (пенетрация), а также обладать агрессивностью, т. е. способностью подавлять неспецифическую и специфическую реактивность организма за счет агрессинов, интерферирующих с защитными факторами макроорганизма, в том числе противостоять фагоцитозу.

В настоящее время термин «инвазивностью, подразумевающий способность сохраняться в макроорганизме и размножаться в нем. применяют и в отношении внеклеточных паразитов, таких как стафилококки, стрептококки, псевдомонады и т. д. Кроме того, патогенные микробы должны оказывать токсическое воздействие на микроорганизм. Каждую из этих функций патогенные микробы реализуют с помощью специализированных структур, состоящих из макромолекул, которые являются материальными носителями патогенности, обуславливающими специфичность инфекционного процесса.

**Факторы патогенности, обуславливающие адгезию и колонизацию.** Патогенные микробы активно преодолевают естественные защитные барьеры макроорганизма, стремясь закрепиться на занятой ими поверхности кожи и слизистых оболочек. Поэтому адгезия и колонизация – это пусковые механизмы инфекционного процесса. Микробы, не способные преодолеть этот барьер, приобрели способность проникать в макроорганизм парентеральным путем, используя повреждения эпидермиса или прибегая к помощи кровососущих членистоногих насекомых. Адгезия характеризуется специфичностью, которая проявляется в избирательной способности микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина и определенных систем и органов макроорганизма (органотропность). Даже в пределах одного и того же органа или системы (дыхательной, пищеварительной, нервной и т. д.) отмечается мозаичность поражения. Специфичность адгезии обусловлена наличием комплемен гарных структур у микробов и чувствительных к ним эукариотических клеток макроорганизма. Структуры микроба, ответственные за прикрепление, называют адгезинами или лигандами, а структуры эукариоти­ческой клетки хозяина – рецепторами. Между ними происходит лиганд-рецепторное взаи­модействие по принципу комплементарности. У грамотрицательных бактерий адгезии ы образуют органеллы – ворсинки, фимбрии или пили 1 типа. Роль адгезинов у них выполняют также основные белки наружной мембраны и липополисахариды. У грамположительных бактерий нет фимбрий, и роль адгезинов у них выполняют поверхностные белки и тейхоевые кислоты. У капсульных бактерий в адгезии принимают участие капсульные полисахариды и полипептиды. У микоплазм адгезины входят в состав выростов цитоплазматической мембраны (белок Ply М. pneumoniae), а у вирусов адгезия осуществляется за счет белков капсида и гликопротеинов суперкапсида. В процессе колонизации слизистых оболочек бактериями помимо адгезинов определенную роль играют фрагмент А1 холерогена у V eholerae, дифтерийный токсин у С. diphtheriae, пертуссис токсин у В. ***pertussis*** и т. д. Стойкая адгезия и колонизация возможны только в том случае, если микробы могут выстоять против био-пилных и биостатических факторов, которые в разных сочетаниях представлены на коже и слизистых оболочках. Поэтому важную роль в процессе колонизации эпителия слизистых оболочек играют lgA-протеазы и антилимфоцитарный фактор бактерий, продукция бактериоцинов. антиоксидантов, сидерофоров. конкурирующих с лактоферрином за ионы железа. Колонизация кожных покровов и слизистых оболочек в месте входных ворот инфекции зависит не только от дозы микробов, но и от количества рецепторов на поверхности эпителиальных клеток. Количество же и строение рецепторов эпителиальных клеток колеблются в пределах одного и того же вида вплоть до полного их отсутствия у отдельных представителей вида, что и объясняет мозаичность поражения как на популяционном уровне, так и на клеточно-тканевом и органном уровнях. Помимо нативных поверхностных структур клеток макроорганизма, в качестве рецепторов могут выступать вирусиндуцированные антигены и приобретенные рецепторы – мостики, представляющие собой альбумины, иммуноглобулины, фибронектин, ряд компонентов комплемента и другие молекулы, которые взаимодействуют с нативными рецепторами клеток макроорганизма и адгезинами микробов.

**Факторы патогенности, обуславливающие инвазивность и агрессивность.** Способность микробов распространяться по макроорганизму и противостоять его защитным факторам обусловлена действием образуемых микробами ферментов, что особенно характерно для облигатных внеклеточных паразитов. При этом ферменты оказывают свое действие как местно, так и на расстоянии, генерализованно. Они либо усиливают действие токсинов. разрушая клетки и волокна тканей (нейраминидаза и гиалуронидаза), а также переводя протоксины в токсины, либо сами действуют как токсины в результате образования токсических для макроорганизма веществ, как, например, фермент уреаза, гидролизующая мочевину с образованием аммиака и диоксида углерода (углекислоты), или декарбоксилазы аминокислот, образуемые бактериями в кишечнике. что ведет к образованию токсичных биогенных аминов. Токсическое воздействие на макроорганизм оказывают протеазы легионелл, аденилатциклаза возбудителя коклюша и т. д. Очевидно, грань между ферментами и токсинами в ряде случаев условна, так как у некоторых токсинов в настоящее время обнаружена ферментативная активность.

К числу ферментов, способствующих инва­зии микробов по макроорганизму и их сохранению в нем относятся:

* ***гиалуронидаза***, расщепляющая гиалуроновую кислоту - основной компонент соединительной ткани препятствующий проникновению в них посторонних веществ;
* ***нейраминидаза*** (син. сиалидаза), расщепляющая сиаловую кислоту, входящую состав поверхностных рецепторов клеток, благодаря чему последние приобретают способность взаимодействовать с адгезинами микробов или их токсинами. С помощью данного фермента микробы преодолевают первый защитный барьер макроорганизма – муцинозный слой, покрывающий поверхность слизистых оболочек и содержащий большое количество сиаловых кислот. Слизь теряет коллоидные свойства и полностью разрушается, а эпителиальные клетки слизистых оболочек, которые в норме покрыты слизью, становятся доступными для колонизации. Данный фермент способствует проникновению микробов внутрь клеток и их распространению по межклеточным пространствам. Так как сиаловая кислота входит в состав разных тканей и органов, нейраминидаза обладает широким спектром действия:
* ***фибринолизин,*** растворяющий сгустки фибрина, образующиеся в тканях в результате развития воспаления, что способствует ограничению воспалительного очага и препятствует распространению микробов по макроорганизму. Лизис фибрина ведет к инвазии микробов по макроорганизму;
* ***плазмокоагулаза***, ведущая к образованию в воспалительном очаге вокруг микробов капсулы в результате коагуляции плазмы, что препятствует их фагоцитозу и действию ком­племента;
* ***ДНКаза*** деполимеризуюшая ДНК, выделяющаяся в среду при гибели клеток. Это ведет к снижению вязкости окружающей среды, что благоприятно сказывается на развитии микробов в тканях.
* ***коллагеназа***, разрушающая коллаген мышечных волокон, обеспечивает распространение микробов в тканях макроорганизма
* ***лецитиназа*** (фосфолипаза), действующая на лецитин и другие фосфоглипериды, входящие в состав клеточных мембран мышечных волокон, и т. д. Продукты гидролиза лецитина оказывают токсическое воздействие на макроорганизм.
* Ряд микробов продуцирует цитолизины, вызывающие гемолиз эритроцитов ***(гемолизины)*** и разру­шение лейкоцитов ***(лейкоцидины),*** инактивирующие находящийся на поверхности слизистых оболочек секреторный IgA ***(IgA-протеаза).***

Помимо ферментов, важную роль как факторы патогенности играют жгутики, осуществляющие движение микробов и препятствующие их фагоцитозу, а также гетерофильные антигены, способствующие персистениии микробов в макроорганизме. Гетерофильные антигены – это общие антигены у представителей разных видов, имеющие сходные антигенные детерминанты, но разные носители. Такие антигены обнаружены у возбудителя чумы и у лиц с первой группой крови, к ним относятся кардиолипиновый антиген возбудителя сифилиса, капсульный полисахаридный антиген менингококков группы В, сходный с гликопептидами мозга, и ряд других антигенов. Благодаря наличию гетерофильных антигенов, макроорганизм может не распознавать такие микробы как чужеродные, что способствует их сохранению в макроорганизме. Образование данных антигенов является результатом либо случайного повторения биосинтеза конечных продуктов, либо длительной совместной эволюции представителей разных видов. Данное явление получило название антигенной мимикрии (от англ. Mimicry – подобный). С другой стороны, наличие таких антигенов у микробов способствует развитию аутоиммунных реакций в макроорганизме, так как данные антигены имеют разные носители, что обусловливает включение запрещенных клонов клеток. Важным защитным механизмом у микробов является образование антигенных вариантов, устойчивых к действию защитных факторов макроорганизма. Формирование антигенных вариантов может происходить как в одном организме хозяине, что характерно для возбудителей малярии, эндемического клещевого и эпидемического вшивого возвратных гифов, трипаносомозов и т.д., так и на уровне популяции, что характерно для вируса гриппа типа А.

