



АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 7

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

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*
Предмет: *Медицинская микробиология - 1*



План лекции

■ **Учение об инфекции.**

- -Происхождение термина «инфекция». Объяснение терминов «инфекция», «инфекционный процесс», «инфекционное заболевание».
- -Условия возникновения инфекционного процесса.
- -Роль микроорганизмов (патогенные, условно-патогенные и сапрофиты) в развитии инфекционного процесса. Понятия о патогенности и вирулентности. Факторы патогенности: способность к адгезии и колонизации, инвазивность, антифагоцитарные факторы, токсигенность.
- Единицы вирулентности (DLM, DCL, LD₅₀, ID₁₀₀, ID₅₀). Факторы, усиливающие или ослабляющие вирулентность.
- -Микробные токсины. Экзотоксины и эндотоксины, их особенности и классификация.
- -Генетические основы патогенности и вирулентности.
- -Роль макроорганизма и факторов внешней среды на развитие инфекционного процесса.
- -Характерные особенности и периоды инфекционных заболеваний.
- -Формы и типы инфекционного процесса.
- -Формы вирусных инфекций (продуктивная, abortивная, интегративная).
- -Формы распространения инфекционных заболеваний.

■ **2. Учение об иммунитете**

- - Исторические сведения об иммунитете
- -Виды иммунитета (врожденный, приобретенный, активный и пассивный).
- -Понятие о неспецифических и специфических факторах защиты
- Неспецифический (врожденный) иммунитет.
- Факторы неспецифической резистентности: механические, физико-химические и иммунобиологические барьеры
- Клеточные факторы врожденного иммунитета: фагоциты, естественные киллеры и др.
- Фагоцитоз. Типы фагоцитирующих клеток, стадии фагоцитоза.
- Роль фагоцитов в защитных реакциях организма. Завершенный и незавершенный фагоцитоз. Факторы, ускоряющие и замедляющие фагоцитоз.
- Опсонизация, механизм опсонизации.
- Естественные киллеры.
- Гуморальные факторы неспецифической резистентности – неспецифическая бактерицидная активность крови: лизоцим, комплемент (пути активации), лизины, эритрин, лейкин, пропердин, С-реактивный белок, цитокины (интерлейкины, интерфероны, TNFα и пр.)

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

Сходный процесс, но вызванный простейшими, гельминтами и насекомыми называется инвазия (от лат. *invazio* – нападение, вторжение).

ИНФЕКЦИЯ

Инфекция (лат. infectio— заражение), или инфекционный процесс - совокупность физиологических и патологических реакций, которые возникают и развиваются в макроорганизме в процессе взаимодействия с патогенными микроорганизмами, вызывающими нарушения его внутренней среды и физиологических функций.

Инфекционная болезнь - наиболее выраженная форма инфекционного процесса.

Три основных фактора инфекционного процесса:

- возбудитель
- организм человека
- окружающая среда

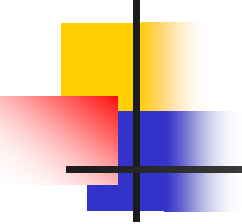




I. Свойства микробов-возбудителей инфекционного процесса

- **Патогенность**
- **Вирулентность**
- **Инфицирующая (критическая) доза**

А. Патогенность микробов

- 
- **Патогенность** – это потенциальная способность микроорганизмов вызывать инфекционный процесс. Является **видовым генотипическим признаком**.
 - **Факторы патогенности** – это материальные носители, обуславливающие способность микробов вызывать инфекционный процесс.
 - **По степени патогенности** микробы делятся на: **патогенные, условно-патогенные** и сапрофиты.
 - Для патогенных микробов характерна **нозологическая** (от лат. nosos - болезнь и logos – учение) **специфичность и органотропность**, выраженность которых пропорциональна патогенности.

Виды микроорганизмов

(по способности вызывать заболевание)

Сапрофитные

- Не вызывают развитие инфекционного заболевания

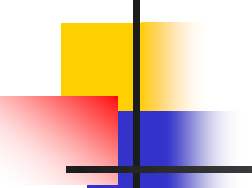
Условно-
патогенные

- Вызывают развитие инфекционного заболевания при снижении защитных сил организма

Патогенные

- Способны вызывать развитие инфекционного заболевания

В. Вирулентность микробов

- 
- **Вирулентность** (от лат. virulentus - ядовитый) – обозначает степень или меру патогенности.
 - Это качественная характеристика патогенности, или фенотипическое проявление генотипа данного микроба.
 - Вирулентность определяет индивидуальное свойство данного штамма микроба вызывать инфекционный процесс.

Факторы патогенности микроорганизмов

❑ Факторы адгезии и колонизации

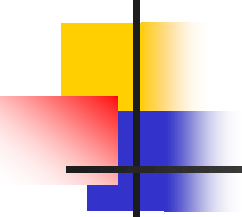
❑ Факторы инвазии и агрессии

❑ Антифагоцитарные факторы

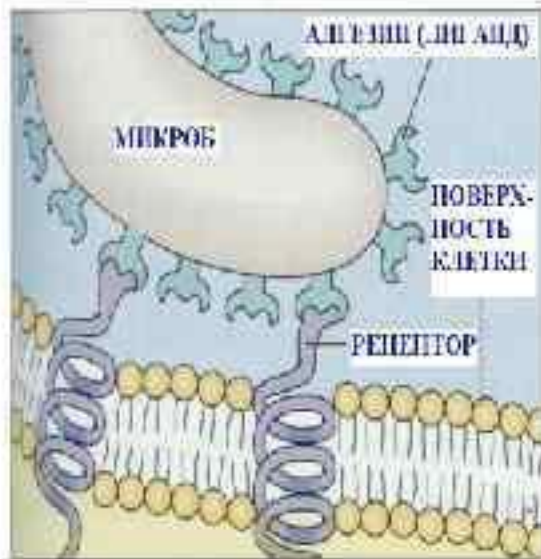
❑ Токсические факторы



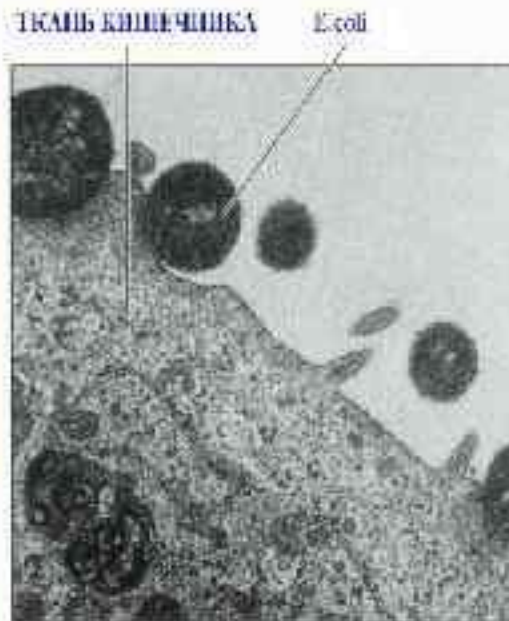
Факторы патогенности, определяющие адгезию

- 
- **Адгезия** – избирательная способность микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина и определенных систем и органов макроорганизма (органотропность).
 - Адгезия специфична, что обусловлено наличием комплементарных структур у микробов (адгезины, или **лиганды**) и у клеток хозяина (**рецепторы**).
 - У **грамотрицательных** бактерий роль адгезинов выполняют **фимбрии, белки наружной мембраны и липополисахариды**
 - У **грамположительных** бактерий роль адгезинов выполняют **поверхностные белки и тейхоевые кислоты**
 - У **капсульных** бактерий роль адгезинов выполняют **капсульные полисахариды и полипептиды**
 - У **вирусов** адгезия происходит за счет белков **капсида и гликопротеинов суперкапсида**.

Адгезия микроорганизмов



ПОВЕРХНОСТНЫЕ МОЛЕКУЛЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ, НАЗЫВАЕМЫЕ АДГЕЗИНАМИ ИЛИ ЛИГАНДАМИ, СПЕЦИФИЧЕСКИ СВЯЗЫВАЮТСЯ С КОМПЛЕМЕНТАРНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТКИ ОРГАНИЗМА.



TEM

1 μm

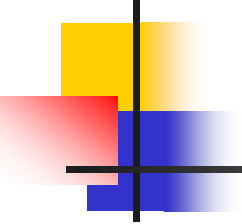
СЕЛЕКТИВНОЕ ПРИКРЕПЛЕНИЕ ПАТОГЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКИ К ПОВЕРХНОСТИ КОЖИ КРОКОДА.



SEM

10 μm

БАКТЕРИИ, ПРИКРЕПЛИВШИЕСЯ К ПОВЕРХНОСТИ КОЖИ САЛАМАНДРЫ.



Факторы патогенности, определяющие колонизацию

- **Колонизация** - горизонтальное заселение микробов у входных ворот инфекции.
- В процессе колонизации важную роль играют **адгезины**, а также продуцируемые бактериями **токсины**, **IgA-протеазы**, **антилимфоцитарный фактор**, **бактериоцины**, **антиоксиданты**, **сидерофоры** и др.
- Колонизация зависит как от **дозы микроба**, так и от **количества рецепторов** на поверхности эпителиальных клеток.

Факторы инвазии и агрессии

- Инвазия – проникновение возбудителя через слизистые и соединительнотканые барьеры
- Агрессия – подавление естественной резистентности и адаптивного иммунитета.
- Действуют совместно.
- Инвазивностью и агрессивностью обладают многие *поверхностные структуры бактериальной клетки* (жгутики, поверхностные белки, липополисахарид клеточной стенки Грам- бактерий), а также *ферменты* секретируемые бактериями



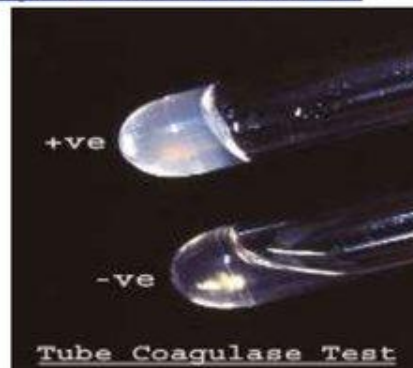
Факторы инвазии

Плазмокоагулаза	способствует образованию фибриновых барьеров
Нейраминидаза	повышает проницаемость слизистых тканей
Гиалуронидаза	расщепляет соединительную ткань
Коллагеназа	расщепляет коллагеновые структуры в составе мышечной ткани
Фибринолизин	растворяет сгустки фибрина
Лецитовителлаза	разрушает лецитин в мембранах клеток
Протеазы	разрушают антитела другие белки
Уреаза	разлагает мочевину на CO_2 и NH_3
Дезоксирибонуклеаза (ДНКаза)	деполимеризует ДНК



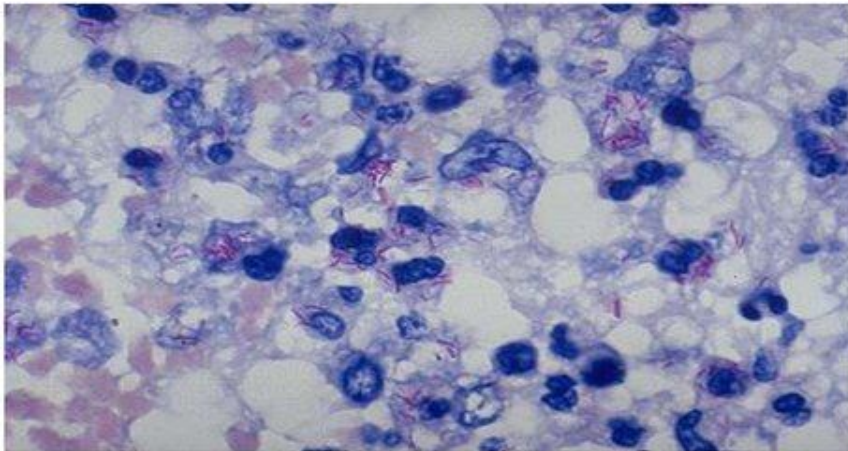
Антифагоцитарные факторы

- **1. Факторы, действующие на стадии распознавания и прикрепления:**
 - Полисахаридные капсулы *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *B. anthracis* придают микробной клетке гидрофильность
 - М белок стрептококков группы А; К антиген грамотрицательных бактерий, включая Vi антиген of *Salmonella typhi*; капсула *Neisseria gonorrhoeae* маскируют рецепторы на поверхности микроорганизмов
 - Поверхностный полисахаридный слой *Pseudomonas aeruginosa* (слизистый слой легко отделяется, и микроб ускользает)
 - Белок А *Staphylococcus aureus* взаимодействует с Fc-фрагментами иммуноглобулинов и нарушает присоединение комплекса Аг-Ат к макрофагу
 - плазмокоагулаза *Staphylococcus aureus* покрывает поверхность кокков фибрином



Антифагоцитарные факторы

- **2. Факторы, действующие на стадии поглощения:**
- Препятствие слиянию фагосомы с лизосомой – стратегия *Salmonella*, *M. Tuberculosis* (корд-фактор и воск Д), *Legionella* и *Chlamydiae*
- Подавление процессов закисления в фаголизосоме, что приводит к нарушению действия лизосомальных ферментов
- Разрушение мембраны фагосомы до слияния с лизосомой – ускоренный выброс: листерии, риккетсии.



Внутриклеточное расположение *M. tuberculosis*. Окраска по Цилю-Нильсену

Антифагоцитарные факторы

3. Секреция микроорганизмами биологически активных веществ, способствующих гибели фагоцитов:

- Гемолизины *S. Pyogenes*, *S.aureus*
- Лейкоцидин *S.aureus*
- Фосфолипазы клостридий – возбудителей газовой гангрены

Антифагоцитарные факторы

4. Уклонение от иммунологического надзора

- Экранирование (маскировка) антигенных детерминант с помощью капсул и капсулоподобных образований
- Антигенная мимикрия - ускользание от распознавания иммунной системой. Некоторые патогены покрывают поверхность своей клетки веществами, которые распознаются как «свои»: *Treponema pallidum* связывает на своей поверхности фибронектин; стрептококки группы А образуют капсулу из гиалуроновой кислоты.
- Вариабельность антигенных свойств – способность менять антигенную структуру у гонококков, боррелий, некоторых вирусов
- Образование L-форм, которые вместе с клеточной стенкой утрачивают и антигенные детерминанты

Бактериальные токсины

- Токсины – это соединения, синтезируемые бактериями и способные вызывать патологические изменения в организме.



Сравнительная характеристика экзо- и эндотоксинов.