**Факторы патогенности, обладающие антифагоцитарной активностью.** К важным факторам патогенности, обладающим антифагоцитарной активностью у бактерий, а также других микробов, относятся капсулы, микрокапсулы, слизистые чехлы и входящие в их состав антигены. Они выполняют роль механических барьеров, экранирующих поверхностные структуры микробов, взаимодействующих с опсонинами, выполняющими роль распознающих микробы молекул и роль лигандов, связывающих их с фагоцитирующими клетками, а также непосредственно взаимодействующих с рецепторами фагоцитирующих клеток, что препятствует распознаванию микробов и их поглощению. Капсульное вещество защищает микробы от действия лизосомальных ферментов и перекисных радикалов фагоцитирующих клеток. Легкая отделяемость капсул и слизи от поверхности микробов ведет к ложному связыванию рецепторов фагоцитирующих клеток. Капсульные варианты микробов, как правило, вызывают более тяжело протекающие заболевания, чем их бескапсульные варианты. Хорошо известна роль К-антигенов как факторов патогенности у эшерихий, шигелл и сальмонелл, Ви-антигена – у возбудителя брюшного тифа, cord-фактора – у возбудителей туберкулеза, поли пептидной капсулы – у возбудителя сибирской язвы и т. д.

Микробы могут подавлять фагоцитарную активность клеток на всех стадиях фагоцитоза. Антифагоцитарные свойства у микробов обусловлены не только наличием у них капсул, микрокапсул и слизистых чехлов, но и способностью многих микробов образовывать вещества, подавляющие хемотаксис фагоцитирующих клеток, разрушающие хемоаттрактанты и фагоцитирующие клетки; противодействовать внутриклеточному перевариванию, препятствуя слиянию лисозомы с фатосомой; образовывать ферменты, инактивирующие перекисные радикалы, оказывающие кислород зависимый киллерный эффект; обладать резистентностью к лизосомальиым ферментам; образовывать вещества, вызывающие лизис фаголизосомы (листериолизин, сальмолизин, контактный гемолизин шигелл); покидать фаголизосому; индуцировать апоптоз фагоиитирующих клеток. С другой стороны, облигатные внутриклеточные паразиты образуют вещества, активирующие хемотаксис (N-формильные и им подобные пептиды) и фагоцитарную активность клеток (инвазивные белки), что способствует их проникновению внутрь клетки. Таким образом, механизмы внутриклеточного существования микробов и незавершенного фагоцитоза многообразны.

Преодолев входные ворота инфекции и поступив в кровь, микробы должны избегать воздействия комплемента и других микробоцидных факторов крови (антител, лизоцима, В-лизинов и т.д.). В частности, они должны обладать антикомплементарной активностью. В одних случаях это достигается благодаря наличию капсул, препятствующих активации комплемента, прежде всего по альтернативному пути. В других случаях микробы поступают в кровь, располагаясь внутриклеточно или внутри микротромбов, образующихся под действием плазмокоагулазы. Это сохранение в крови создает дополнительные возможности для реализации их потенциальной патогенности.

Помимо адгезинов, ферментов, агрессинов, в том числе факторов, препятствующих фагоцитозу, важное шачение имеют токсины микробов (от греч. toxikon – яд), обуславливающие развитие симптомов интоксикации при инфекционных заболеваниях. Они играют ведущую роль в патогенезе инфекционных заболеваний.

**Токсины бактерий**

Токсины бактерий – продукты метаболизма, оказывающие непосредственное токсическое воздействие на специфические клетки макроорганизма, либо опосредованно вызывающие развитие симптомов интоксикации в результате индукции ими образования биологически активных веществ

По физико-химической структуре и биологическим свойствам токсины бактерий делятся на две группы: белковые токсины и эндотоксины.

*Белковые бактериальные экзотоксины и их биологические свойства.* К данной группе токсинов относятся термолабильные и термостабильные белки, которые образуются как грамположительными, так и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями. Обычно это ферменты, которые оказывают губительное воздействие на клетки макроорганизма в исключительно малых концентрациях. Они могут как секретироваться клеткой в окружающую среду, так и находиться с клеткой в связанном состоянии, освобождаясь в процессе автолиза клетки. По степени связи с бактериальной клеткой их подразделяют на три класса:

Класс А – секретируемые во внешнюю среду, например гистотоксин С. diphtheriae.

Класс В – токсины, частично связанные с микробной клеткой и частично секретируемые в окружающую среду. Они находятся в периплазматическом пространстве (например, тетаноспазмин С. tetani или нейротоксин С. botulinum)

Класс С – токсины, связанные с микробной клеткой и попадающие в окружающую клетку среду лишь в результате гибели клетки, например Шига-токсин у S. dysenteriae 1 серовара и другие Шигаподобные токсины.

Способность бактерий образовывать белковые токсины называется токсигенностью.

Механизм действия белковых токсинов на молекулярном уровне состоит из нескольких стадий. Белковые бактериальные токсины относятся к высокомолекулярным соединениям и самостоятельно через клеточные мембраны не проникают – необходима ire диссоциация. На первой стадии белковый токсин я счет своих абордажных молекул В фиксируется на поверхности клетки, взаимодействуя со специфическим реиеп тором ганглиозидной, гликопротеидной или гликолипидной природы, что ведет к образованию комплекса токсин – рецептор клетки. Вторая стадия заключается в активации токсина под действием протеаз по типу ограниченного протеолиза с последующим образованием бифункциональной В А-структуры. У сложных токсинов роль активации сводится к переводу активатирного фрагмента А из неактивного в активное состояние. Изменение конформаиионной структуры молекулы токсина ведет к раскрытию у нее каталитического центра и появлению ферментативной активности. Третья стадия включается в трансмембранной транслокации части А или А1 в цитоплазму клетки, где она нарушает жизненно важные биохимические процессы в клетке, действуя на свои мишени, что ведет к гибели клеток. Взаимодействие части В со специфическими рецепторами на поверхности клеток и высокая избирательность катализа совместно и обуславливают специфичность действия белковых бактериальных токсинов.

По механизму действия белковые бактериальные токсины делятся на пять групп: повреждающие клеточные мембраны; ингибиторы синтеза белка; активирующие пути метаболизма, контролируемые вторичными посредниками (мессенджерами); протеазы; суперантигены, активирующие иммунный ответ макроорганизма.

Таким образом, патогенность носит сложный полидетерминантный характер. Основными материальными носителями патогенности микробов являются морфологические структуры клетки, ферменты и токсины. В макроорганизме они оказывают не изолированное, а комплексное воздействие.

**Характерные особенности инфекционных болезней**

Инфекционная болезнь – это специфическое инфекционное состояние, вызванное отдельным, самостоятельным в видовом, а иногда и типовом отношении возбудителем. Непосредственной причиной возникновения инфекционных болезней является внедрение в макроорганизм патогенных микробов и или их токсинов, которые вступают во взаимодействие с клетками и тканями макроорганизма. Возбудителями инфекционных болезней являются патогенные бактерии, вирусы и грибы. Инфекционные болезни в отличие от других заболеваний имеют ряд особенностей.

Инфекционные болезни характеризуются нозологической специфичностью, которая заключается в том, что каждый патогенный микроб вызывает «свою», присущую только ему. инфекционную болезнь и локализуется в том или ином органе или ткани. Этой нозологической специфичности нет у условно-патогенных микробов.

По этиологическому принципу инфекционные болезни подразделяют на: а) бактериозы (бактериальные инфекции), б) вирусные инфекции; г) микозы и микотоксикозы.

Инвазионные или паразитарные болезни подразделяют на: а) прогозоозы (протозойные инвазии); б) гельминтозы; в) инфестации (заболевания, вызванные членистоногими).

Инфекционные болезни характеризуются контагиозностью (син. инфекционностью, заразительностью). Это, прежде всего, заразные болезни. Под контагиозностью (от лаг. contaggiosus – заразный, заразительный) подразумевается легкость, с которой возбудитель передается от зараженного организма незараженному, или быстрота распространения микробов среди восприимчивой популяции с помощью цепной реакции или веерообразной передачи.

Для инфекционных болезней характерно наличие заразительного периода –промежутка времени в течении инфекционной болезни, когда возбудитель может распространяться прямо или опосредованно от больного макроорганизма к восприимчивому макроорганизму, в том числе с участием членистоногих переносчиков. Продолжительность и характер этого периода специфичны для данной болезни и обусловлены особенностями патогенеза и экскреции микроба из макроорганизма. Этот период может охватывать все время болезни или ограничиваться определенными периодами болезни и, что важно с эпидемиологической точки зрения, начинаться уже в ходе инкубационного периода.

Для качественной оценки степени контатиозности применяют индекс контагиозности, определяемый как процент заболевших из числа лиц, подвергшихся опасности заражения за определенный период времени. Индекс контагиозности зависит от таких переменных величин, как вирулентность штамма микроба; интенсивность и продолжительность времени его выделения из организма хозяина; доза и способ распространения; выживаемость микроба в окружающей среде; степень восприимчивости макроорганизма. Степень контагиозности не одинакова. Так, корь относится к высококонтагиозным болезням, поскольку корью заболевают практически 100 % лиц, контактировавших с больным и не имеющих иммунитета к вирусу (индекс контагиозности 0,98). В то же время эпидемическим паротитом переболевает менее половины лиц, подвергшихся опасности заражения (индекс контагиозности 0,35-0,40).

Инфекционным болезням свойственна цикличность течения, которая заключается в наличии последовательно сменяющихся периодов исходя из патогенеза заболевания Длительность периодов зависит как от свойств микроба, так и от резистентности макроорганизма, особенностей иммуногенеза. Даже при одном и том же заболевании у разных лиц длительность этих периодов может бьггь разной.

Различают следующие периоды развития болезни: инкубационный (скрытый); продромальный (начальный); период основных или выраженных клинических проявлений болезни (период разгара); период утасания симптомов болезни (ранний период реконвалесценции); период выздоровления (реконвалесценции).

Период с момента внедрения микроба (заражения, инфицирования) в макроорганизм до начала первых клинических проявлений болезни получил название инкубационного (от лат. incubo – покоюсь или incubatio – без внешних проявлений, скрытое). В течение инкубационного периода происходит адаптация возбудителя к внутренней среде зараженного макроорганизма и преодоление им защитных механизмов последнего. Помимо адаптации микробов происходит их размножение и накопление в макроорганизме, движение и избирательное накопление в определенных органах и тканях (тканевой и органный тропизм), которые в наибольшей степени подвержены повреждению. Со стороны макроорганизма уже в инкубационном периоде происходит мобилизация его защитных сил. Признаков болезни в этом периоде еще нет, однако при специальных исследованиях можно обнаружить начальные проявления патологического процесса в виде характерных морфологических изменений, обменных и иммунологических сдвигов, циркуляции микробов и их антигенов в крови. В эпидемиологическом плане важно, что макроорганизм в конце инкубационного периода может представлять эпидемиологическую опасность вследствие выделения из него микробов в окружающую среду.

Длительность инкубационного периода имеет определенную продолжительность, подверженную колебаниям как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. При одних инфекционных болезнях длительность инкубационного периода исчисляется часами, как, например, при гриппе; при других – неделями и даже месяцами, как, например, при вирусном гепатите В, бешенстве, медленных вирусных инфекциях. Для большинства инфекционных болезней длительность инкубационного периода равна 1-3 неделям.

Продромальный, или начальный, период (от греч. prodromos –предвестник) начинается с появления первых клинических симптомов болезни общего характера в результате интоксикации макроорганизма (недомогание, озноб, повышение температуры, головная боль, тошнота и т. д.). Характерных специфических клинических симптомов, на основании которых можно было бы поставить точный клинический диагноз, в этот период нет. Па месте входных ворот инфекции нередко возникает воспалительный очаг – первичный аффект. Если при этом в процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы, то говорят о первичном комплексе.

Продромальный период наблюдается не при всех инфекционных болезнях. Обычно он длится 1-2 суток, но может укорачиваться до нескольких часов или удлиняться до 5-10 дней и более.

Продромальный период сменяется периодом основных или выраженных клинических проявлений болезни (период разгара), который характеризуется максимальной выраженностью общих неспецифических симптомов болезни и появлением специфических или абсолютных (облигатных, решающих, патогномоничных). свойственных только данной инфекции симптомов болезни, которые позволяют поставить точный клинический диагноз. Именно в этом периоде находят свое наиболее полное выражение специфические патогенные свойства микробов и ответная реакция макроорганизма. Этот период нередко подразделяется на три стадии: 1) стадия нарастания клинических проявлений (stadium incrementi); 2) стадия максимальной выраженности клинических проявлений (stadium fastigii); 3) стадия ослабления клинических проявлений (stadium decrementi). Длительность этого периода существенно различается при разных инфекционных бо­лезнях, а также при одном и том же заболевании у разных лип (от нескольких часов до нескольких суток и даже месяцев). Данный период может закончиться летально, или болезнь переходит в следующий период, который называется периодом угасания симптомов болезни (ранний период реконвалесценции).

В период угасания происходит исчезновение основных симптомов болезни, нормализация температуры. Этот период сменяется периодом реконвалесценции (от лат. rе – обозначающего повторность действия и convalescentia – выздоровление), который характеризуется отсутствием клинических симптомов, восстановлением структуры и функции органов, прекращением размножения возбудителя в макроорганизме и гибелью микроба, либо процесс может перейти в микробоносительство. Длительность периода реконвалесценции также широко варьирует даже при одной и той же болезни и зависит от ее формы, тяжести течения, иммунологических особенностей макроорганизма. эффективности проводимого лечения.

Выздоровление может быть полным, когда все нарушенные функции восстанавливаются, или неполным, когда сохраняются остаточные (резидуальные) явления, представляющие собой более или менее стабильные изменения тканей и органов, возникающие на месте развития патологического процесса (деформации и рубцы, параличи, атрофия тканей и ид.). Различают: а) клиническое выздоровление, при котором исчезают только видимые клинические симптомы болезни: б) микробиологическое выздоровление, сопровождающееся освобождением макроорганизма от микроба; в) морфологическое выздоровление, сопровождающееся восстановлением морфологических и физиологических свойств пораженных тканей и органов. Обычно клиническое и микробиоложческое выздоровление не совпадают с полным восстановлением морфологических повреждений, длящихся продолжительное время. Помимо полного выздоровления, исходом инфекционной болезни может быть формирование микробо-носительства. переход в хроническую форму течения болезни, летальный исход.

В клинических целях инфекционную болезнь принято делить по типу, тяжести и течению. Под типом принято понимать выраженность признаков, свойственных данной нозологической форме. К типичным формам относят такие случаи болезни, при которых имеются все ведущие клинические симптомы и синдромы, свойственные данной болезни. К атипичным формам относят сгертые, инап-парантные. а также молниеносные и абортивные формы.

При стертых формах отсутствует один или несколько характерных симптомов, а остальные симптомы, как правило, слабо выражены.

Инаппарантные (син.: субклинические, скрытые, бессимптомные) формы протекают без клинических симптомов. Они диагностируются с помощью лабораторных методов исследования, как правило, в очагах инфекции.

Молниеносные (син. фульминантные, от лат. fulminare – убивать молнией, молниеносная, или гипертоксические) формы характеризуются очень тяжелым течением с быстрым развитием всех клинических симптомов. В большинстве случаев эти формы заканчиваются летально.

При абортивных формах инфекционная болезнь с самого начала развивается типично, но внезапно обрывается, что характерно, например, для брюшного тифа у привитых.

Течение инфекционных болезней различают по характеру и длительности. По характеру течение может быть гладким, без обострений и рецидивов, или негладким, с обострениями, рецидивами и осложнениями. По длительности течение инфекционной болезни может быть острым, когда процесс заканчивается в течение 1-3 месяцев, затяжным или подострим с продолжительностью до 4-6 месяцев и хроническим – свыше 6 месяцев.

Осложнения, возникающие при инфекционных болезнях, можно условно разделить на специфические, вызванные действием основного возбудителя данной инфекционной болезни, и неспецифические.

В ходе инфекционных болезней происходит формирование иммунитета, что является характерной чертой инфекционного процесса Напряженность и длительность приобретенного иммунитета существенно различаются при разных инфекционных болезнях – от выраженного и стойкого, практически исключающею возможность повторного заражения в течение всей жизни (например, при кори, чуме, натуральной оспе и т. д.) до слабого и кратковременного, обуславливающего возможность повторного заболевания даже спустя короткий промежуток времени (например, при шигеллезах). При большинстве инфекционных болезней формируется стойкий, напряженный иммунитет.

**Формы инфекционного процесса**

Проявления инфекционного процесса разнообразны. По происхождению различают экзогенную инфекцию**,** возникающую в результате заражения микробами извне, и эндогенную инфекцию (син. парентеральная инфекция, аутоинфекция), вызванную микробами, находящимися в самом макроорганизме и относящимися к условно-патогенным представителям нормальной микрофлоры. Возникновение эндогенной инфекции связано с ослаблением защитных сил макроорганизма под влиянием факторов, ведущих к снижению резистентности макроорганизма и развитию вторичного иммунодефицита.

В зависимости от локализации возбудителя различают очаговую инфекцию (син. локальная инфекция, местная инфекция), при которой возбудитель остается в месте входных ворот инфекции и не распространяется по макроорганизму, и генерализованную инфекцию***,*** при которой микроб распространяется по макроорганизму различными путями, а именно лимфогенно, гематогенно, бронхогенно и периневрально. В том случае, если микроб короткий промежуток времени находится в крови, не размножаясь в ней (в данном случае кровь выполняет функцию транспортной среды), говорят о ***бактериемии***, риккетсиемии, спирохетемии. вирусемии или паразитемии. Бактериемия, вирусемия и т. д. – обязательный этап патогенеза всех инфекционных и инвазивных болезней с трансмиссивным механизмом заражения. При наличии токсинов в крови говорят о токсинемии. Инфекции, при которых микроб остается в месте входных ворот инфекции, а все основные клинические симптомы заболевания связаны с действием белковых бактериальных токсинов, получили название токсинемических инфекций (дифтерия, столбняк, ботулизм, газовая гангрена). В тех случаях, когда кровь и лимфа являются местом постоянного обитания и размножения микробов, говорят о сепсисе (от греч. sepsis – гниение) или септицемии, представляющей собой форму сепсиса, при которой входные ворота инфекции неизвестны. При возникновении вторичных отдаленных гнойных очагов во внутренних органах возникает септикопиемия. Помимо лимфо- и гематогенного путей, некоторые возбу­дители распространяются нейрогенным путём, в том числе непосредственно по отросткам ней­ронов ***(нейропробазия).***

Инфекции, вызванные одним видом микробов, получили название моноинфекции, а вызванные одновременно несколькими видами микробов – смешанной или микст-инфекции. От микст-инфекции следует отличать вторичную инфекцию, при которой к уже развившемуся инфекционному процессу, вызванному каким-либо одним видом микроба, присоединяется новый инфекционный процесс, вызванный другим микробом или микробами, вследствие снижения резистентности макроорганизма под действием первого микроба. Чаше всего вторичную инфекцию вызывают представители собственной микрофлоры, например, развитие бактериальной пневмонии при гриппе. От микст-инфекции и вторичной инфекции следует отличать суперинфекцию– повторное заражение тем же микробом, что ведет к усилению клинической картины того периода болезни, при котором произошло это заражение, и реинфекцию – повторное заражение тем же микробом, но после полного выздоровления.