Свойства	Экзотоксины	Эндотоксины
Основные особенности	Выделяются во внешнюю среду	Прочно связаны со структурами бактериальной клетки, высвобождается при гибели
Продуцент	Преимущественно Гр (+) бактерии	Гр (-) бактерии
Химическая структура	Белки	Липополисахариды клеточной стенки
Чувствительность к температуре	Термолабильны	Термостабильны
Токсичность	Высокая	Умеренная
Антигенность	Высокая	Умеренная
Органотропность	Высокая	Отсутствует
Действие на организм	Специфическое, избирательное	Неспецифическое: повышение температуры, интоксикация, сосудистые нарушения
Возможность получения анатоксина	Легко получить при обработке формалином 0,3-0,4%, при 37-40 ⁰ С в течении 30-40 дней (Рамон, 1923)	Большинство не переводится в анатоксины

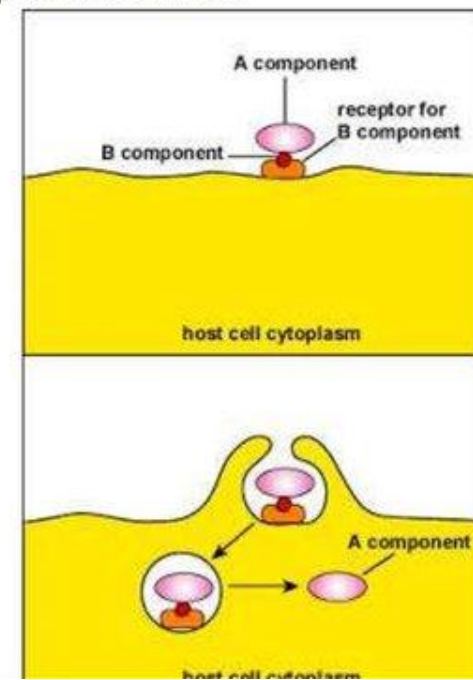
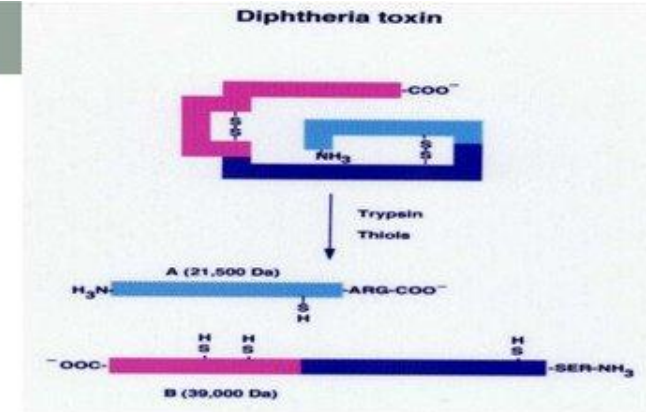
БЕЛКОВЫЕ ТОКСИНЫ РАЗДЕЛЯЮТ ПО СТЕПЕНИ СВЯЗИ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКОЙ

- **А. Токсины, секретируемые во внешнюю среду**
(дифтерийный токсин)
- **В. Частично секретируемые токсины** (ботулинический токсин и столбнячный тетаноспазмин) – большая часть остается внутри бактериальной клетки, а часть токсина выделяется и проникает в клетки макроорганизма
- **С. Несекретируемые токсины**
(токсин Шига и шигаподобные токсины) -освобождаются только после гибели и распада клетки-продуцента

Бактериальные токсины.

Экзотоксины

- ❑ Простые – полипептидная цепь
- ❑ Сложные – несколько связанных полипептидных цепей, соединенных между собой.
- Простые токсины вырабатываются в неактивной форме (протоксин) – активируются протеазами.
- Биологический смысл активации – образование бифункциональной системы состоящей из фрагментов А и В, соединенных дисульфидной связью
- В- отвечает за транспортную и рецепторную функцию
- А- обладает ферментативными свойствами, оказывает специфическое действие



Классификация экзотоксинов по механизму действия

- Экзотоксины по характеру действия можно разделить на 5 групп:
- **1. Повреждающие мембраны клеток** (мембранолизины - *C.perfringens*, *St.aureus*).
- **2. Действующие на биосинтез белка** (дифтерийный экзотоксин).
- **3. Действующие на механизмы внутриклеточной сигнализации** (холерный токсин).
- **4. Протеазы** (*C.botulinum neurotoxins*, *C.tetanus*)
- **5. Суперантигены** (TSST *St.aureus*)

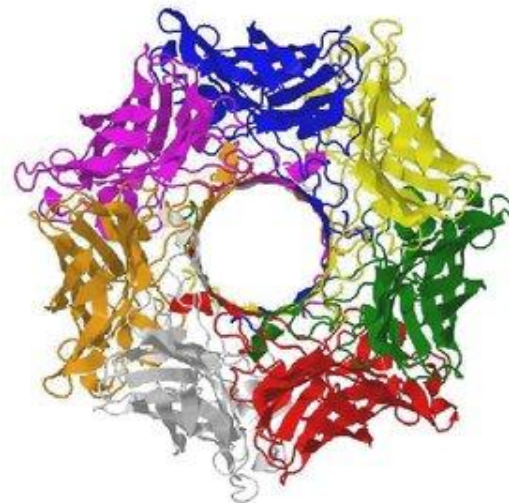
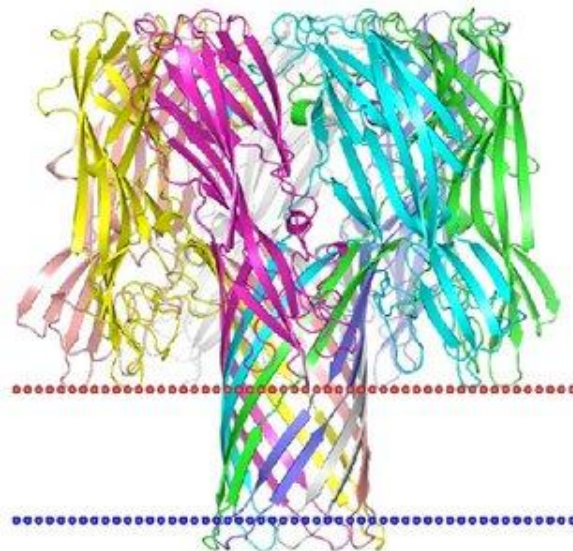
Мембранотоксины

- **Мембранотоксины** – это белки, нарушающие целостность мембран эукариотических клеток, что приводит к их гибели.
- Это самая широко распространенная группа токсинов.
- Мембранотоксины, способные разрушать эритроциты, образуют вокруг колонии бактерий на кровяном агаре зону β -гемолиза. Такие токсины называются **гемолизины**.



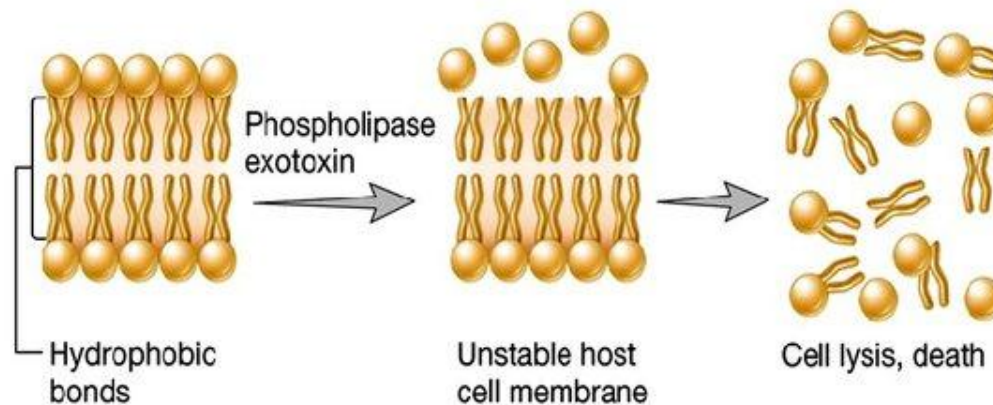
Мембранотоксины

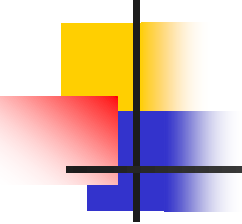
- Мембранотоксины можно разделить на группы:
 - **Порообразующие токсины** – встраиваются в мембрану клетки и олигомеризуются, образуя пору, способную пропускать ионы.
Пример: α -токсин *Staphylococcus aureus*.



Мембранотоксины

- Мембранотоксины можно разделить на группы:
 - **Липазы** – ферментативно расщепляют фосфолипиды и сфинголипиды мембран, приводя к их разрушению. При этом продукты гидролиза могут запускать регуляторные каскады, приводящие к отёку и агрегации тромбоцитов. Пример: α -токсин *Clostridium perfringens*.



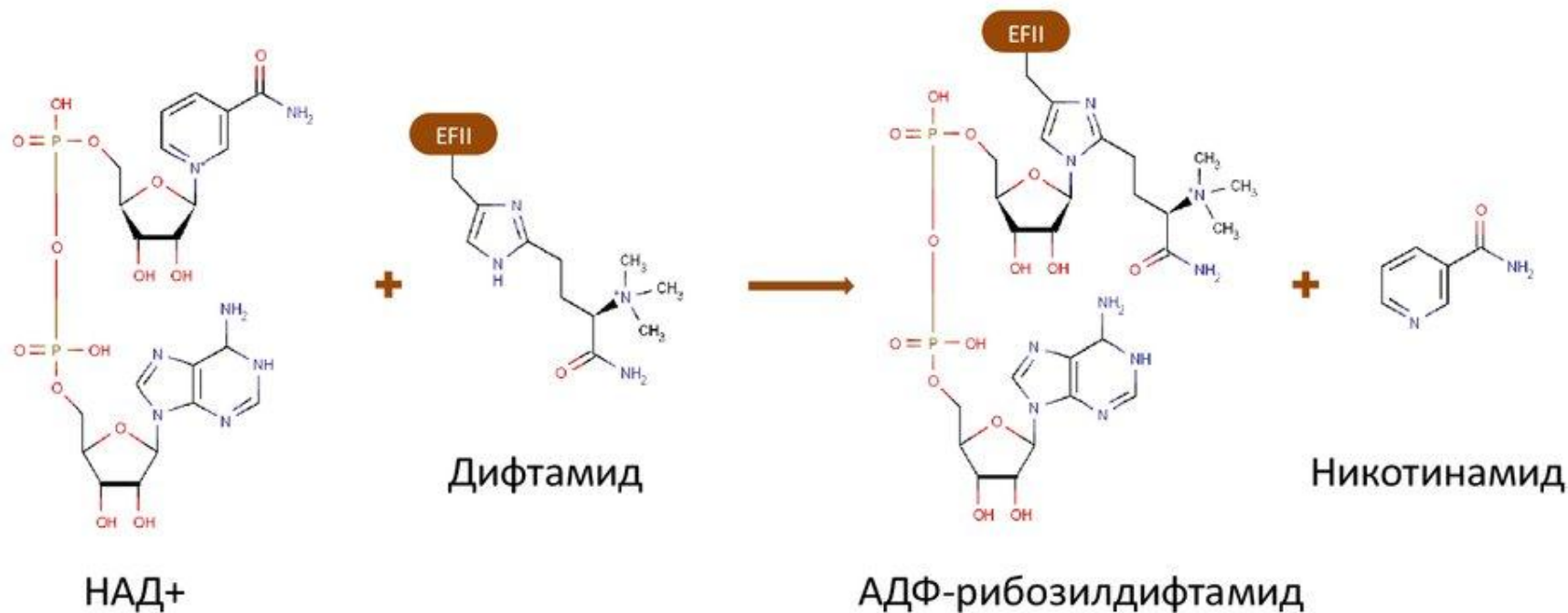


Ингибиторы синтеза белка

- **Влияние на фактор элонгации и на 28S-рибосомальную РНК:**
 - **гистотоксин** *C. diphtheriae*
 - **экзотоксин А** *P. aeruginosa*
 - **Шига-токсин** *Sh. dysenteriae*

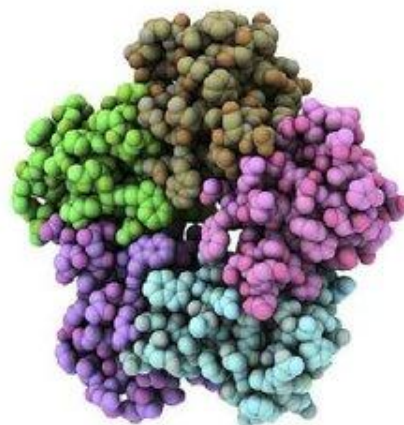
Цитотоксины

- **Дифтерийный токсин** вырабатывается штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, содержащими *tox+* профаг. Данный токсин является АДФ-рибозилтрансферазой. Он специфически инактивирует фактор элонгации II – один из белков, вовлеченных в процесс синтеза белка.



ЦИТОТОКСИНЫ

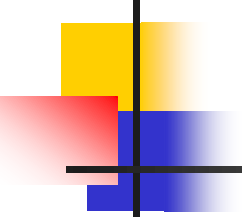
- **Шига-токсин** вырабатывается *Shigella dysenteriae*,
Шига-подобные токсины вырабатываются энтерогеморрагическими *Escherichia coli*.



Данная группа токсинов является N-гликозидазами: они отщепляют остаток аденина в специфической позиции 28s рРНК (что приводит к остановке синтеза белка), а также могут отщеплять остатки аденина в молекулах ДНК (что ведет к остановке клеточного цикла и апоптозу).