Инфекционный процесс может сопровождаться развитием болезни с полным набором характерных для нее клинических симптомов, что получило название манифестной формы инфекции (от лат. manifestus – явный), или же не проявляться клинически, что называют инаппарантной (син. скрытой, бессимптомной) формой инфекции.

*Абортивная инфекция* – одна из наиболее распространённых форм бессимптомных поражений. Такие процессы могут возникать при видовой или внутривидовой, естественной либо искусственной невосприимчивости (поэтому человек не болеет многими болезнями других животных). Механизмы невосприимчивости эффективно блокируют жизнедеятельность микроорганизмов, возбудитель не размножается в организме, инфекционный цикл возбудителя прерывается, он погибает и удаляется из макроорганизма.

По длительности взаимодействия микроба с макроорганизмом можно условно выделить два типа инфекционного процесса.

Первый тип характеризуется непродолжительным пребыванием микроба в микроорганизме. К нему относятся: острая продуктивная инфекция длительностью до 3 месяцев, которая в ряде случаев переходит в затяжную форму инфекции, длящуюся от 3 до 6 месяцев. Затяжная (или подострая) форма нередко является переходом от острой к хронической инфекции; инаппарантная, субклиническая инфекция, которая характеризуется отсутствием клинических симптомов и сопровождается развитием характерного комплекса иммунологических, функциональных и структурных изменений в макроорганизме. Данная форма заканчивается формированием иммунитета и полным освобождением макроорганизма от микроба.

Второй тип характеризуется длительным пребыванием микроба в макроорганизме, или персистенцией (от лат. persistentia – сохранение предыдущего состояния, упорство, постоянство). Персистенция говорит о неспособности макроорганизма справиться с микробом и о способности последнего выжить в макроорганизме. Механизмы развития персистенции разнообразны. Важную роль играют: образование морфологически измененных или дефектных форм микробов (L-форм бактерий, цист, дефектных вирусных частиц); формирование лекарственной устойчивости, способность микробов к внутриклеточному паразитированию (возбудители малярии и лейшмании, вирусы, хламидии их д.); блокирование апоптоза клеток хозяина; наличие как врожденных, так и приобретенных иммунодефицитов; развитие иммунологической толерантности, а также аутоиммунных и аллергических реакций в макроорганизме.

Персистенция может проявляться в форме: микробоносительства (бактерио-, паразит-, вирусо- или миконосительства) при котором микроб короткий или длительный промежуток времени, а в ряде случаев пожизненно сохраняется в макроорганизме, не вызывая клинических проявлений, и выделяется в окружающую среду. Микробоносительство сопровождается иммунологическими изменениями в макроорганизме, морфологические и функциональные изменения в макроорганизме слабо выражены. Исключение составляет здоровое микробоносительство, при котором морфофункциональных и иммунологических изменений нет. Носительство может формироваться как в результате перенесенного заболевания (брюшной тиф, сальмонеллез, дифтерия), так и являться одной из стадий инфекционного процесса, предшествуя его генерализации (менингококковая инфекция);

* латентной инфекции (син. дремлющая инфекция), являющейся своеобразной формой микробоносительства, при которой микроб длительно находится в макроорганизме, но не выделяется в окружающую среду. Как правило, латентная инфекция является закономерной стадией инфекционного процесса при бруцеллезе, сифилисе, герпетической инфекции, токсоплазмозе:
* хронической инфекции, которая длится свыше 6 месяцев и может протекать в виде непрерывной или рецидивирующей формы, характеризующейся сменой периодов ремиссий и обострений, при которых микробы выделяются в окружающую среду в течение многих месяцев и даже лет. К первично-хроническим заболеваниям относятся бруцеллез, туберкулез, лепра, малярия и сифилис.

В вирусологии в отдельную группу выделены медленные вирусные инфекции.

**Особенности формирования патогенности у вирусов. Формы взаимодействия вирусов с клеткой. Особенности вирусных инфекций**

В отличие от других представителей мира микробов, вирусы являются облигатными внутриклеточными паразитами на генетическом (молекулярном) уровне. Среди них нет непатогенных, поэтому применительно к ним термин «патогенность» обычно не применяют, а вирулентность обозначают как инфекционность или инфекциозность. В связи с вышеизложенным инфекционный процесс при вирусных инфекциях связан прежде всего с поражением клеток, в которых они размножаются, и всегда является взаимодействием двух геномов – вирусного и клеточного.

Патогенные свойства вирусов складываются из следующих компонентов: способности вируса проникать в организм и адсорбироваться на клеточных мембранах, проникать в чувствительные к ним клетки; способности этих клеток лепрспеинизировать вирусный геном и делать его функционально активным; пермиссивности клеток или возможности этих клеток обеспечить транскрипцию и репликацию генетического материала, полноценную сборку вирионов; возможности воспроизведения в клетках нескольких циклов репродукции вирусов, цитпатическото действия вируса; способности вирусов распространяться на новые клетки, расположенные рядом с пораженными; распространения вирусов за пределы первичного очага поражения по всему организму; способности вызывать местные и общие патологические процессы, лежащие в основе клинических проявлений вызываемых ими заболеваний; способности вируса к переходу в новый организм и обеспечение его эстафетной передачи.

Все эти свойства необходимы, но в то же время сами по себе они могут быть недостаточными для патогенного действия вируса. Некоторые из этих свойств обусловлены клетками, в которых они размножаются, что получило название хозяинного или хозяйского ограничения клеткой.

Многие вирусы проникают в организм непосредственно через слизистые оболочки, которые служат входными воротами инфекции и защищены целым рядом неспецифических факторов резистентности, поэтому вирусы должны быть устойчивы к действию данных неблагоприятных факторов, что детерминируется генами вирусов. Например, кишечные вирусы обычно устойчивы к кислым значениям pH. детергенгному действию солей желчных кислот и к разрушающему их действию протеолитических ферментов

Способность вирусов адсорбироваться на мембранах чувствительных к вирусам клеток является специфическим процессом для вирусов. Этот процесс протекает при участии прикрепительных белков (антирецепторов) у вирусов и чувствительных к ним клеточных рецепторов. Простые вирусы содержат прикрепительные белки в составе капсила. а сложноустроенные вирусы – в составе супер-капсида. Такие сложные вирусы, как вирус осповакцины и вирус простого герпеса, могут иметь прикрепительные белки нескольких видов. Способность вирусов менять круг хозяев и адаптироваться к новому хозяину обусловлена изменением первичной структуры в области участка прикрепительною белка, узнающего клеточный рецептор. Эти участки консервативны по своему строению и расположены в углублениях-каньонах, которые чрезвычайно малы по своим размерам, благодаря чему недоступны для активных центров антител, реагирующих лишь с окружающими эти углубления гипервариабельными участками, что позволяет вирусам избежать иммунологического пресса. Мутации в генах, кодирующих антирецепторы, иногда приводят к полной потере способности вирусов взаимодействовать с клеточными рецепторами.

Сама по себе адсорбция вирусов на поверхности клетки далеко не всегда приводит к проникновению вирусов в клетки. Многие вирусы, имеющие гемаплютинин на своей поверхности, абсорбируются на эритроцитах, особенно на безъядерных эритроцитах млекопитающих, но не проникают в них, поскольку последние лишены способности к эндоцитозу. Это же в значительной степени справедливо и для сохранивших ядра птичьих эритроцитов. Но если одновременно с эндоцитозом не произойдет слияния клеточных и вирусных мембран при заражении сложными вирусами, имеющими суперкапсид, и сходного взаимодействия вирусного капсида с клеточной мембраной при заражении простыми вирусами, то только лишь эндоцитоза будет недостаточно, так как эндоцмторная вакуоль станет «кладбищем» для вирионов. Эта стадия взаимодействия чрезвычайно важна и специфична для разных вирусов. В ней принимают участие специальные белки слияния, которые есть у многих оболочечных вирусов, или их функциональные участки. Белки слияния приводят к нарушению функции клеточных мембран, изменению их проницаемости. Белки слияния не идентичны прикрепительным белкам вирусов. Для проявления инфекционной активности вирусов необходим посттрансляционный процессинг белков слияния, заключающийся в протеолитическом нарезании бел ка-предшественника в результате точечного или ограниченного протеолиза, что ведет к его активации и образованию фрагмента, взаимодействующего с клеточной мембраной. Этим белки слияния вирусов напоминают протоксины бактерий. Для нарезания вирусных белков требуются протеазы определенной специфичности. Эти протеазы могут иметь как клеточное, так и вирусное происхождение. Мутации в участке нарезания ведут к блокированию протеолиза и продукции неинфекционных вирусов, не способных осуществлять многоцикловую инфекцию, поэтому инфекционный процесс будет носить абортивный характер. Степень протеолиза имеет большое значение для генерализации вирусной инфекции в организме. Посттрансляционная модификация вирусных белков в результате протеолитического нарезания является критическим моментом в окончательном приобретении вирусами инфекционной активности и представляет уязвимую мишень для ингибиторов протеолиза. Белки слияния вирусов выводят из строя не только зараженные, но и не зараженные вирусами клетки, входящие в состав синцития. Они обуславливают возможность перехода вирусов из клетки в клетку по образовавшимся межклеточным мостикам, благодаря чему вирусы не попадают в межклеточное пространство и становятся недоступными для вируснейтрализуюших антител.

Взаимодействие вируса и ктетки – это всегда взаимодействие вирусного и клеточного генома. В результате адсорбции вируса, его проникновения в клетку и раздевания происходит освобождение генетического материала вирусов, который становится функционально активным, так как освобождается от внешних защитных оболочек, препятствующих его экспрессии. Степень активности генома обусловлена разной степенью депротеннизации у вирусов разных семейств. Депротеинизация осуществляется либо клеточными протеазачи. либо поверхностно-активными структурами клетки (хозяинное ограничение клетки) Исключение составляют вирусы оспы. При этом для сложноустроенных вирусов минимальной инфицирующей структурой оказались внутренние компоненты вирусной частицы – сердцевины и нуклеокапсиды с модифицированными белками и измененной конформацией, а для простых вирусов – нуклеиновые кислоты, тесным образом соединенные с внутренними или геномными белками, функция которых связана с функциями генома и их регуляцией. Ключевым моментом в репликации вирусов является использование для синтеза вирусных белков хозяйских структур клетки, синтезирующих белки.

Важную роль в формировании патогенности сложных вирусов, помимо посттрансляционной модификации вирусных белков, играет синтез М-белка (матриксного белка), участвующего в сборке вирусной частицы. Включение М-белка в плазматическую мембрану является лимитирующим событием, определяющим возможность почкования вирусных частиц. Синтез М-белка жестко регулируется как вирусоспецифическими, так и клеточными механизмами. Количество М-белка в зараженных клетках во многом определяет особенности репродукции вируса в данной клеточной системе. Аберрантный синтез М-белка и его нарушенный внутриклеточный транспорт служат одной из частых причин абортивных и персистентных вирусных инфекций. Экспрессия гена М значительно варьирует в клетках разного происхождения.

Патогенность вирусов имеет адресный характер. Каждый вирус занимает свою экологическую нишу. Одни из них поражают широкий круг хозяев, другие – более иди менее близкие между собой виды, третьи-олин-единственный вид, хотя экспериментальном ми моделями могут быть разные вилы животных. В пределах вида хозяина вирус поражает определенные клетки, которые имеют рецепторы к данному вирусу, что и определяет тканевой тропизм вирусов. При этом разные вирусы могут взаимодействовать с различными клеточными рецепторами, так как одни и теже клетки могут иметь рецепторы для разных I вирусов. С другой стороны, рецепторы для одного и того же вируса могут иметь разные клетки. Чаще всего наличие на клетках рецепторов для вирусов является и показателем возможности репродукции в них вирусов.

Тканевой тропизм определяется не только наличием на клетках рецепторов, и возможностью осуществления в клетках вирусоспецифических синтезов. В зависимост от пермиссивности клеточной системы инфекция восприимчивых клеток может быть I продуктивной, ограниченной и абортивной. Продуктивная инфекция происходит в пермиссивных клетках и характеризуется полным циклом репродукции, который заканчивается формированием инфекционного потомства.

Пермиссивность клеточной системы обуслав ливаег и многократную цикличность размножения в ней вирусов.

Абортивной называется инфекция, которая не завершается образованием инфекиионных вирусных частиц или при которой они образуются в гораздо меньшем количестве, чем при продуктивной инфекции. Абортивная инфекция может наступить в силу двух обстоятельств. Во-первых, несмотря на восприимчивость к заражению, клетки могут оказаться непермиссивными, гак как в них I могут экспрессироватся не все, а лишь некоторые гены вирусов. В основе механизмов генетически обусловленной непермиссивности клеток лежит либо отсутствие клеточных факторов, необходимых для репродукции, либо наличие факторов, нарушающих процессы репродукции вирусов. Во-вторых, абортивная инфекция может быть результатом зара­жения как пермиссивных, так и непермиссивных клеток дефектными вирусами, у которых отсутствует полный набор вирусных генов, необходимых для репродукции. Дефектные вирусы представляют собой крайнюю форму паразитизма, гак как они используют генные продукты, образованные другими, часто не родственными им, не гомологичными вирусами.

Наконец, клетки могут быть только временно пермиссивными. вследствие чего вирус либо сохраняется в клетках до момента, когда они становятся пермиссивными, либо в любой данный момент вирусное потомство образуется только в немногих клетках популяции. Этот вид инфекции одними исследователями был определен как рестриктивный (restrictive), другими – как ограниченный (restringent). В ряде случаев цитолитические вирусы могут только лишь изменять функциональную активность клеток, не вызывая их морфологических повреждений (изменять синтез гормонов, холестерина и т. д.). или вызывать опухолевую трансформацию клеток. Дополнительным следствием как ограниченной, так и абортивной инфекции является сохранение в клетке вирусного генома.

Если геном вируса реплицируется независимо от клеточного генома, такая инфекция называется автономной. Если вирусный геном интегрирует в состав генома клетки и реплицируется вместе с ним, то такая инфекция называется интегративной (вирогения). Интегрировать может как полный геном, так и часть его. Например, при гепатите В возможна интеграция полного генома, при аденовирусной или герпесвирусной инфекциях обычно интегрирует часть генома, при заражении онковирусами может интегрировать как полный геном, так и часть его. Вирусные последовательности, входящие в состав генома клетки, называются провирусом или провирусной ДНК. Интеграционный тип инфекционною процесса возможен при заражении адено-, папиллома-, герпесвирусами, вирусом гепатита В и обязателен для ретровирусов, имеющих фермент – обратную гранскриптазу. Возникшая интеграция может явиться причиной ряда хронических и автоиммунных заболеваний.

По исходу взаимодействия с клеткой инфекция может быть цитолитической и нецитолитической. Инфекция, завершающаяся гибелью клетки, называется цитолитической. Инфекция, которая непосредственно не приводит к лизису клетки, в результате чего клетка еще может функционировать в течение определенного периода времени, продуцируя вирусные частицы, называется нецитолитической. Инфицирование клетки запускает механизмы ее запрограммированной гибели, что препятствует репродукции и распространению вирусов. Поэтому ряд вирусов, например поксвирусы, имеют в своем составе гены, белковые продукты которых ингибируют апоптоз. Вирусы могут изменять только лишь функциональную активность клеток, без изменения их морфологии, или вызывать опухолевую трансформацию клеток.

Взаимодействие вируса с клеткой может носить как острую, так и хроническую форму. Острой называется такая форма инфекции, при которой после образования вирусною потомства клетка либо погибает, либо выздоравливает и не содержит вирусных компонентов. Хронической называется такая форма инфекции, при которой клетка длительное время продолжает продуцировать вирусные частицы или вирусные компоненты и передает эту способность дочери им клеткам. Следует отмстить, что для вирусных инфекций характерна гетерогенность вирусной популяции и изменение ее в динамике инфекционного процесса, формирование отдельных клонов, в том числе агрессивных, смена антигенной специфичности.

В результате разрушения клеток вирионы и вирусные компоненты, а также продукты распада клеток, образовавшиеся в результате автолиза клеток, поступают в ток крови, вызывая развитие симптомов интоксикации в виде лихорадки, а также вызывают развитие симптомов воспаления. Одновременно развиваются иммунные реакции как клеточного, так и гуморального типа.

УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ И ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

**Виды иммунитета**

У человека, теплокровных животных, в том числе у птиц, в процессе эволюции сформировалась иммунная система, специально предназначенная для защиты от генетически чужеродных веществ – антигенов, а также для сохранения и поддержания антигенных особенностей тканей и биомолекул, присущих каждому виду и каждому индивиду данного вида.

Элементарные системы защиты от любых чужеродных веществ имеют и низшие орга­низмы, в частности беспозвоночные (губки, кишечнополостные, черви). Способность к распознаванию чужеродных структур прису­ща уже одноклеточным организмам, например амебам.