Токсины, нарушающие внутриклеточную передачу сигнала





Токсины - протеазы

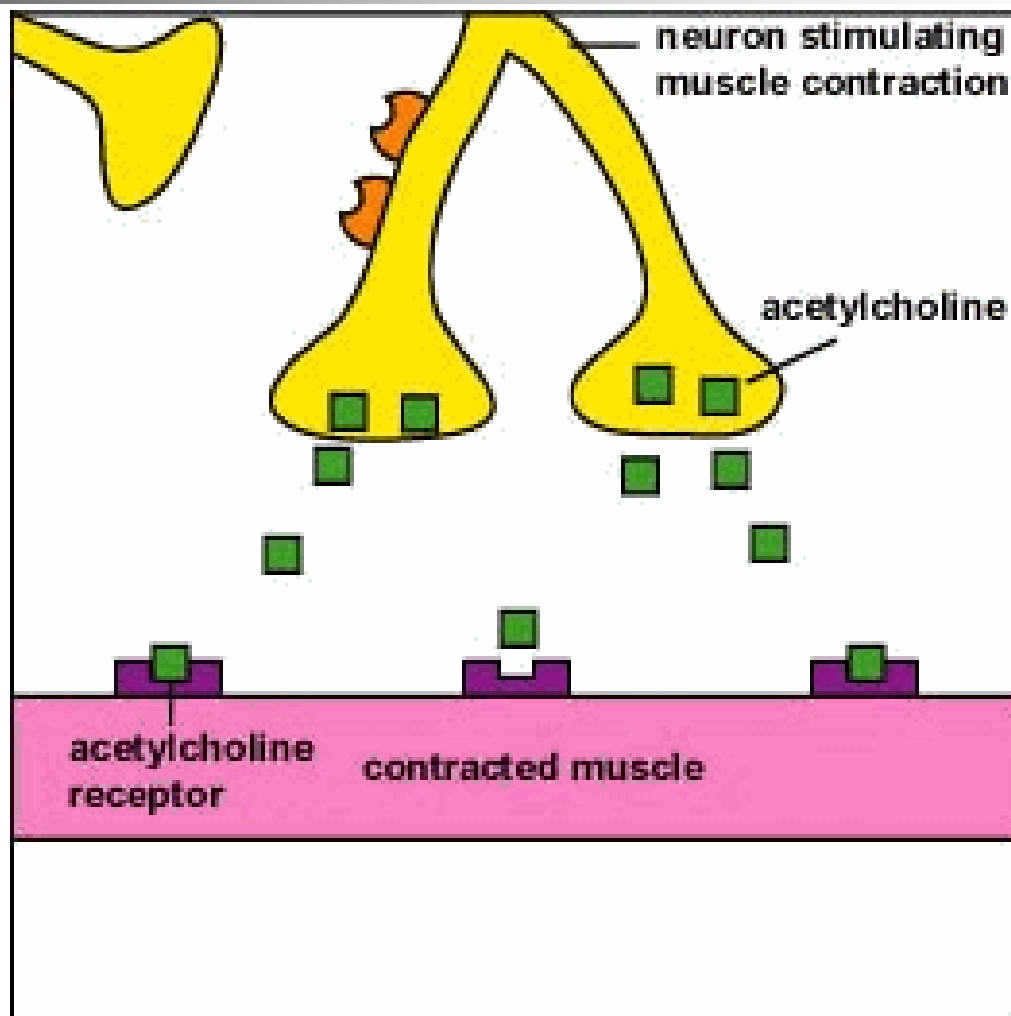
- Мишенями токсинов в клетках является группа белков, необходимых для соединения синаптических пузырьков с пресинаптическими мембранами с последующим высвобождением нейромедиаторов.
- Относятся к **супертоксинам**, т.к. имеют максимальную молекулярную массу и токсичность.
- К ним относятся: **ботулинический и столбнячный нейротоксины**, а также летальный фактор *B.anthraxis*

Нейротоксины

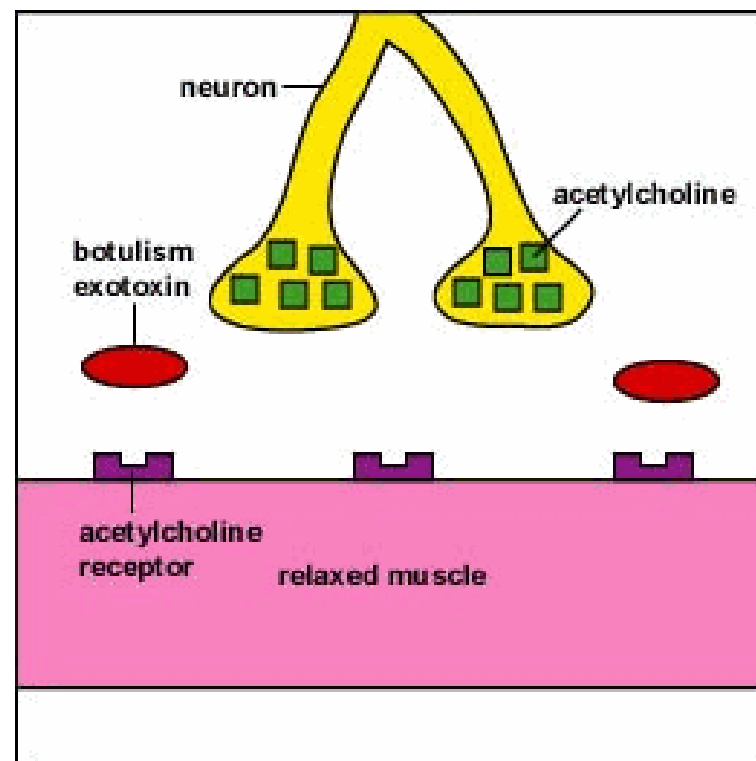
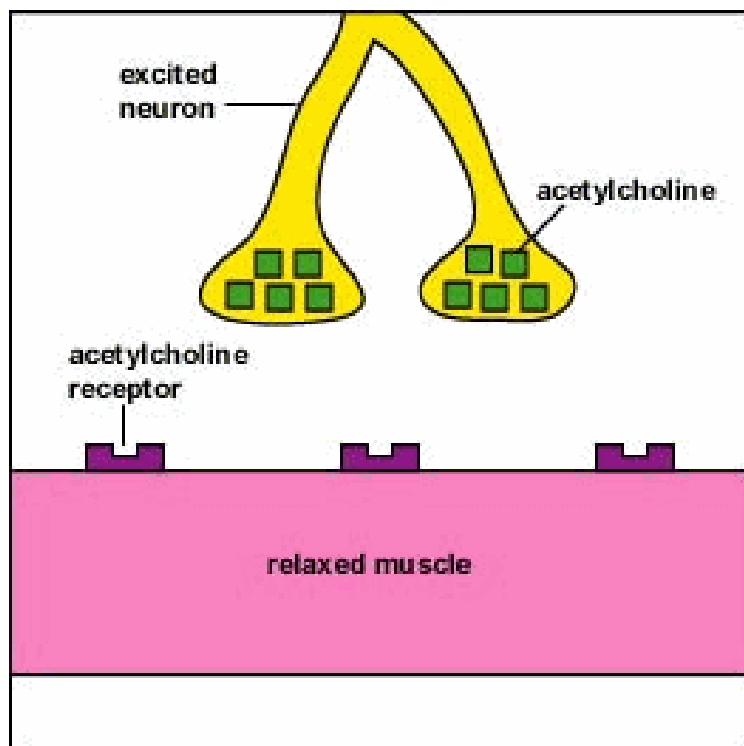
- **Столбнячный токсин (тетаноспазмин)** нарушает высвобождение тормозных неромедиаторов (ГАМК и глицина) из вставочных нейронов спинного мозга. Это приводит к развитию спастических параличей.
- **Ботулинический токсин** нарушает высвобождение ацетилхолина из моторных нейронов. Это приводит к развитию вялых параличей.



Механизм действия тетаноспазмина

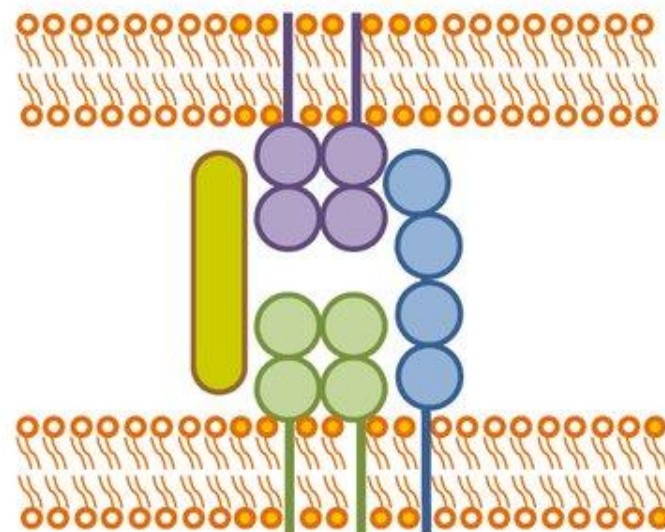


Механизм действия ботулинического нейротоксина



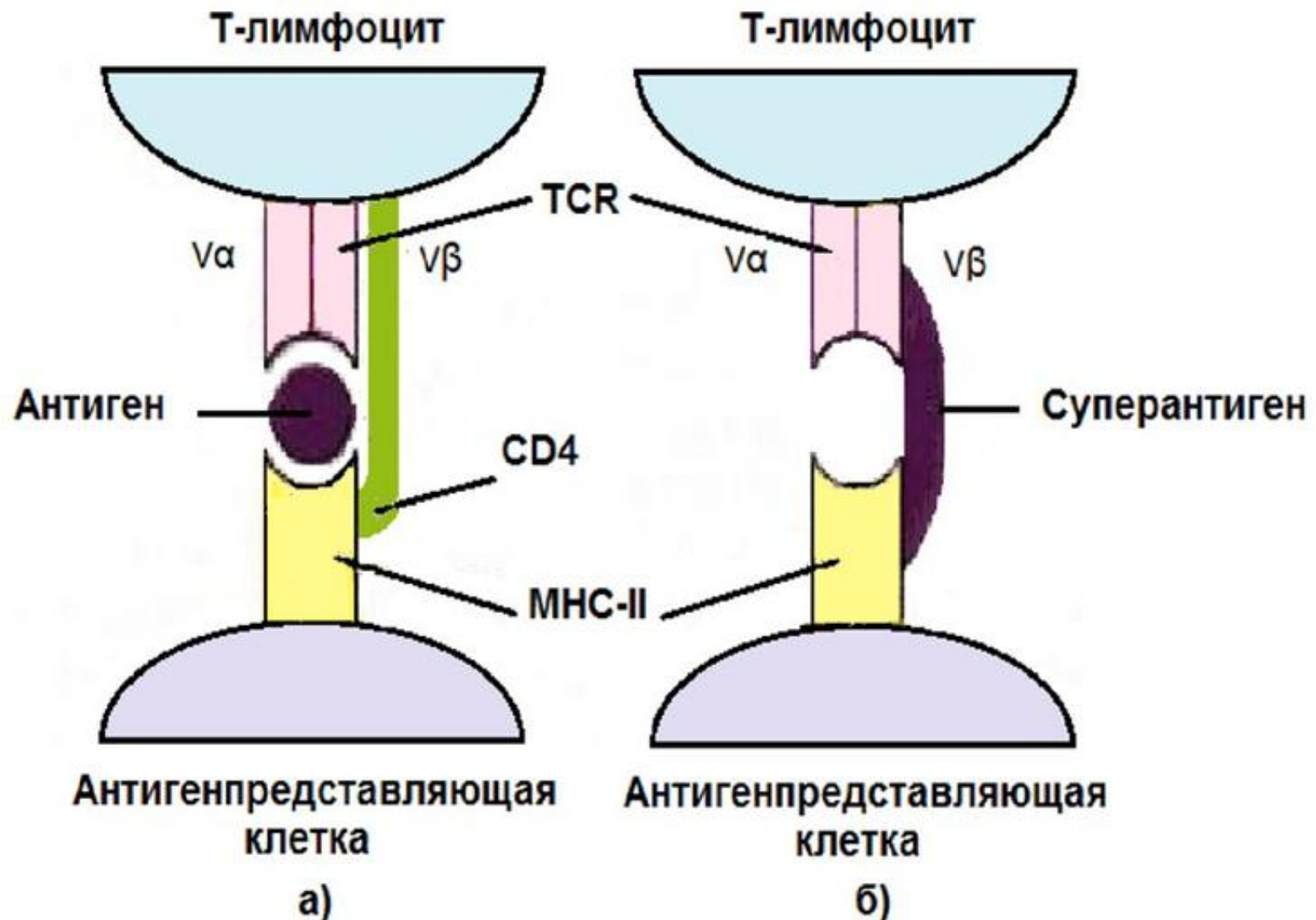
Суперантигены

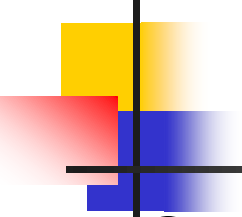
- Суперантигены – это токсины бактерий, которые перекрестно связывают TCR и MHC II класса независимо от силы связывания рецептор-антиген.
- Это приводит к *поликлональной* активации Т-хелперов и выраженной воспалительной реакции.
- Примеры: скарлатинозный токсин *Streptococcus pyogenes*, энтеротоксины *Staphylococcus aureus*.



Суперантигены как неспецифические (поликлональные) активаторы Т-лимфоцитов

Рис. 5. Схема активации Т-лимфоцита продуктом процессированного антигена (а) и суперантигеном (б)



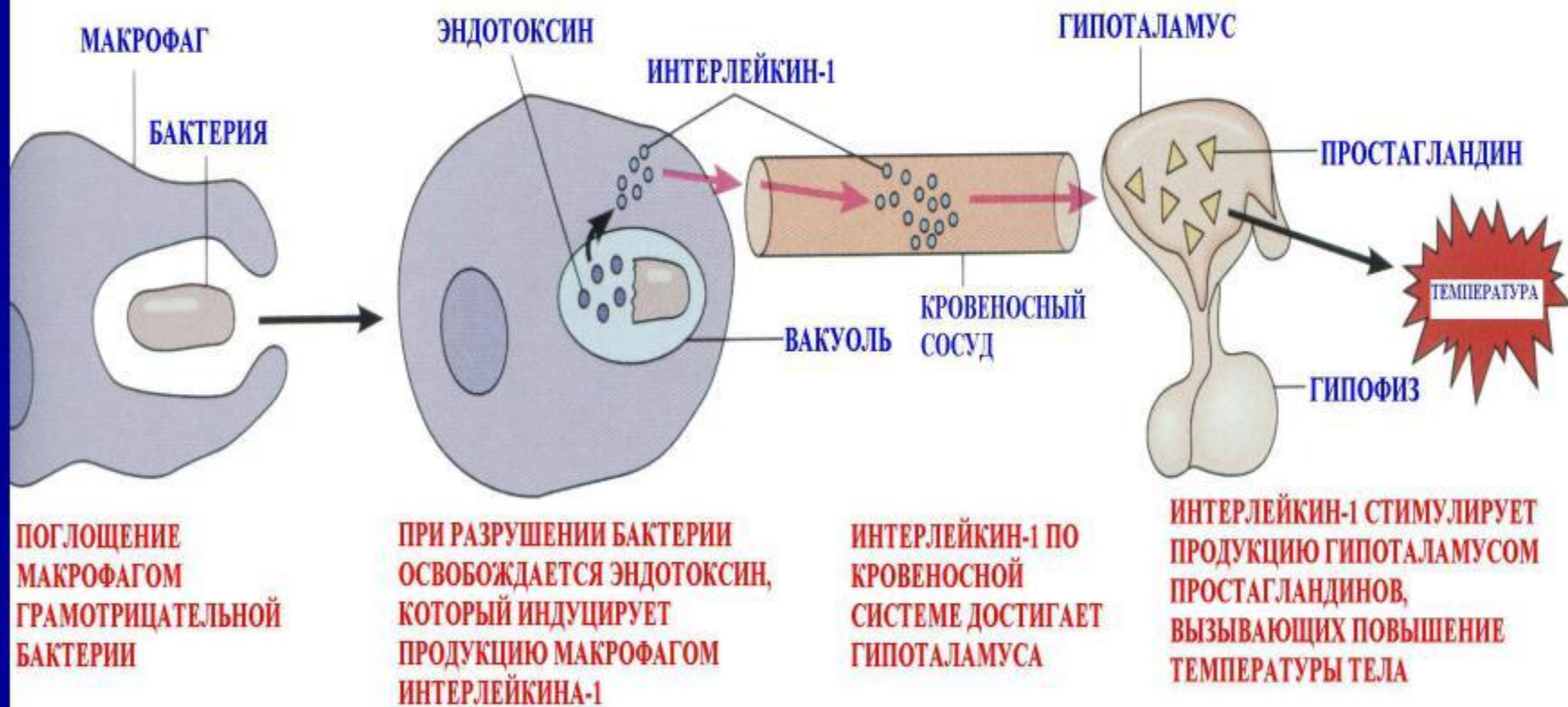


Эндотоксины

- **Эндотоксины** – это сложные белково-липополисахаридные комплексы, которые входят в состав клеточной стенки грамотрицательных бактерий и выделяются в окружающую среду только после гибели бактериальной клетки.

Механизм действия эндотоксина

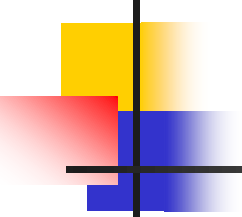
- Эндотоксин не является токсином в эволюционном смысле.
- Его действие обусловлено связыванием липида А с **Toll-like рецепторами**, что приводит к активации системы врожденного иммунитета и запуску воспалительной реакции.
- При системном действии эндотоксин приводит к повышению температуры, синтезу белков острой фазы и снижению артериального давления. Попадание большого количества экзотоксина в кровоток может привести к смерти от дисрегуляции гемодинамики.



Вирулентность – количественная мера патогенности.

Мера вирулентности - летальная доза

- **Летальная доза** – это минимальное количество живых микробов или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества (%) животных, взятых в опыт.
- Различают:
 - **DcL (dosis certa letalis),**
 - **Dlm (dosis letalis minima),**
 - **LD50 (letalis dosis 50)** - минимальное количество живого микроба или его токсина, вызывающее в течение определенного времени гибель, соответственно, 100%, 95% и 50% экспериментальных животных, взятых в опыт.



С. Инфицирующая доза

- **Инфицирующая доза** — это минимальное количество микробов, которое необходимо для возникновения инфекционного процесса.
- Является условной величиной .
- Для каждого микроба характерна своя инфицирующая доза.
- **Единицей инфицирующей дозы являются ID100 или ID50** — минимальное количество живых микробов, вызывающее развитие инфекционного заболевания у 100% или 50%, соответственно, зараженных экспериментальных животных, взятых в опыт.

Входные ворота инфекции

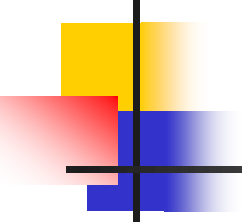
Входные ворота инфекции – место внедрения возбудителя.

Место входных ворот для каждого возбудителя строго постоянно.

Для одних микроорганизмов существует **строго определенные входные ворота**. Для других микроорганизмов **входные ворота могут быть различны**, и они вызывают разные по своим клиническим проявлениям заболевания.

На месте проникновения возбудителя формируется воспалительный очаг.

Генетические основы патогенности бактерий (1)

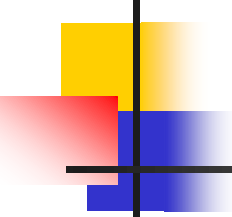
- 
- Главными факторами патогенности бактерий являются адгезины, капсула, токсины, ферменты агрессии и инвазии.
 - Часть из них кодируется непосредственно **генами нуклеоида** (например, капсула и ферменты у некоторых видов).
 - Другая часть кодируется **внехромосомными факторами наследственности – плазмидами и эписомами**.
 - Плазмидные гены обычно определяют взаимодействие возбудителей с эпителием, а хромосомные – существование и размножение бактерий внеклеточно в органах и тканях.

Генетические основы патогенности бактерий (2)

- Генетической основой для синтеза факторов вирулентности являются так называемые **генетические «острова»** или **«островки» патогенности**, а также **гены особой системы клеточной секреции**.
- **«Острова патогенности»** – нестабильные участки ДНК размерами до 200 тыс. Дп, обнаруживаемые только у патогенных бактерий.
- Они часто являются местом интеграции бактериофагов и подвижных элементов генома. Известны **острова, несущие гены адгезинов, различного типа токсинов, генов лекарственной устойчивости** и т. д.
- **Система секреции**, в свою очередь, определяет **одноэтапный транспорт эффекторных молекул из цитоплазмы к поверхности бактериальной клетки** к месту их контакта с чувствительными клетками макроорганизма.
- Эти молекулы изменяют белки поражаемых клеток.

ПО СОВРЕМЕННЫМ ПРЕДСТАВЛЕНИЯМ
ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНФЕКЦИОННОЙ
БОЛЕЗНИ СВЯЗАНО С ТРЕМЯ ФАКТОРАМИ
(УСЛОВИЯМИ)





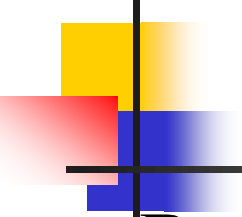
II. Роль макроорганизма в возникновении инфекционного процесса

Особенности течения, форма проявления и исход инфекционного процесса определяются состоянием макроорганизма, в частности, его **резистентностью и восприимчивостью**

Резистентность – устойчивость организма к воздействию различных пореждающих факторов.

Восприимчивость к инфекции – способность макроорганизма реагировать на внедрение микробов развитием разных форм инфекционного процесса.

Восприимчивость и резистентность организма связаны с его **общей реактивностью** – способностью отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействия извне, в том числе, противостоять действию микробов.



Факторы, влияющие на реактивность макроорганизма

- **Видовая принадлежность**
- **Генетические особенности**
- **Возраст**
- **Пол**
- **Состояние ЦНС**
- **Состояние иммунной системы**
- **Состояние эндокринной системы**
- **Питание**
- **Состояние нормальной микрофлоры**

Роль макроорганизма в инфекционном процессе

- Возникновение инфекционного процесса зависит от реактивности макроорганизма, готовности обезвредить микроорганизм и его токсины. Факторы:
- **Возраст.** С возрастом снижается интенсивность обменных процессов. К некоторым инфекциям более чувствительны дети (скарлатина, корь, коклюш, паротит, ветрянка). Лица преклонного возраста плохо переносят пневмонию. Одинаково опасен для любого возраста грипп
- **Состояние нервной системы.** Угнетение нервной системы способствует более тяжелому течению инфекционного заболевания, снижается активность защитных механизмов
- **Состояние эндокринной системы.** У людей, страдающих эндокринными заболеваниями (диабет, нарушение функций эндокринных желез) часто возникают гнойно-воспалительные процессы из-за снижения активности защитных сил

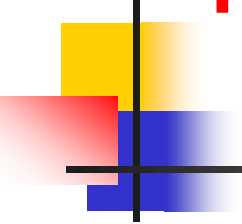


Роль макроорганизма в инфекционном процессе

- **Питание.** Несбалансированное питание обуславливает нехватку белка, витаминов, что приводит к угнетению фагоцитоза, синтеза иммуноглобулинов, нарушению белкового обмена. Недостаток витаминов приводит к повышению восприимчивости к инфекционным агентам
- **Нормальная микробиота** играет важную роль в обеспечении иммунитета, проявляет мощные антагонистические свойства к патогенным бактериям
- **Стрессы.** Переохлаждение, перегрев, длительное воздействие УФЛ, радиация, отравление химическими веществами, недостаток кислорода, физическое и умственное переутомление, плохие санитарные условия, что может понижать активность иммунной системы



III. Факторы внешней среды, влияющие на возникновение инфекционного процесса

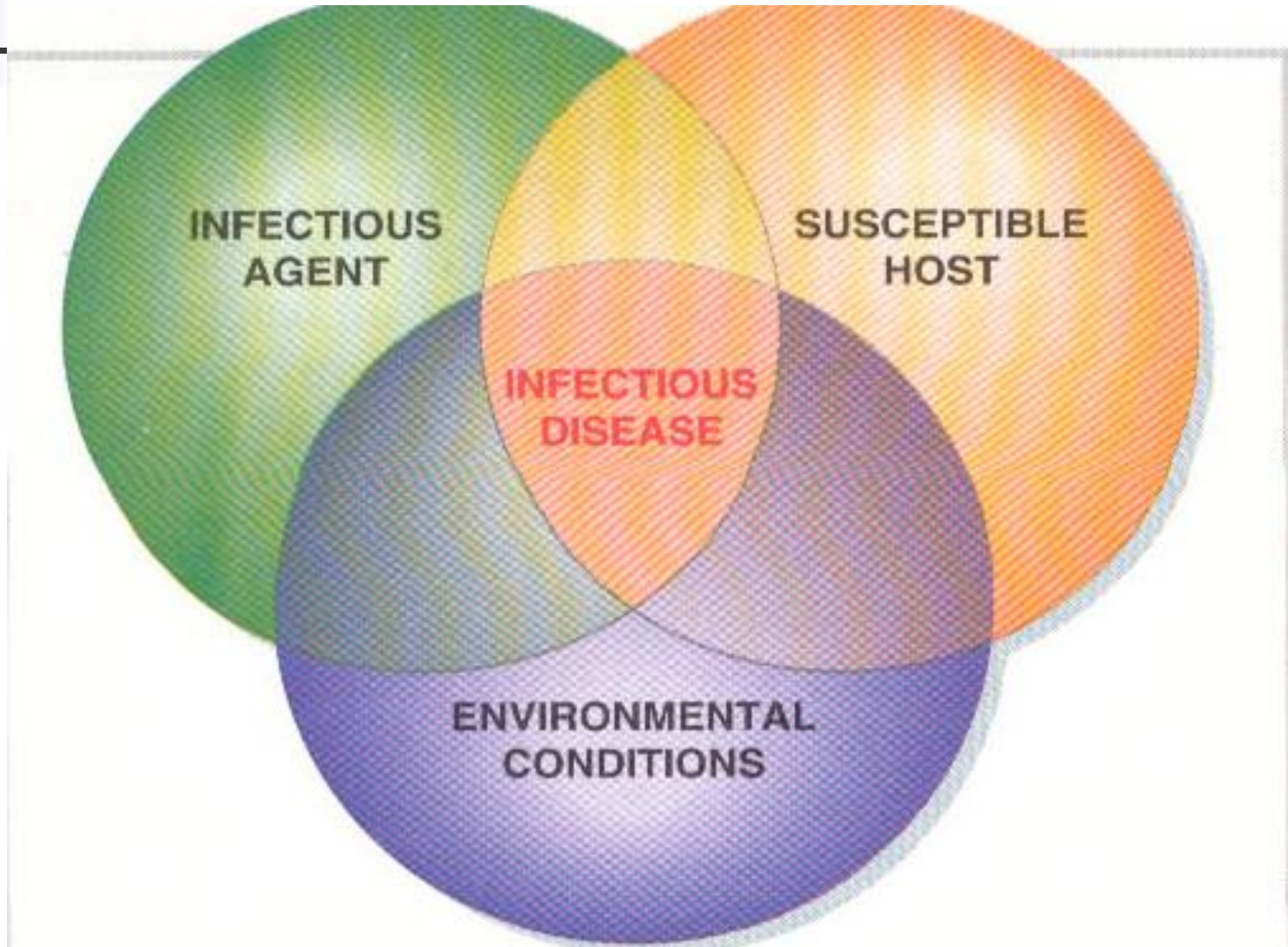


- **Экологические факторы:**
 - **Физические** (температура, влажность, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация),
 - **химические** (пестициды и др.),
 - **биологические** (профилактические прививки)
- **Социальные факторы** (материально-бытовые условия жизни и труда, национальные и религиозные обычаи, экономическая ситуация)
- **Природные и социальные катаклизмы**

Роль факторов внешней среды в развитии инфекционного процесса.

- **Климатические условия.** В различных климатических зонах юга и севера наблюдается разный уровень заболеваемости кишечными инфекциями, дифтерией, скарлатиной, респираторными вирусными инфекциями.
- **Температура** – охлаждение, перегрев снижает резистентность макроорганизма к инфекции.
- **Солнечный свет** благоприятно влияет на организм и в значительной степени повышает резистентность к инфекционным заболеваниям. Однако в ряде случаев длительное и интенсивное облучение сопровождается понижением устойчивости человеческого организма к ряду патогенных микроорганизмов.
- **Ионизирующая радиация.** Повышенные дозы радиации ослабляют защитно-барьерные функции организма и значительно повышают восприимчивость к различным инфекциям.
- **Экологическая обстановка** – загрязнение воды, воздуха, почвы, особенно в крупных городах, приводит к увеличению частоты инфекционных заболеваний.
- **Санитарно-гигиенические условия труда и быта.**
- Чрезвычайно важны и **социальные факторы внешней среды**: стрессовые ситуации в связи с социально-экономическими и военными конфликтами, состояние здравоохранения, доступность квалифицированной медицинской помощи.

Условия возникновения инфекционного процесса (болезни)





Понятие об инфекционной болезни

- **Инфекционная болезнь** – это крайняя степень проявления инфекционного процесса, когда происходит нарушение функций макроорганизма, сопровождающееся формированием патологического морфологического субстрата болезни.