Однако анатомическое строение, физиоло­гические функции и иммунологические реакции, осуществляемые иммунной системой, у отдельных видов животных, у человека и низших организмов в соответствии с их уровнем эволюционного развития существенно отличаются. Так, фагоцитоз и аллогенная ингибиция, как одни из ранних филогенетических защитных реакций, присущи всем многоклеточным организмам; дифференцированные лейкоцитоподобные клетки, выполняющие функции клеточного иммунитета, появляются уже у кишечнополостных, кольчатых червей, моллюсков; у круглоротых (миноги) появляются зачатки тимуса, T-лимфопиты, иммуноглобулины, отмечается иммунологическая память, у рыб появляются типичные для высших животных лимфоидные органы – тимус и селезенка, плазматические клетки и антитела класса М; у птиц уже формируется централь­ный орган иммунной системы в виде сумки Фабрициуса, осуществляется кооперация клеточного и гуморального иммунитета, появ­ляется способность реагировать в виде ГИТ; наконец, у млекопитающих иммунная система достигает наиболее высокого уровня развития, формируются Т-, В- и A-системы иммунных клеток, осуществляется их кооперативное взаимодействие, появляется способность синтеза иммуноглобулинов всех пяти классов, способность иммунной системы осуществлять все формы иммунологических реакций.

В зависимости от уровня эволюционного развития, вида особенностей и сложности сформировавшейся иммунной системы, способностей последней отвечать теми или иными реакциями на антигены, в иммунологии принято выделять отдельные виды иммунитета. Так, введено понятие о врожденном и приобретенном иммунитете.

Врожденный, ими видовой иммунитет, он же наследственный, генетический, конституциональный – это выработанная в процессе филогенеза генетически закрепленная, передающаяся по наследству невосприимчивое гь данного вида и его индивидов к какому-либо антигену (или микроорганизму), обусловленная биологическими особенностями самого организма, свойствами данного антигена, а также особенностями их взаимодействия.

Примером может служить невосприимчивость человека к некоторым возбудителям, в том числе к особо опасным для сельскохозяйственных животных (чума крупного рогатого скота, болезнь Ньюкасла, поражающая птиц, оспа лошадей и др.), нечувствительность человека к бактериофагам, поражающим клетки бактерий. К генетическому иммунитету можно также отнести отсутствие взаимных иммунных реакций на тканевые антигены у однояйцовых близнецов; различают чувствительность к одним и тем же антигенам у различных линий животных, т. е. животных с различным генотипом. Объяснить видовой иммунитет можно с разных позиций, прежде всего отсутствием у того или иного вида рецепторного аппарата, обеспечивающего первый этап взаимодействия данного антигена с клетками или молекулами-мишенями, определяющими запуск патологическою процесса или активацию иммунной системы. Не исклю­чены также возможность быстрой деструкции антигена, например, ферментами организма или же отсутствие условий для приживления и размножения микроба (бактерий, вирусов) в организме. В конечном итоге это обусловлено генетическими особенностями вида, в частности отсутствием генов иммунного ответа к данному антигену.

Видовой иммунитет может быть абсолютным и относительным. Например, нечувс­твительные к столбнячному токсину лягушки могут реагировать на его введение, если по­высить температуру их тела. Белые мыши, не чувствительные к какому-либо антигену, при­обретают способность реагировать на него, если воздействовать на них иммунодепрес­сантами или удалить у них центральный орган иммунитета – тимус.

Приобретенный иммунитет – это невосприимчивость к антигену чувствительною к нему организма человека, животных и пр.. приобретаемая в процессе онтогенеза в результате естественной встречи с этим антигеном организма, например, при вакцинации.

Примером естественного приобретенною иммунитета у человека может служить не­восприимчивость к инфекции, возникающая после перенесенного заболевания, так назы­ваемый постинфекционный иммунитет (например. после брюшного тифа, дифтерии и других инфекций), а также «проиммуниция», т. е. приобретение невосприимчивости к ряду микроорганизмов, обитающих в окружающей среде и в организме человека и постепен­но воздействующих на иммунную систему своими антигенами. Известно, что в крови каждого человека можно обнаружить анти­тела к непатогенным и условно-патогенным бактериям, обитающим в кишечнике чело­века; у некоторых лиц в крови присутствуют антитела – реагины на растительные антиге­ны (например, пыльцу, тополиный пух); у ра­ботников биологической промышленности, например занятых в производстве кормового белка, биоконцентратов и т.д., в результате постоянных контактов с антигеном появляют­ся антитела к нему в крови. Такая «скрытная», не преднамеренная иммунизация зачастую не только нецелесообразна, но и может привес­ти к нежелательным последствиям, как-то: появление иммунодефицитов, аллергических состояний и другой иммунопатологии.

В отличие от приобретенного иммунитета в результате перенесенного инфекционного за­болевания или «скрытной» иммунизации, на практике широко используют преднамерен­ную иммунизацию антигенами для создания к ним невосприимчивости организма. С этой целью применяют вакцинацию, а также введение специфических иммуноглобулинов, сывороточных препаратов или иммунокомпетентных клеток. Приобретаемый при этом иммунитет называют поствакцинальным, и служит он для защиты от возбу­дителей инфекционных болезней, а также других чужеродных антигенов.

Приобретенный иммунитет может быть ак­тивным и пассивным. Активный иммунитет обусловлен активной реакцией, активным вовлечением в процесс иммунной системы при встрече с данным антигеном (например, поствакцинальный, постинфекционный им­мунитет), а пассивный иммунитет формируется за счет введения в организм уже готовых им­мунореагентов, способных обеспечить защиту от антигена. К таким иммунорсагентам отно­сятся антитела, т. е. специфические иммуног­лобулины и иммунные сыворотки, а также иммунные лимфоциты. Иммуноглобулины широко используют дня пассивной иммуни­зации. а также для специфического лечения при многих инфекциях (дифтерия, ботулизм, бешенство, корь и др.). Пассивный иммуни­тет у новорожденных детей создается имму­ноглобулинами при плацентарной внутриут­робной передаче антител от матери ребенку и играет существенную роль в защите от многих детских инфекций в первые месяцы жизни ребенка.

Поскольку в формировании иммунитета принимают участие клетки иммунной сис­темы и гуморальные факторы, принято ак­тивный иммунитет дифференцировать в за­висимости от того, какой из компонентов иммунных реакций играет ведущую роль в формировании защиты от антигена. В связи с этим различают клеточный, гуморальный, клеточно-гуморальный и гуморально-клеточ­ный иммунитет.

Примером клеточного иммунитета может служить противоопухолевый, а также транс­плантационный иммунитет, когда ведущую роль в иммунитете играют цитотоксические Т-лимфоииты-киллеры; иммунитет при токсинемических инфекциях (столбняк, боту­лизм, дифтерия) обусловлен в основном антителами (антитоксинами): при туберкулезе ведущую роль играют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты, фагоциты) с участием специфических антител; при некоторых ви­русных инфекциях (натуральная оспа, корь и др.) роль в защите играют специфические антитела, а также клетки иммунной системы.

Следует отметить, что клеточные и гумо­ральные факторы иммунитета функциони­руют в тесном взаимодействии, всегда в виде комплекса иммунных реакций, причем какая- либо одна или несколько из них играют веду­щую роль, поскольку наиболее эффективно и целенаправленно обеспечивают защиту орга­низма от данного антигена.

В инфекционной и неинфекционной пато­логии и иммунологии для уточнения харак­тера иммунитета в зависимости от природы и свойств антигена пользуются также такой терминологией: антитоксический, противо­вирусный, противогрибковый, противобактериальный, противопротозойный, трансплан­тационный, противоопухолевый и другие ви­ды иммунитета.

Наконец, иммунное состояние, т. е. актив­ный иммунитет, может поддерживаться, со­храняться либо в отсутствие, либо только в присутствии антигена в организме. В первом случае антиген играет роль пускового фак­тора, а иммунитет называют стерильным. Во втором случае иммунитет трактуют как не­стерильный. Примером стерильного иммуни­тета является поствакцинальный иммунитет при введении убитых вакцин, а нестерильно­го – иммунитет при туберкулезе, который со­храняется только в присутствии в организме микобактерий туберкулеза.

Иммунитет (резистентность к антигену) может быть системным, т. с. генерализован­ным. и местным, при котором наблюдается более выраженная резистентность отдельных органов и тканей, например слизистых верх­них дыхательных путей (поэтому иногда его называют мукозальным).

**Факторы неспецифической резистентности организма**

В неспецифической защите от микробов и антигенов важную роль, как указывалось выше, играют три барьера: механический, фи­зико-химический и иммунобиологический. Основными защитными факторами этих ба­рьеров являются кожа и слизистые оболочки, ферменты, фагоцитирующие клетки, комп­лемент, интерферон, ингибиторы сыворотки крови.

**Кожа и слизистые оболочки**

Многослойный эпителий здоровой кожи и слизистых оболочек обычно непроница­ем для микробов и макромолекул. Однако при малозаметных микроповрежлениях, вос­палительных изменениях, укусах насекомых, ожогах и травмах через кожу и слизистые могут проникать микробы и макромолекулы. Вирусы и некоторые бактерии могут прони­кать в макроорганизм межклеточно, чресклеточно и с помощью фагоцитов, перенося­щих поглощенных микробов через эпителий слизистых оболочек. Свидетельством этому является инфицирование в естественных условиях через слизистые верхних дыхательных путей, легких, желудочно-кишечного тракта и урогенитального тракта, а также возможность пероральной и ингаляционной иммунизации живыми вакцинами, когда вакцинный штамм бактерий и вирусов проникает через слизис­тые оболочки желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей.

**Физико-химическая защита**

На чистой и неповрежденной коже обычно содержится мало микробов, так как потовые и сальные железы постоянно выделяют на ее поверхность вещества, обладающие бактери­цидным действием (уксусная, муравьиная, молочная кислоты).

Желудок также является барьером для про­никающих перорально бактерий, вирусов, антигенов, так как последние инактивируются и разрушаются под влиянием кислого содер­жимого желудка (pH 1,5–2,5) и ферментов. В кишечнике инактивирующими факторами служат ферменты и бактериоцины, образуе­мые нормальной микробной флорой кишеч­ника, а также трипсин, панкреатин, липаза, амилазы и желчь.

**Иммунобиологическая защита**

**Фагоцитоз.** Фагоцитоз (от греч. phagos – пожираю, cytos – клетка), открытый и изученный И. И. Мечниковым, является одним из ос­новных мошных факторов, обеспечивающих резистентность организма, защиту от ино­родных веществ, в том числе микробов. Это наиболее древняя форма иммунной зашиты, которая появилась уже у кишечнополостных.

Механизм фагоцитоза состоит в поглоще­нии, переваривании, инактивации инород­ных для организма веществ специализированными клетками – фагоцитами.

И. И. Мечников к фагоцитирующим клет­кам отнес макрофаги и микрофаги. В на­стоящее время все фагоциты объединены в единую мононуклеарную фагоцитирующую систему. В нее включены тканевые макрофаги (альвеолярные, перитонеальные и др.), клет­ки Лангерганса и Гренстейна (эпидермоциты кожи), клетки Купфера (звездчатые ретикулоэндотелиоииты), эпителиоидные клетки, нейтрофилы и юзинофилы крови и некото­рые другие.

Основные функции фагоцитов. Функции фа­гоцитов очень обширны: 1) удаляют из организма отмирающие клетки и их структуры (эритроциты, раковые клетки); 2) удаляют неметабилизируемые неорганические вещества, попадающие во внутреннюю среду организма тем или иным путем (например, частички угля, минеральную и другую пыль, проника­ющую в дыхательные пути); 3) поглощают и инактивируют микробы (бактерии, вирусы, грибы), их останки и продукты; 4) синтези­руют разнообразные биологически активные вещества, необходимые для обеспечении ре­зистентности организма (некоторые компо­ненты комплемента, лизоцим, интерферон, интерлейкины и др.); 5) участвуют в регу­ляции иммунной системы; 6) осуществляют «ознакомление» Т-хелперов с антигенами, т. е. участвуют в кооперации иммунокомпетентных клеток.

Следовательно, фагоциты являются, с од­ной стороны, своеобразными «мусорщика­ми», очищающими организм от всех ино­родных частиц независимо от их природы и происхождения (неспецифическая функ­ция), а с другой стороны, участвуют в про­цессе специфического иммунитета путем представления антигена иммунокомпетент- ным клеткам (Т- лимфоцитам) и регуляции их активности.

Стадии фагоцитоза. Процесс фагоцитоза, т. е. поглощения инородного вещества клетка­ми, имеет несколько стадий: 1) приближение фагоцита к объекту поглощения (хемотаксис);2)адсорбция поглощаемого вещества на по­верхности фагоцита; 3) поглощение вещества путем инвагинации клеточной мембраны с об­разованием в протоплазме фагосомы (вакуоли, пузырьки), содержащей поглощенное вещест­во; 4) слияние фагосомы с лизосомой клетки с образованием фаголизосомы; 5) активация лизосомальных ферментов и переваривание вещества в фагол изосоме с их помощью.

Особенности физиологии фагоцита. Для осу­ществления своих функций фаго­циты располагают обширным набором литических ферментов, а также продуцируют перекисные и NO' ион-радикалы, которые могут поражать мембрану (или стенку) клетки на расстоянии или после фагоцитирования На цитоплазматической мембране находятся рецепторы к компонентам комплемента, Fc-фрагментам иммуноглобулинов, гистамину, а также антигены гистосовмесгимости I и II класса. Внутриклеточные лизосомы содержат до 100 различных ферментов, способных «пе­реварить» практически любое органическое вещество.

Фагоциты имеют развитую поверхность и очень подвижны. Они способны активно пе­ремещаться к объекту фагоцитоза по гради­енту концентрации особых биологически ак­тивных веществ – хемоаттрактатпов. Такое передвижение получило название хемотаксис (от греч. chymeia – искусство сплавления металлов и taxis – расположение, построе­ние). Это АТФ-зависимый процесс, в кото­ром участвуют сократительные белки актин и миозин. К числу хемоаттрактантов относятся, например, фрагменты компонентов компле­мента (СЗа и С5а), лимфокины ИЛ-8 и др., продукты распада клеток и бактерий.

Адсорбция вещества на поверхности фагоцита осуществляется за счет слабых хи­мических взаимодействий и происходит либо спонтанно, неспецифически, либо путем связывания со специфическими рецепторами (к иммуноглобулинам, компонентам компле­мента). «Захват» фагоцитом вещества вызывает выработку большого количества перекисных радикалов («кислородный взрыв) и N0', которые вызывают необратимые, летальные повреждения как цельных клеток, так и отде­льных молекул.

Поглощение адсорбированного на фаго­ците вещества происходит путем эндоцитоза. Это энергозависимый процесс, связан­ный с преобразованием энергии химических связей молекулы АТФ в сократительную ак­тивность внутриклеточного актина и мио­зина. Окружение фагоцитируемого вещества бислойной цитоплазматической мембраной и образование изолированного внутриклеточ­ного пузырька – фагосомы напоминает «за­стегивание молнии». Внутри фагосомы про­должается атака поглощенного вещества активными радикалами. После слияния фа­госомы и лизосомы и образования в цитоп­лазме фаголизосомы происходит активация лизосомальных фермент ов, которые разру­шают поглощенное вещество до элементар­ных составляющих, пригодных для дальней­шей утилизации для нужд самого фагоцита. Непереваренные остатки вещества «хоронят­ся» вместе с погибшим от старости фагоци­том. Ферментативное расщепление вещества может также происходить внеклеточно при выходе ферментов за пределы фагоцита.

Фагоциты, как правило, «переваривают» за­хваченные бактерии, грибы, вирусы, осущест­вляя таким образом завершенный фагоцитоз. Однако в ряде случаев фагоцитоз носит неза­вершенный характер: поглощенные бактерии (например, иерсинии) или вирусы (например, возбудитель ВИЧ-инфекции, натуральной ос­пы) блокируют ферментативную активность фагоцита, не погибают, не разрушаются и да­же размножаются в фагоцитах. Такой процесс получил название незавершенный фагоцитоз.

Небольшой олигопептид может быть эндоцитирован фагоцитом и после процессинга (т.е. ограниченною протеолиза) включен в состав молекулы антигена гистосовметимости I класса. В составе сложного макромолекулярного комплекса олигопептид выставля­ется (экспрессируется) на поверхности клетки для «ознакомления» с ним Т-хелперов.

Фагоцитоз активируется под влиянием антител-опсонинов, адъювантами, компле­ментом, иммуноцитокинами (ИЛ-2) и дру­гими факторами. Механизм активирующего действия опсонинов основан на связывании комплекса антиген-антитело с рецепторами к Fc-фрагментам иммуноглобулинов на по­верхности фагоцитов. Аналогичным образом действует комплемент, который способствует связыванию на специфических дли него ре­цепторах фагоцита (С-рецепторах) комплекса антиген-антитело. Адъюванты укрупняют мо­лекулы антигена и таким образом облегчают процесс его поглощения, так как интенсив­ность фагоцитоза зависит от величины погло­щаемой частицы.

Активность фагоцитов характеризуется фа­гоцитарными показателями и опсоно-фагоцитарным индексом. Фагоцитарные показатели оцениваются числом бактерий, поглощенных или «переваренных» одним фагоцитом в еди­ницу времени, а опсонофагоцитарный индекс представляет отношение фагоцитарных пока­зателей, полученных с иммунной, т. е. содер­жащей опсонины, и неиммунной сывороткой. Эти показатели используются в клинической практике для определения иммунного статуса индивидуума.

**Тромбоциты.** Тромбоциты также играют важную роль в иммунитете. Они возникают из мегакариоцитов. пролиферацию которых усиливает ИЛ-2. Тромбоциты имеют на своей поверхности рецепторы к IgG и IgE. к компонентам комплмента и СЗ), а также антигены гистосовместимости 1 класса. На тромбоциты оказывают влияние образующиеся в организме иммунные комплексы антиген + антитело (АГ+АТ), активированный комплемент. В результате такого воздействия тромбоциты выделяют биологически активные вещества (гистамин, лизоцим, р-лизины, лейкоплакины, просгагландины и др.), которые принимают участие в процессах иммунитета и воспаления.