Особенности инфекционных болезней

- **Нозологическая специфичность** - каждый патогенный микроб вызывает «свою» инфекционную болезнь и локализуется в определенном органе или ткани;
- **Контагиозность** – заразительность, т.е. быстрота распространения микроба в популяции;
- **Цикличность течения** – последовательно сменяющиеся периоды заболевания: **инкубационный, продромальный, разгара**. Этот период может закончиться **летально** или перейти в **периоды угасания и реконвалесценции** (с полным и неполным выздоровлением), а также **микробоносительство и хроническая форма инфекции**
- **Формирование иммунитета**
- **Использование специфических микробиологических и иммунологических методов диагностики**
- **Использование этиотропных (антибиотики и химиопрепараты) и специфических препаратов против микробов и их токсинов (вакцины, сыворотки, бактериофаги, эубиотики)**



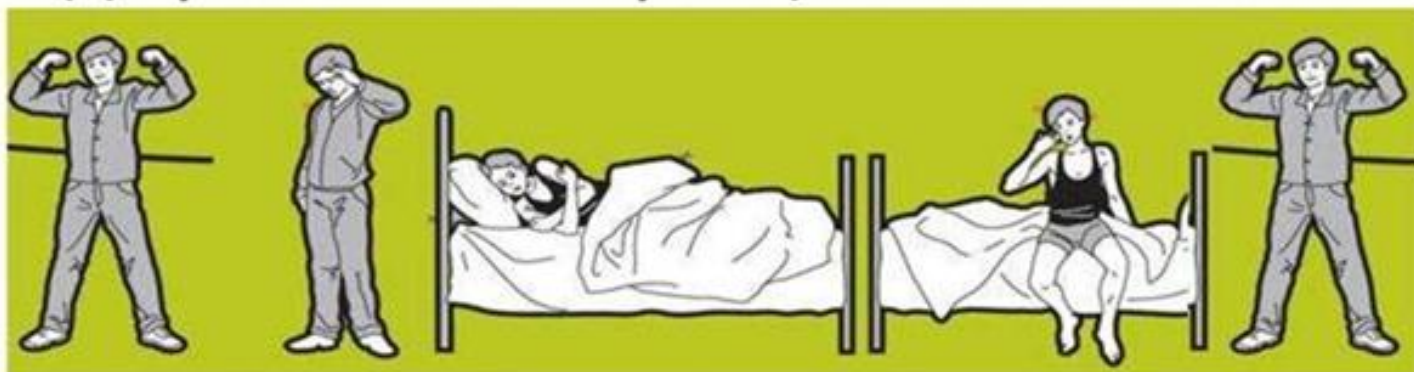
Стадии инфекционного процесса

- **1-ая стадия: проникновение микроорганизма в макроорганизм,** т.е. заражение, при котором происходит внедрение микробов через **входные ворота** и адаптация их в организме;
- **2-ая стадия: колонизация** (от лат.colonia -поселение), т.е. горизонтальное заселение микробов у входных ворот инфекции;
- **3-я стадия: диссеминация** (от лат.disseminare-рассеивать) т.е. распространение микробов по организму;
- **4-ая стадия: мобилизация защитных факторов макроорганизма** для восстановления нарушенного гомеостаза;
- **5-ая стадия: окончание и исход инфекционного процесса** в виде
 - а) санации, т.е. выздоровления и формирования иммунитета,
 - б) формирования микробоносительства,
 - в) летального исхода.

Цикличность течения инфекционного процесса:

1. *Инкубационный период* - от момента заражения **до** первых клинических признаков (процесс активного размножения возбудителя).
2. *Продромальный период* (предвестников) характеризуется общими неспецифическими проявлениями - недомоганием, головной болью, повышением температуры и другими симптомами преимущественно токсического генеза.
3. *Период развития (разгара)* болезни - характеризуется типичными (специфическими) для данной инфекции клиническими проявлениями.
4. *Период реконвалесценции* (выздоровления) или период ИСХОДОВ. В качестве исхода болезни может наступить выздоровление или летальный исход, или бактерионосительство.

Четыре периода развития инфекционной болезни:



	Инкубаци- онный	Продро- мальный	Разгар болезни	Реконвалесцен- ция	Здоровый человек
Возбудитель	адгезируется на чувствительных к нему клетках макроорганизма	колонизирует чувствительные клетки	размножение возбудителя и распространение его во внутренней среде макроорганизма	прекращение размножения и гибель (кроме случая бактерионосительства)	
Клиническая симптоматика	отсутствует	симптомы не специфичны	специфическая клиническая симптоматика	прекращается	
Возбудитель в окружающую среду	не выделяется	при некоторых болезнях выделяется (напр., детские инфекции)	выделяется	не выделяется (кроме случая бактерионосительства)	
Иммунный ответ	отсутствует	отсутствует	появляются IgM, затем – IgG и IgA.	нарастание титров антител (IgG и IgA), при некоторых инфекциях – развитием гиперчувствительности замедленного типа.	

Классификация инфекций

Формы инфекций.

Признак	Наименование форм инфекций
Природа возбудителя	Бактериальная, вирусная, грибковая, протозойная
Происхождение	Экзогенная, эндогенная, аутоинфекция
Локализация возбудителя в организме хозяина	Местная (очаговая), общая (генерализованная), бактериемия, вирусемия, септицемия, септикопиемия, токсико-септический шок
Число видов возбудителя	Моноинфекция, смешанная инфекция
Повторные проявления заболевания, вызванного теми же или другими возбудителями	Вторичная инфекция, реинфекция, суперинфекция, рецидив
Продолжительность взаимодействия возбудителя с макроорганизмом	Острая, хроническая, микробоносительство
Проявление	Манифестная, бессимптомная
Источники инфекции:	
человек	Антропонозы
животное	Зоонозы
внешняя среда	Сапронозы

Инфекции относятся к широко распространенным биологическим явлениям и отличаются выраженным разнообразием.

Для описания этого многообразия с конца 19-го века пытались использовать различные подходы, однако единой стройной классификации инфекций не существует до сих пор.

Причиной этого является не только множественность самих инфекций, но и разнообразие критериев, которые закладывались в основу таких классификаций.

Поэтому в настоящее время в научной литературе используется множество терминов, отражающих те или иные характеристики инфекций. Их принято называть **формами (или видами) инфекции**.



Классификация инфекционных заболеваний

По природе возбудителей:

- бактериальные — холера, чума, дизентерия, стафилококковая и стрептококковая инфекции, сальмонеллез, менингит;
- вирусные — корь, грипп, парагрипп, ВИЧ-инфекция, вирусные гепатиты, менингит, цитомегаловирусная инфекция;
- микозы (грибковые инфекции) — эпидермофития, аспергиллёз, кандидоз, мукормикоз, криптококкоз.
- протозойные — критоспоридиоз, амебиаз, изоспориаз, токсоплазмоз, бластоцистоз, малярия,;
- прионные — фатальная семейная бессонница, куру, болезнь Крейтцфельда-Якоба;

ФОРМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

1. Экзо- и эндогенные инфекции

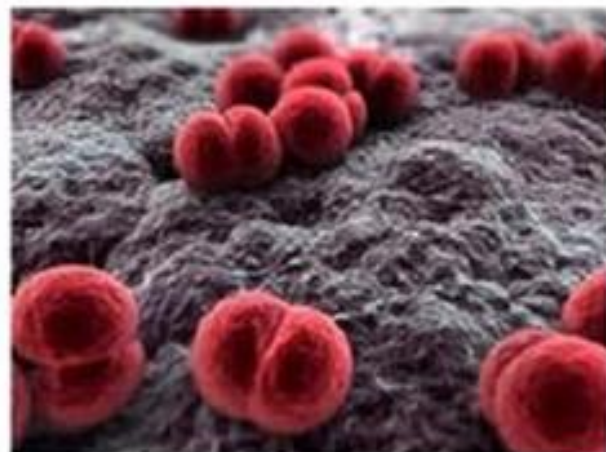
Экзогенные инфекции развиваются в результате проникновения в организм патогенных микроорганизмов из внешней среды.

Эндогенные инфекции развиваются в результате активации и, реже, проникновения условно-патогенных микроорганизмов **нормальной микрофлоры** из нестерильных полостей во внутреннюю среду организма (занос кишечных бактерий в мочевыводящие пути при их катетеризации).
Особенность эндогенных инфекций — отсутствие инкубационного периода.

2. Регионарные и генерализованные инфекции

Регионарные инфекционные заболевания – инфекционный процесс протекает в каком-либо ограниченном, местном очаге и не распространяется по организму.

Генерализованные инфекционные заболевания развиваются в результате диссеминирования возбудителя из первичного очага, обычно по лимфатическим путям и через кровоток.



Очаговая и генерализованная формы инфекции

- В зависимости от локализации возбудителя различают **очаговую и генерализованную формы инфекции**
- При **очаговой форме инфекции** микроорганизмы локализуются в местном очаге и не распространяются по организму:
 - при фурункулезе стафилококки находятся в волосяных фолликулах
 - при ангине стрептококки обнаруживаются в миндалинах
 - при конъюнктивитах возбудитель локализуется на конъюнктиве глаза и т.д
- При малейшем нарушении равновесия между макро- и микроорганизмами очаговая форма может перейти в **генерализованную форму** инфекции

Генерализованная форма инфекции

- При генерализованной форме инфекции возбудитель распространяется по организму **лимфогенным или гематогенным путем**
- При распространении возбудителя инфекционного заболевания по организму **гематогенным путем**, т.е. с кровью, развивается **бактериемия или вирусемия**
- Кровь в таком случае является механическим переносчиком возбудителя, поскольку сам возбудитель в ней не размножается
- Наиболее тяжелой **генерализованной формой инфекции** является **сепсис**

Генерализованная форма инфекции

- **Сепсис** характеризуется **размножением возбудителя в крови** при резком угнетении основных механизмов иммунитета
- Близким к сепсису является циклическое размножение в крови некоторых простейших (малярийный плазмодий, трипаносомы) при соответствующих инфекционных заболеваниях, вызванных простейшими
- При возникновении гнойных очагов во внутренних органах начинается **септикопиемия**, а при массовом поступлении в кровь бактерий и их токсинов развивается **бактериемический или токсико-септический шок**

В зависимости от числа инфицирующих агентов

- **Моноинфекция** – вызывается одним видом микроорганизмов
- **Смешанная (микст)** инфекция – вызывается двумя или несколькими видами микроорганизмов
- **Вторичная** инфекция – при которой к первоначальной, уже развившейся болезни, присоединяется другая, вызываемая новым возбудителем (грипп + стафилококковая инфекция)
- **Реинфекция** – заболевание, возникающее после перенесенной инфекции, в случае повторного заражения тем же возбудителем (гонорея, новый штамм гриппа)
- **Суперинфекция** – инфицирование макроорганизма тем же возбудителем до выздоровления (гонорея, сифилис)
- **Рецидив** – возврат клинических проявлений болезни без повторного заражения, за счет оставшихся в организме возбудителей (болезнь Брилла-Цинссера)

В зависимости от остроты течения и продолжительности пребывания микроорганизма в организме

- **Острая инфекция** – острое внезапное начало, непродолжительное течение (чума, холера)
- **Хроническая инфекция** – длительное пребывание микроорганизмов в организме, иногда годами
- **Бессимптомная** (латентная, интапаратная) инфекция – протекает без выраженных симптомов (первичный туберкулез у детей – кальцинаты, герпетическая инфекция)
- **Манифестная** инфекция – протекает при наличии характерного симптомокомплекса
- **Медленная** (персистирующая) инфекция (от «persistence» – постоянство, продолжительность) – прогрессивное течение с нарастанием симптоматики (ВИЧ)
- **Микробоносительство** (бактерионосительство, вирусоносительство) – состояние, при котором выделение возбудителя продолжается после клинического выздоровления больного

Классы инфекционных болезней в зависимости от источника инфекции

- **Антропонозные** инфекции: кишечные (брюшной тиф, гепатит А), респираторные (дифтерия, корь, краснуха), кровяные (сыпной тиф, возвратный тиф), наружных покровов (сифилис, гонорея), «вертикальные» (ВИЧ-инфекция)
- **Зоонозные** инфекции: домашних и синантропных животных (бруцеллез, Ку-лихорадка, орнитоз), диких животных (природно-очаговые инфекции (туляремия, чума)
- **сапронозные** инфекции: почвенные (актиномикоз, кокцидиозидоз), водные (легионеллез, холера, зоофильные (сибирская язва, лептоспироз)

Особенности вирусных инфекций

1. Вирусные инфекции — наиболее широко распространенные. Их удельный вес в структуре инфекционной заболеваемости составляет 60–80%.
2. Внутриклеточная репродукция вирусов приводит к массовой гибели клеток пораженных органов и систем организма.
3. Некоторые вирусы (герпеса, ВИЧ, кори, гепатитов В, С) вызывают инфекции иммунной системы и индуцируют развитие вторичных иммунодефицитных состояний.

Особенности вирусных инфекций

4. Тератогенные свойства некоторых вирусов (краснухи, цитомегалии).
5. Хронические вирусные инфекции могут индуцировать развитие опухолевой трансформации (аденовирусы, герпесвирусы, вирусы гепатитов В, С, G).
6. Вирусы могут вызывать медленные инфекции (ВИЧ, вирусы кори, бешенства, гепатита В, герпеса и др.).

Обобщенная схема патогенеза вирусных инфекций

Проникновение вируса в организм



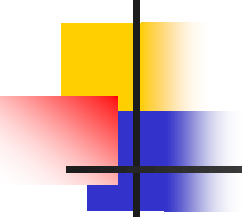
Репликация в первичном органе-мишени
(в воротах инфекции) – *отсутствует*
при трансмиссивных и гемотрансфузионных инфекциях



Кровь (вирусемия) – *отсутствует*
у нейротропных вирусов, распространяющихся нейрогенно



Репликация во вторичном органе-мишени



Эпидемический процесс

- Эпидемический процесс – возникновение и распространение среди населения специфических инфекционных состояний, вызванных циркулирующим возбудителем.
- Биологической основой эпидемического процесса является паразитарная система – взаимодействие популяций паразита и хозяина.
- Эпидемический процесс состоит из 3 компонентов:
 1. источник инфекции
 2. механизмы, пути и факторы передачи
 3. восприимчивость коллектива

ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

(это возникновение и распространение инфекций среди населения)

Для возникновения и непрерывного течения эпидемического процесса необходимо взаимодействие трех факторов:



Выключение любого из этих звеньев приводит к прерыванию эпидемического процесса.

1. ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ

(это живой зараженный организм, который является естественной средой обитания и размножения патогенных микробов)



Больной человек, или носитель



Больное животное, или носитель



Объекты внешней среды



2. МЕХАНИЗМ ПЕРЕДАЧИ

(это способ перемещения возбудителя болезни из зараженного организма в восприимчивый)

Выделяют:

- Аэрогенный;
- Контактный;
- Фекально-оральный (алиментарный);
- Вертикальный;
- Трансмиссивный;
- Артифициальный (искусственный).

В рамках механизма передачи могут действовать разные ПУТИ передачи

3. ВОСПРИИМЧИВЫЙ ОРГАНИЗМ

(это организм, способный реагировать на внедрение в него возбудителя - заболеванием или носительством)

Восприимчивость — свойство организма отвечать инфекционным процессом (болеть заболеваниями) на внедрение возбудителя.

Развитие инфекции и тяжесть клинических проявлений зависят не только от свойств возбудителя но и от некоторых факторов организма:

- возраст;
- сопутствующие заболевания;
- вредные привычки;
- предшествующая иммунизация (вакцинация);
- наличие иммунодефицита;
- питание;
- стресс,
- плохой сон и др.