**Комплемент.** Природа и характеристика комплемента. Комплемент является одним из важных факторов гуморального иммунитета, играющим роль в защите организма от антигенов. Он был открыт в 1899 г. французским иммунологом Ж. Борде, назвавшим его «алекси­ном». Современное название комплементу дал П. Эрлих. Комплемент представляет со­бой сложный комплекс белков сыворотки крови, находящийся обычно в неактивном состоянии и активирующийся при соедине­нии антигена с антителом или при агрегации антигена. В состав комплемента входят 20 взаимодействующих между собой белков, девять из которых являются основными ком­понентами комплемента; их обозначают цифрами: Cl, С2, СЗ, С4... С9. Важную роль играют также факторы В, D и Р (пропердин). Белки комплемента относятся к глобулинам и отличаются между собой по ряду физико­химических свойств. В частности, они существенно различаются по молекулярной массе, а также имеют сложный субъединичный состав: Cl -Clq, Clr, C1s; СЗ–СЗа, СЗb; С5-С5а. С5b и т.д. Компоненты комплемента синтезируются в большом количестве (составляют 5-10% от всех белков крови), часть из них образуют фагоциты.

Функции комплемента многообразны: а) участвует в лизисе микробных и других клеток (цитотоксическое действие); б) обладает хемо- такси ческой активностью; в) принимает учас­тие в анафилаксии; г) участвует в фагоцитозе. Следовательно, комплемент является компонен­том многих иммунолитических реакций, направленных на освобождение организма от микробов н других чужеродных клеток и антигенов (на­пример, опухолевых клеток, трансплантата).

Механизм активации комплемента очень сложен и представляет собой каскад ферментативных протеолитических реакций, в результате которого образуется активный цитолитический комплекс, разрушающий стен­ку бактерии и других клеток. Известны три пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. По классическому пути комплемент активирует­ся комплексом антиген-антитело. Для этого достаточно участия в связывании антигена одной молекулы IgM или двух молекул IgG. Процесс начинается с присоединения к ком­плексу АГ+АТ компонента С1. который распадается на субъединицы Clq, С1г и С 1s. Далее в реакции участвуют последовательно активированные «ранние» компоненты ком­племента в такой последовательности: С4, С2, СЗ. Эта реакция имеет характер усиливающе­гося каскада, т. е. когда одна молекула пре­дыдущего компонента активирует несколько молекул последующего. «Ранний» компонент комплемента СЗ активирует компонент С5, который обладает свойством прикрепляться к мембране клетки. На компоненте С5 путем последовательного присоединения «поздних» компонентов С6, С7, С8. С9 образуется литический или мембраноатакующий комплекс, который нарушает целостность мембраны (образует в ней отверстие), и клетка погибает в результате осмотического лизиса.

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

Лектиповый 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 С4. Дальнейший каскад реакций сходен с классическим путем.

В процессе активации комплемента обра­зуются продукты протеолиза его компонен­тов – субъединицы СЗа и СЗЬ. С5а и С5Ь и дру­гие, которые обладают высокой биологической активностью. Например, СЗа и С5а принимают участие в анафилактических реакциях, являют­ся хсмоаттрактантами, СЗЬ – играет роль в опсонизации объектов фагоцитоза, и т. д. Сложная каскадная реакция комплемента происходит с участием ионов Са2+ и Mg2+.

**Лизоцим.** Особая и немаловажная роль в естествен­ной резистентности принадлежит лизоциму, открытому в 1909 г. П. Л. Лашенко и выделен­ному и изученному в 1922 г. А. Флемингом.

Лизоцим – это протеолитический фермент мурам ид аза (от лаг. mums – стенка) с молекулярной массой 14-16 кДа, синтезируемый макрофагами, нейтрофилами и другими фагоцитирующими клетками и постоянно поступающий в жидкости и ткани организма. Фермент содержится в крови, лимфе, слезах, молоке, сперме, урогенитальном тракте, на слизистых оболочках дыхательных путей, ЖКТ, в мозге. Отсутствует лизоцим лишь только в спинномозговой жидкости и передней камере глаза. В сутки синтезируется несколько десятков граммов фермента. Механизм действия лизоцима сводится к разрушению гликопротеидов (мурамилдипептида) клеточной стенки бактерий, что ведет к их лизису и способствует фаго­цитозу поврежденных клеток. Следовательно, лизоцим обладает бактерицидным и бактериостатическмм действием. Кроме того, он активирует фагоцитоз и образование антител.

Нарушение синтеза лизоцима ведет к снижению резистентности организма, возник­новению воспалительных и инфекционных заболеваний; в таких случаях используют для лечения препарат лизопима. получаемый из яичного белка или путем биосинтеза, так как он продуцируется некоторыми бактериями (например. Bacillus subtilis), растениям семейс­тва крестоцветных (редис, репа, хрен, капуста и т. д.). Химическая структура лизоцима извес­тна, и он синтезирован химическим способом.

**Интерферон.** Интерферон относится к важным защитным белкам иммунной системы. Открыт в 1957 г. А. Айзексом и Ж. Линдеманом при изучении интерференции вирусов (лат. inter – меж­ду и ferens – несуший), т. е. явления, когда животные или культуры клеток, инфициро­ванные одним вирусом, становились нечувс­твительными к заражению другим вирусом. Оказалось, что интерференция обусловлена образующимся при этом белком, обладаю­щим защитным противовирусным свойством. Этот белок назвали интерфероном. В насто­ящее время интерферон достаточно хорошо изучен, известны его структура и свойства, и он широко используется в медицине как ле­чебное и профилактическое средство.

Интерферон представляет собой семейство белков-гликопропеидов с молекулярной мас­сой от 15 до 70 кДа, которые синтезируются клетками иммунной системы и соединитель­ной ткани. В зависимости от того, какими клетками синтезируется интерферон, выделя­ют три типа: ос, р и у-интерфероны.

Альфа-интерферон вырабатывается лейко­цитами и он получил название лейкоцитар­ного; бета- интерферон называют фибробластным, поскольку он синтезируется фибробластами – клетками соединительной ткани, а гамма-интерферон – иммунным, так как он вырабатывается активированными Т-лимфоцитами, макрофагами, естественными килле­рами, тсиммутшыми клетками.

Интерферон синтезируется в организме постоянно, и его концентрация в крови де­ржится на уровне примерно 2 МЕ/мл (I меж­дународная единица – МЕ – зло количество интерферона, защищающее культуру клеток от 1 ЦПД,.0 вируса). Выработка интерферона резко возрастает при инфицировании виру­сами, а также при возлействии индукторов интерферона, например РНК, ДНК, сложных полимеров. Такие индукторы интерферона получили название интерфероногенов.

Помимо противовирусного действия интер­ферон обладает противоопухолевой защитой, гак как задерживает пролиферацию (размноже­ние) опухолевых клеток, а также иммуномоду­лирующей активностью, стимулируя фагоцитоз, естественные киллеры, регулируя антителооб разование В-клетками. активируя экспрессию главного комплекса гистосовместимости.

Механизм действия интерферона сложен. Интерферон непосредственно на вирус вне клетки не действует, а связывается со спе­циальными рецепторами клеток и оказыва­ет влияние на процесс репродукции вируса внутри клетки на стадии синтеза белков.

Действие интерферона тем эффективнее, чем раньше он начинает синтезироваться или пос­тупал, в организм говне. Поэтому его использу­ют с профилактической целью при многих ви­русных инфекциях, например гриппе, а также с лечебной целью при хронических вирусных инфекциях, таких как парентеральные гепати­ты (В, С, D), герпес, рассеянный склероз и др. Интерерон дает положительные результаты при лечении злокачественных опухолей и забо­леваний, связанных с иммунодефицитами.

**Защитные белки сыворотки крови.** К защитным белкам сыворотки крови относится ряд протеинов, принимающих участие в зашите организма от микробов и других антигенов: белки острой фазы, опсонины, пропердин, бета-лизин, фибронектин и др.

К белкам острой фазы относятся С-реактивный белок, противовоспалительные и другое белки, которые вырабатываются в печени вответ на повреждение тканей и клеток. С-реактивный белок способствует опсонизации бактерий и является индикатором воспаления.

Маннозосвязывающий белок – нормальный протеин сыворотки крови. Способен прочно связываться с остатками маннозы. находя­щимися на поверхност и микробных клеток, и опсонизировать их. Способствует фагоцитозу, активирует систему комплемента по лектино­вом у пути.

Пропердин – представляет собой гамма-глобулин нормальной сыворотки крови. Способствует активации комплемента по аль­тернативному пути и таким образом участвует во многих иммунологических реакциях.

Фибронектин – универсальный белок плаз­мы и тканевых жидкостей, синтезируемый макрофагами. Обеспечивает опсонизапию ан­тигенов и связывание клеток с чужеродными веществами, например фагоцитов с антигенами и микробами, экранирует дефекты эндотелия сосудов, препятствуя тромбообразованию.

Бета-лизины –белки сыворотки крови, синтезируемые тромбоцитами. Оказывают повреждающее действие на цитоплазмат ичес­кую мембрану бактерий.