Пути и факторы передачи при различных механизмах передачи инфекции

Механизм передачи	Пути передачи	Факторы передачи
Фекально-оральный	Алиментарный Водный Контактно-бытовой	Пища Вода Грязные руки, мухи, посуда
Аэрогенный	Воздушно-капельный Воздушно-пылевой	Воздух Пыль
Кровяной	Укусы кровососущих эктопаразитов Парентеральный Половой	Эктопаразиты Кровь Шприцы Хирургические инструменты
Контактный	Раневой Контактно-половой	Пули Режущие предметы
Вертикальный	Вертикальный	

Механизм и пути передачи инфекции

АЭРОГЕННЫЙ

(Инфицирование происходит при вдыхании воздуха вместе с возбудителем)

Пути передачи:

Воздушно-капельный
(возбудитель поступает в воздушную среду при кашле, чихании)



Воздушно-пылевой
(возбудитель попадает в макроорганизм с частицами пыли)

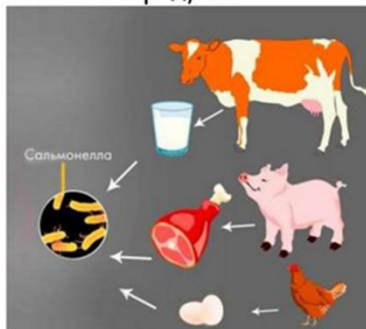


ФЕКАЛЬНО-ОРАЛЬНЫЙ

(заражение посредством инфицирования через ЖКТ)

Пути передачи:

Пищевой
(заражение происходит при употреблении пищи, обсемененной возбудителем: через больное животное, от которого получено мясо, молоко; через человека, при приготовлении и обработке продуктов)



Водный



ТРАНСМИССИВНЫЙ

(через укусы кровососущих насекомых со слюной)



АРТИФИЦИАЛЬНЫЙ

(связан с парентеральными диагностическими или лечебными медицинскими процедурами)

При переливании крови и её компонентов, пересадке органов и тканей, оперативных вмешательствах, родах, использование донорского грудного молока, при парентеральных вмешательствах - забор крови для исследований, инъекции; катетеризация, стоматологическое лечение, пункции, эндоскопическое исследование и др.



АРТИФИЦИАЛЬНЫЙ

(связан с парентеральными немедицинскими процедурами)

Введение наркотиков (использование шприцев, игл и других материалов), нанесение татуировок, при проведении косметических, маникюрных, педикюрных процедур нестерильным инструментарием и др), пирсинг.



КОНТАКТНЫЙ

(При контакте организма с источником инфекции)

Пути передачи:

Контактно-бытовой
(инфицирование происходит через попадание микроорганизмов на предметы - полотенца, посуда, постель и т.д.)



Прямой контактный



Половой
(заражение возможно при контакте слизистых половых органов)



ВЕРТИКАЛЬНЫЙ

(от матери к ребенку)

Путь передачи:

Трансплацентарный
(заражение плода от крови матери через плаценту, во время родов, при кормлении грудным молоком)



ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Интенсивность эпидемического процесса обуславливают:

- свойства и распространённость возбудителя,
- характер иммунной «прослойки» в популяции,
- географическое положение конкретных территорий.

По интенсивности эпидемических процессов выделяют **спорадическую заболеваемость, эпидемии и пандемии.**

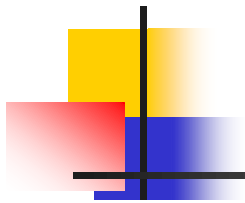


УРОВНИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

- **Спорадическая заболеваемость** (от греч. *sporadikos*, рассеянный) – обычный уровень заболеваемости конкретной инфекцией в отдельном регионе за определённый период (обычно за 1 год). Количество больных не превышает десяти случаев на 100 000 населения.
- **Эпидемия** (от греч. *epi-*, над, + *demos*, народ) - обычный уровень заболеваемости конкретной инфекцией за определённый период резко превышает уровень спорадической заболеваемости. В таких случаях происходит **эпидемическая вспышка**, а при вовлечении в процесс нескольких регионов – **эпидемия**.
- **Пандемия**. В редких ситуациях уровень заболеваемости конкретной инфекцией за определённый период резко превышает уровень эпидемий. При этом заболеваемость не ограничивается пределами конкретной страны или материка, болезнь практически охватывает всю планету. Подобные «сверхэпидемии», или пандемии (от греч. *pan-*, всеобщий, + *demos*, народ), вызывает очень ограниченный спектр возбудителей (вирус гриппа).



Иллюстрация различных форм распространения инфекций



(a) Endemic disease

(b) Sporadic

(c) Epidemic

(d) Pandemic

■ = Normal range

• = New case of disease

◀ **Figure 14.16** Illustrations of the different terms for the occurrence of disease. (a) An endemic disease, which is normally present in a region. (b) A sporadic disease, which occurs irregularly and infrequently. (c) An epidemic disease, which is present in greater frequency than is usual. (d) A pandemic disease, which is an epidemic disease occurring on more than one continent at a given time. Regardless of where you live, name a disease that is endemic, one that is sporadic, and one that is epidemic in your state.

Figure 14.16 Some possible answers:
Flu is endemic in every state; tuberculosis is sporadic in most states; AIDS is epidemic in every state.

Эпидемический процесс на примере коронавирусной инфекции (COVID-19)

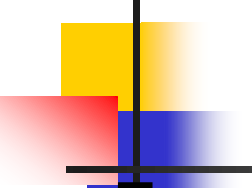
- Источник инфекции - больной человек, в том числе в инкубационном периоде заболевания.
- Механизм передачи инфекции - аэрогенный (пути передачи - воздушно-капельный, воздушно-пылевой), контактный (прямой, контактно-бытовой), алиментарный (пищевой - через пищевые продукты, контаминированные вирусом).

Ведущим путем передачи является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии.

Контактный путь передачи осуществляется во время рукопожатий и других видах контакта с инфицированным человеком, а также через поверхности и предметы, контаминированные вирусом.

- Восприимчивый организм - человек.

Противоэпидемические мероприятия

- 
- Должны быть направлены на все 3 звена эпидемического процесса:
 1. **На источник инфекции** (госпитализация, изоляция, санация)
 2. **На разрыв механизмов и путей передачи инфекции** (санитарный надзор, дезинфекция, дезинсекция)
 3. **На создание искусственного иммунитета в восприимчивом коллективе** (вакцины, сыворотки, санитарно-просветительская работа)

УЧЕНИЕ ОБ ИММУНИТЕТЕ



Иммунитет

способ защиты организма от живых тел и веществ эндогенного или экзогенного происхождения, несущих в себе признаки генетической чужеродности

с целью:

- ✓ сохранения и поддержания гомеостаза
- ✓ структурной и функциональной целостности организма
- ✓ биологической индивидуальности и видовых различий.

Термин «**иммунитет**» (от лат. Immunitas)- освобождение от чего-либо.(с медицинским значением зафиксировано в словаре Литтре в 1869г.)



Иммунология

- **Иммунология** – наука, которая изучает способы и механизмы защиты организма от генетически чужеродных веществ – антигенов экзогенного и эндогенного происхождения с целью поддержания гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма.

История развития иммунологии

Период наблюдений (до исследований Луи Пастера, 1822 – 1895)

Период экспериментальный:

начало - исследования Дженнера (1749 – 1823)

Продолжение - исследования Луи Пастера;
теории Ильи Ильича Мечникова (1845–1916) ,
Пауля Эрлиха (1854–1915).

Период современный:

Теории и открытия Р.Коха, Ф.Бернета, П.Медовара,
Д.Эдельмана, У.Мильштейна, С.Тонегава и других
ученых

От чего защищает иммунитет?

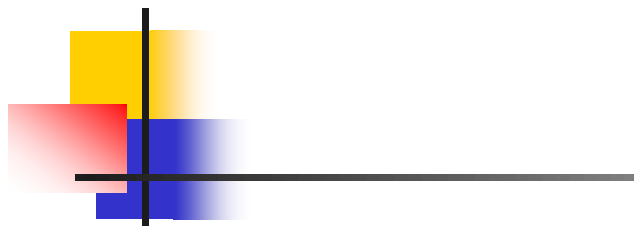


■ Внешние факторы:

- инфекции
- пищевые, ингаляционные и аппликаторные вещества, проникающие во внутреннюю среду организма
- антропогенные воздействия по трансплантации и переливанию крови

■ Внутренние факторы:

- собственные устаревшие или поврежденные клетки



Виды иммунитета

ИММУНИТЕТ	
Видовой (врожденный, наследственный, генетический, конституционный)	Приобретенный

ИММУНИТЕТ	
Активный (естественный, искусственный)	Пассивный (естественный, искусственный)

ИММУНИТЕТ	
Гуморальный	Клеточный

ИММУНИТЕТ	
Местный	Общий

ИММУНИТЕТ	
Стерильный	Нестерильный

ИММУНИТЕТ	
• Антитоксический • Противобактериальный • Противовирусный • Противогрибковый • Противоопухолевый • Трансплантационный • Противогельминтный • Противопротозойный	



- ✓ две взаимодействующие части одной системы, обеспечивающей развитие иммунного ответа на генетически чужеродные субстанции (АГ)
- ✓ взаимодействие осуществляется на всех этапах от проникновения в организм до элиминации

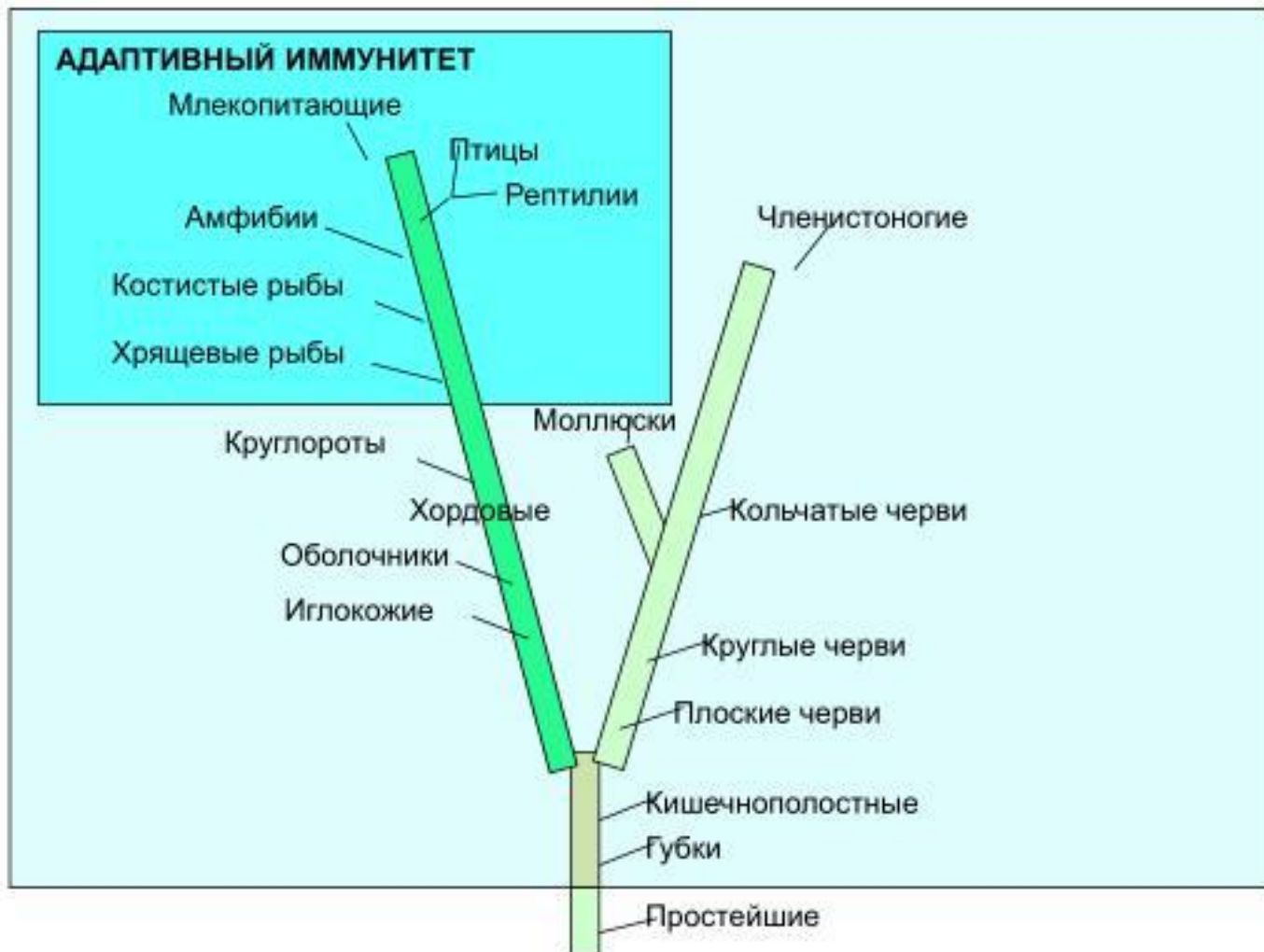
Врожденная система иммунитета

- возраст – порядка 1,5 млрд. лет
- характерна для всех многоклеточных животных
- моментальное реагирование – минуты и часы
- функционирует всегда по одному сценарию
- функционирует с рождения
- консервативная – не изменяется в процессе жизни
- распознает универсальные структурные элементы патогенов с помощью специальных рецепторов (ПРР)

Адаптивная иммунная система

- филогенетически более молодая – порядка 500 млн. лет
- появилась у высших позвоночных
- «интеллектуальная», точно настраиваемая
- требует времени для развития иммунного ответа – от 3-х и более дней
- формируется и меняется в процессе жизни
- формирует «иммунологическую память»

**Врожденный иммунитет у всех живых существ,
адаптивный у высших позвоночных (1,5% видов
животных организмов)**



ВИДЫ ИММУНИТЕТА

КЛЕТОЧНЫЙ

- Уничтожение чужеродных тел осуществляют клетки, например фагоциты.
- Клеточный иммунитет открыл И.И.Мечников.

ГУМОРАЛЬНЫЙ

- Посторонние тела удаляются при помощи антител – химических веществ, доставляемых с кровью.
- Гуморальный иммунитет открыл П.Эрлих.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНИТЕТА



Местный иммунитет - обуславливает защиту кожи и слизистых оболочек от патогенных воздействий. Основные эффекторные механизмы местного иммунитета – секреторные АТ (относятся к IgA) и фагоциты.

Общий иммунитет - обеспечивает генерализованную защиту внутренней среды организма от патогенных воздействий.

Виды иммунитета

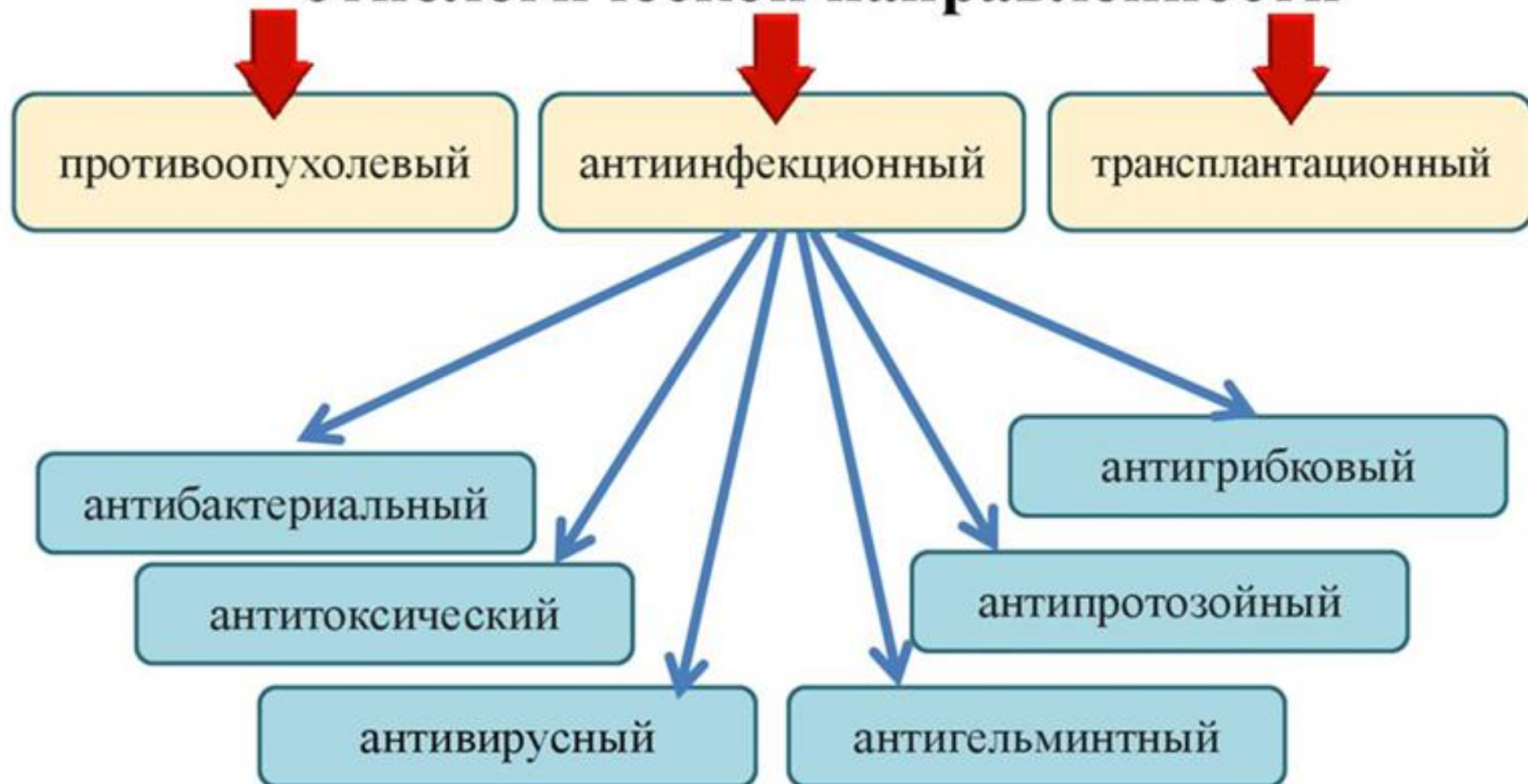
- ▣ Стерильный иммунитет - сохраняется в отсутствии возбудителя в макроорганизме;
- ▣ Нестерильный - существует только при наличии возбудителя в организме хозяина.

В зависимости от числа объектов:

- ▣ Индивидуальный иммунитет
- ▣ Коллективный иммунитет (решающее значение имеют социальные условия).

Изучение коллективного иммунитета позволяет составить представление о цикличности возникновения заболеваний, возможности управления ими и ликвидации.

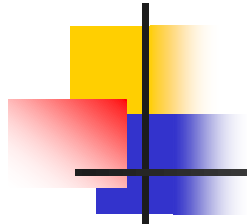
Классификация видов иммунитета по этиологической направленности



Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет (*от англ. innate or natural immunity*) – совокупность факторов неспецифической резистентности, обеспечивающих немедленную защиту от инфекции (патогенов) и продуктов повреждения собственных клеток

Врождённый иммунитет



- **Врождённый иммунитет** — способность организма обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал, **существующая изначально**, до первого попадания этого биоматериала в организм.
- Система врождённого иммунитета намного **более эволюционно древняя**, чем система приобретённого иммунитета, и присутствует у всех видов растений и животных, но подробно изучена только у позвоночных.
- По сравнению с системой приобретённого иммунитета система врождённого активируется при **первом появлении патогена быстрее, но распознаёт патоген с меньшей точностью**.
- Она реагирует не на конкретные специфические антигены, а на **определённые классы антигенов**, характерные для патогенных организмов (*полисахариды клеточной стенки бактерий, двунитевая РНК некоторых вирусов и т. п.*).
- У врождённого иммунитета есть **клеточный и гуморальный компоненты**.
- **Местная** неспецифическая иммунная реакция иначе называется **воспалением**.

Главные составляющие врожденного иммунитета

- **распознавание** чужеродных агентов во внутренней среде организма с помощью рецепторов, специализированных на узнавании «образов» патогенности;
- **элиминация** опознанных чужеродных агентов из организма путем фагоцитоза и расщепления.



Что распознает система врожденного иммунитета

1. Наличие **патоген-ассоциированных молекулярных паттернов** (PAMP) – веществ и структур, которые эволюционно консервативны среди инфекционных агентов, но отсутствуют в организме человека. Примера PAMP являются липополисахарид, флагеллин, фрагменты пептидогликана.
2. Наличие **опасность-ассоциированных молекулярных паттернов** (DAMP) – веществ, которые высвобождаются из разрушенных клеток. Примерами DAMP служат белки HMGB1 и S100.
3. Отсутствие каких-либо молекул, которые должны быть на наших клетках. Например, естественные киллеры (NK-клетки) способны уничтожать клетки, не содержащие на поверхности главный комплекс гистосовместимости I класса.

РАМРы –

- Это – группы молекул, отсутствующие в организме - хозяина, характерны для возбудителей, связаны с **патогенностью**, это сигнал о проникновении в организм
- ***не просто чужеродного, а биологически агрессивного*** агента.

ВИДЫ РАМР

```
graph TD; A([ВИДЫ РАМР]) --> B([ЛПС<br/>грамотрицательных<br/>бактерий]); A --> C((Флагеллин)); A --> D([Зимозан<br/>дрожжей<br/>и др. грибов]); A --> E([ПГ<br/>грамположительных<br/>бактерий]); A --> F([Вирусная<br/>двухспиральная<br/>РНК, ДНК]); A --> G([Липоарабиноманнан<br/>микобактерий]);
```

ЛПС
грамотрицательных
бактерий

Флагеллин

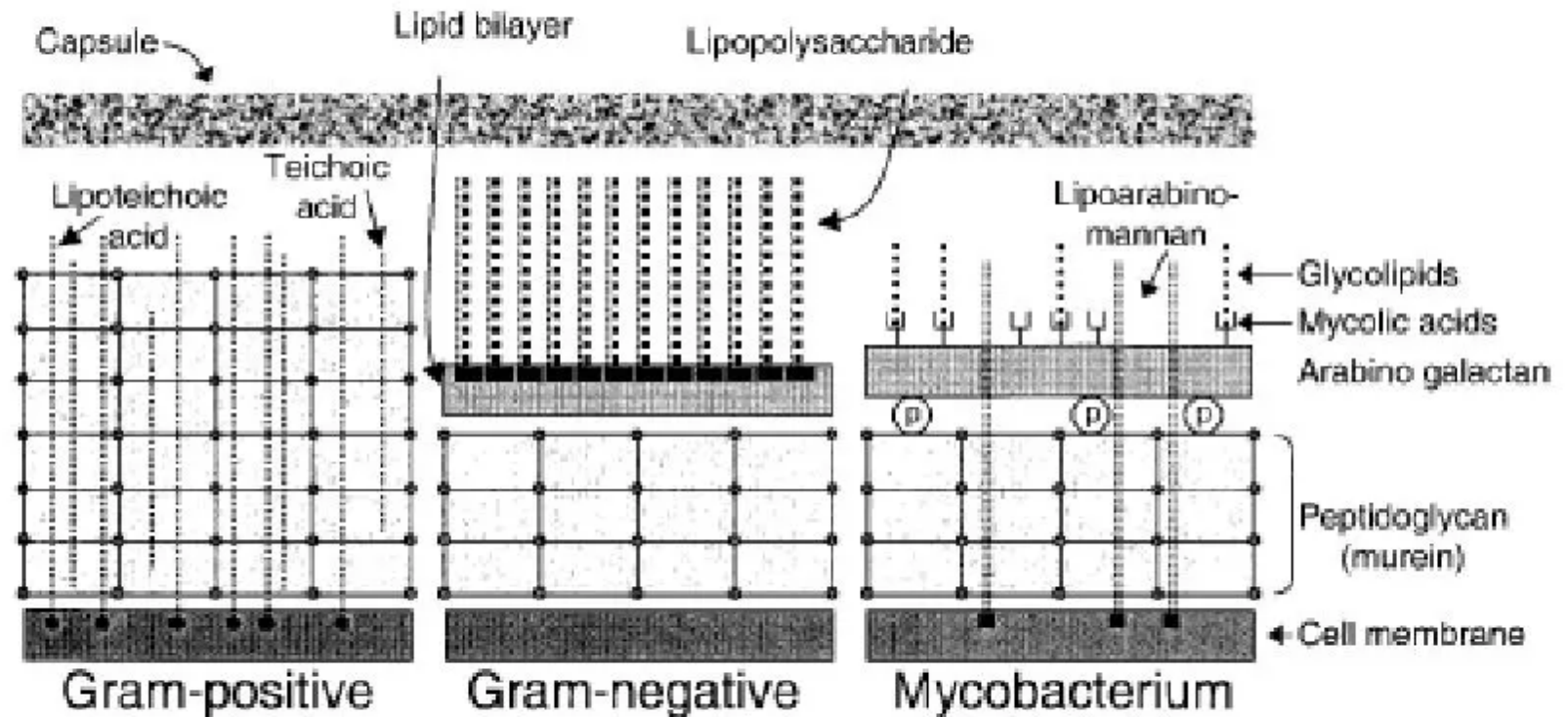
Зимозан
дрожжей
и др. грибов

ПГ
грамположительных
бактерий

Вирусная
двухспиральная
РНК, ДНК

Липоарабиноманнан
микобактерий

Локализация РAMP



Рецепторы, распознающие PAMPы. Патогенраспознающие рецепторы PRR

- **имеются у всех многоклеточных, включая животных и растения.**
- **Узнавание образов патогенности в большей степени функция врожденного иммунитета.**

Рецепторы распознавания «чужого»

На поверхности микроорганизмов присутствуют повторяющиеся молекулярные углеводные и липидные структуры, которых нет на клетках хозяина.

Рецепторы, распознающие этот молекулярный «узор» – паттерн (pattern) – на поверхности патогена, - PRR (Pattern Recognition Receptors - паттерн-распознающие рецепторы) позволяют клеткам врожденного иммунитета обнаруживать микробные клетки.

РАСПОЗНАВАНИЕ ПАТОГЕНОВ РЕЦЕПТОРАМИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Патогены



Патоген-ассоциированные
молекулярные структуры
(PAMP)



Эндогенные молекулы



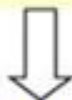
Danger-associated molecular
patterns (DAMP)

Белки теплового шока, коисталлы
уратов, кристаллы пирофосфата
кальция, амилоид В, холестерин



Паттерн распознающие рецепторы (PRR):

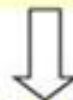
1. Растворимые (система комплемента, LBP и др.)
2. Мембранные (Толл-подобные рецепторы, CD14)
3. Внутриклеточные (NOD-like, RigI-like, MDA5)



Провоспалительные цитокины



**Инфекционное
воспаление**



Провоспалительные цитокины



**Стерильное
воспаление**

ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ МОЛЕКУЛЫ

Рецепторы со специфичностью к поверхности патогена, распознают рисунок повторяющихся структурных последовательностей (**нет у организма!**) и запускают (или усиливают) фагоцитоз.

	Растворимые
Mannan-binding lectin (MBL)	Collectin family, рецепторы системы комплемента, распознают углеводные остатки бактерий в правильной ориентации и на правильном расстоянии, комплекс патоген-рецептор связывается с фагоцитами через их рецепторы к патогену или к комплементу.
C1q	
	Поверхностные
Macrophage mannose receptor	- лектин, распознает сахара (маннозу и фукозу) бактерий и вирусов (HIV), не имеет сигнальных свойств
Scavenger receptors мусорщики/ чистильщики	- трансмембранные молекулы, связывают гликопротеины низкой плотности, структурно разнообразны, участвуют в элиминации патогенов и отработанных клеток организма (эритроциты)
Toll-like receptors	- мембранные сигнальные рецепторы
	Цитоплазматические
NOD-like receptors	- цитоплазматические сигнальные рецепторы

Рецепторы, участвующие во врожденном иммунологическом распознавании

- 1. Toll-подобные рецепторы (TLR)**
- 2. NOD-подобные (NLR)**
- 3. RIG-подобные (RLR)**
- 4. Рецепторы NK клеток**
- 5. Прочие рецепторы**

Toll – рецепторы (Toll R): история открытия

В 1985 году при исследовании мутаций у мушки - дрозофилы немецкий ученый Кристиана Нюслайн - Фольхард обнаружила личинок - мутантов с недоразвитой вентральной частью тела. Ее фраза «Das war ja toll!» (Вот это класс!) дала название новым типам рецепторов врожденного иммунитета – Toll – like receptors (TLRs).



Christiane Nüsslein-Volhard
Нобелевский премия
по физиологии и медицине
1995 г.

В настоящее время открыто более 10 генов, кодирующих разные TLRs. Каждый TLR распознает один вид химических структур у разных типов патогенов.

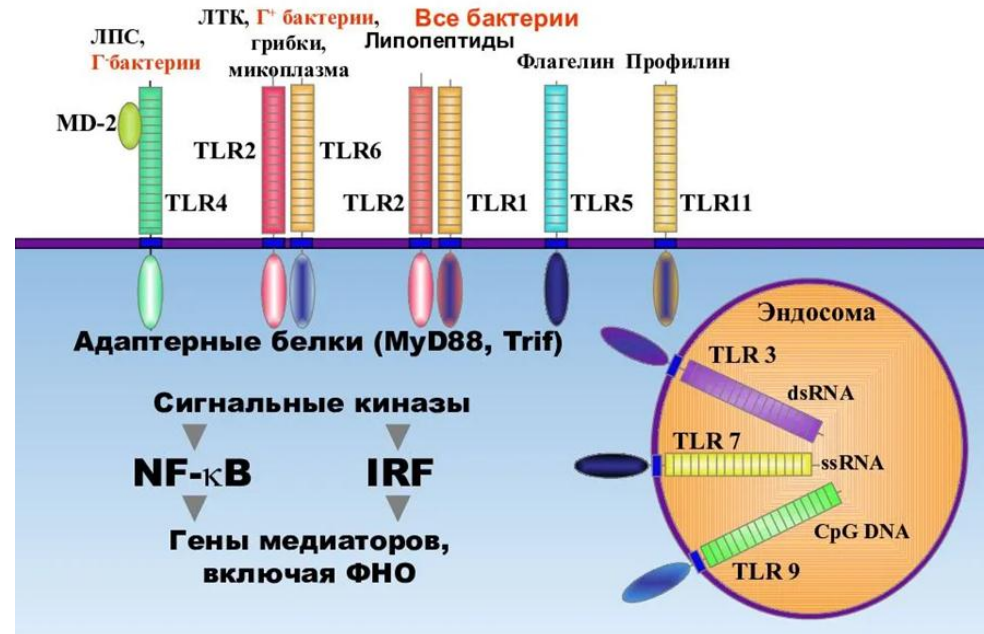
«Das war ja toll!»

Дрозофила, мутантная по гену Toll, заросла грибами и погибла, так как у неё нет иммунных рецепторов, распознающих возбудителей микозов.



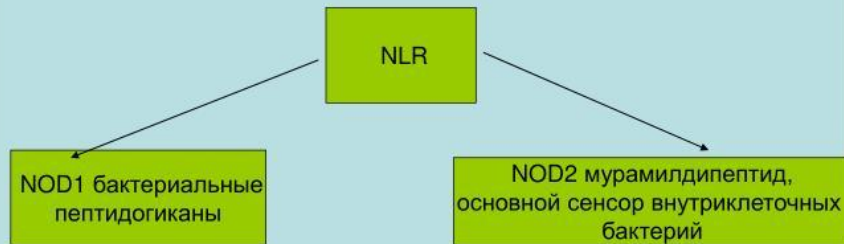
Спустя короткое время рецепторы, похожие на Toll, были обнаружены и проклонированы и у млекопитающих – у человека и мыши [Р.Меджитов, 1997). Они получили название “Toll+подобные рецепторы” (Toll+like receptors, TLR). Позднее выяснилось, что у млекопитающих насчитывается 10–14 таких рецепторов, причём количество функциональных рецепторов различается у разных видов.

TLR семейство и его лиганды у человека и мыши



Другие PRR млекопитающих.

- **NLR (NOD – like receptor)**- сигнальный рецептор, располагается **внутри клетки**. Распознают патоген **в цитоплазме**.
- Действуют **совместно с TLR**, сигнальный путь тот же.



RIG - like receptor.

- Находится в **цитоплазме** клеток, связывает **вирусную РНК**.
- Иницируют продукцию **антивирусных цитокинов** – **интерферонов ИФ α , ИФ β**

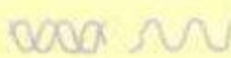
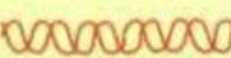
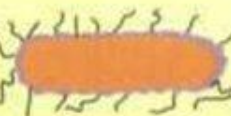
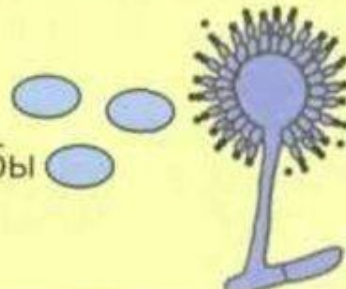
Маннозный рецептор – MR.

- Распознает **маннозу** некоторых бактерий и вирусов.
- Подвергаются **эндоцитозу**, расщепляются внутриклеточными лизосомальными ферментами.

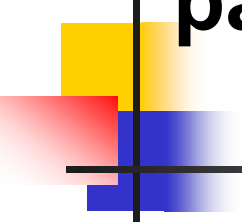
Рецепторы для уборки мусора **SR (Scavenger receptors)**.

- **Лиганды:** липотейхоевые кислоты ГР+ бактерий, пептидогликан, ЛПС, частицы кремнезема, латекса, апоптотические клетки и др.

Патоген-ассоциированные молекулы (PAMP) поверхности микробов и рецепторы макрофагов, дендритных клеток, их распознающие (PRR)

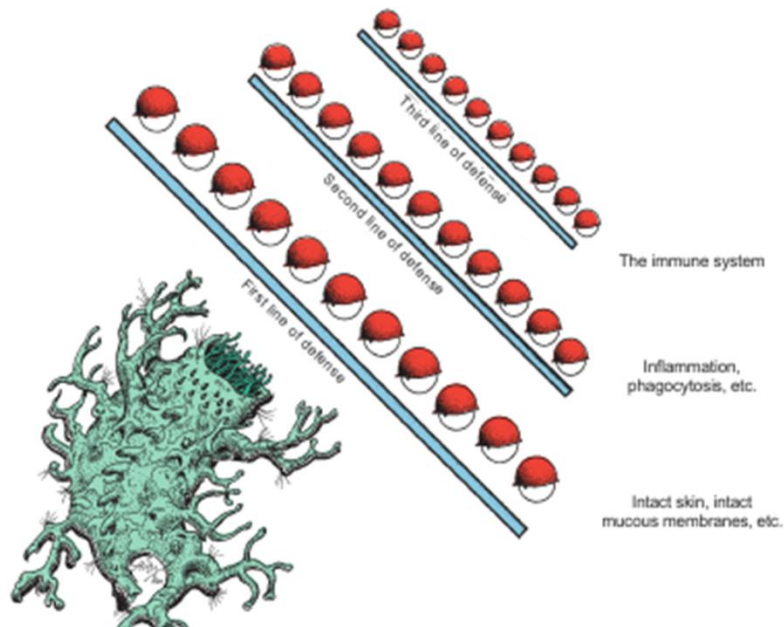
МИКРОБЫ		PAMP		PRR
Вирусная РНК		Двунитевая РНК	➔	Toll-подобный рецептор 3
Бактериальная ДНК		Однонитевая РНК	➔	Toll-подобный рецептор 7, 8
Микобактерии		СрG-мотивы ДНК	➔	Toll-подобный рецептор 9
Грамположительные бактерии		Липоарабиноманнан	➔	CD1, Toll-подобный рецептор 2
Грамотрицательные бактерии		Пептидогликан	➔	Toll-подобный рецептор 2
Жгутики бактерий		Липопротеин	➔	Toll-подобный рецептор 2
		Липополисахарид	➔	Рецептор для мусора, ЛПС-связывающий белок, CD14, Toll-подобный рецептор 4 и 6
Дрожжи и другие грибы		Белок жгутика (флагеллин)	➔	Toll-подобный рецептор 5
		Маннан	➔	Рецептор для маннозы Маннозо-связывающий белок
		Зимозан	➔	Рецептор для маннозы, β-гликановый рецептор, Toll-подобный рецептор 2/1, 2/6

Запуск иммунного ответа паттерн распознающими рецепторами (PRR)



- После узнавания соответствующего специфического паттерна PRR запускают **серию сигнальных каскадов, которые представляют собой первую линию защиты от микробов.**
- Кроме того, инициируемый PRR сигнал запускает **созревание дендритных клеток, которые подготавливают вторую линию иммунного ответа на инфекцию, известную как приобретенный иммунитет.**

FIGURE 15-1. Lines of defense. Host defense mechanisms—ways in which the body protects itself from pathogens—can be thought of as an entrenched army consisting of three lines of defense. (See text for details.)



Линии защиты организма от патогена

На пути движения патогенного микроба в динамике инфекционного процесса организм выстраивает **3 линии защиты:**

1. **Покровный эпителий кожи и слизистых оболочек**, обладающий колонизационной резистентностью.
2. Если возбудитель вооружен соответствующими инвазивными факторами, то он проникает в субэпителиальную ткань, где развивается **острая воспалительная реакция**, ограничивающая возбудителя во входных воротах.
- Следующая этап на пути патогена - **регионарные лимфатические узлы**, куда он транспортируется лимфой по лимфатическим сосудам.
3. После преодоления этого барьера микробы по эфферентным лимфатическим сосудам проникают в кровь - в ответ может развиваться **системный воспалительный ответ**.

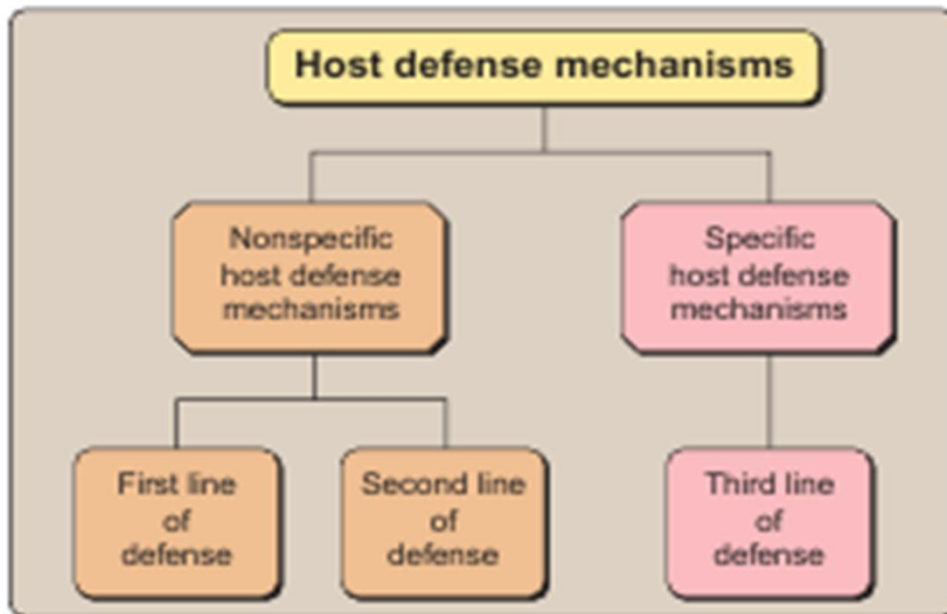
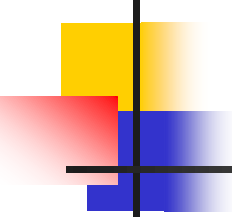


FIGURE 15-2. Categories of host defense mechanisms.



Факторы врожденного иммунитета

- **I линия защиты (общие факторы):**
 - Механические барьеры
 - Физико-химические барьеры
- **II линия защиты (иммунобиологические барьеры):**
 - клеточные факторы
 - гуморальные факторы
 - воспаление

Факторы I линии защиты врожденного иммунитета

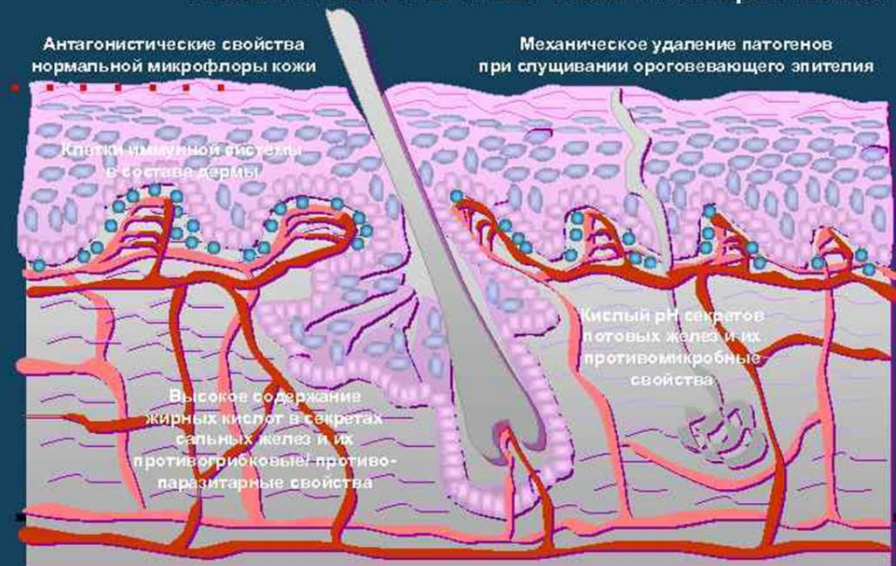
Механические барьеры:

- **кожа** - механическая задержка микробов и сдвигание клеточных слоев
- **слизистые оболочки** - ингибирование адгезии микробов, мукоцилиарный транспорт, механическая задержка и смывание слюной, слезной жидкостью, секретами.

Физико-химические барьеры:

- **кожа** - органические кислоты потовых и сальных желез, низкий pH
- **слизистые оболочки** – соляная кислота желудка, лизоцим
- **легкие** - лизоцим, свободные радикалы, лактоферрин, сурфактант
- **ЖКТ** - тиоцианаты слюны, лизоцим, миелопероксидаза, катионные белки, лактоферрин, желчные кислоты, токсичные жирные кислоты нормальной микрофлоры.

ТКАНЕВОЙ УРОВЕНЬ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА: БАРЬЕРНЫЕ ФУНКЦИИ КОЖИ



ТКАНЕВОЙ УРОВЕНЬ ЕСТЕСТВЕННОГО ИММУНИТЕТА: БАРЬЕРНЫЕ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК



КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

I. Миелоидные клетки

Лейкоциты крови:

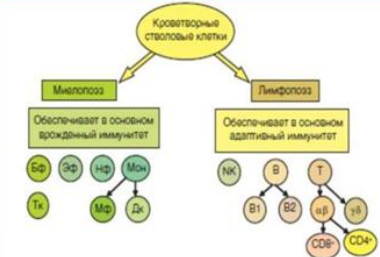
1. Нейтрофилы
2. Эозинофилы
3. Базофилы
4. Моноциты

Тканевые клетки:

5. Макрофаги
6. Дендритные клетки
7. Тучные клетки

II. Лимфоидные клетки

1. ILC (включая NK-клетки)
2. В-клетки: B1, MZB
3. Т-клетки: $\gamma\delta$ T, NKT



Гуморальные иммунные факторы ВИ

Система комплемента

Лизоцим

β -лизины

Интерфероны

Белки острой фазы воспаления

Транспортные белки

(лактоферрин, трансферрин, церулоплазмин)

Факторы II линии защиты врожденного иммунитета

Иммунобиологические барьеры:

- **клеточные** - фагоциты, естественные киллерные клетки и др.
- **гуморальные** - комплемент, лизоцим, интерферон, белки острой фазы (С-реактивный белок, амилоид Р и А, факторы свертывания крови), маннозосвязывающий белок, пропердин, фибронектин, бета-лизины.
- **воспалительная реакция** – вызывает активацию компонентов защиты врожденного иммунитета



Фагоцитоз

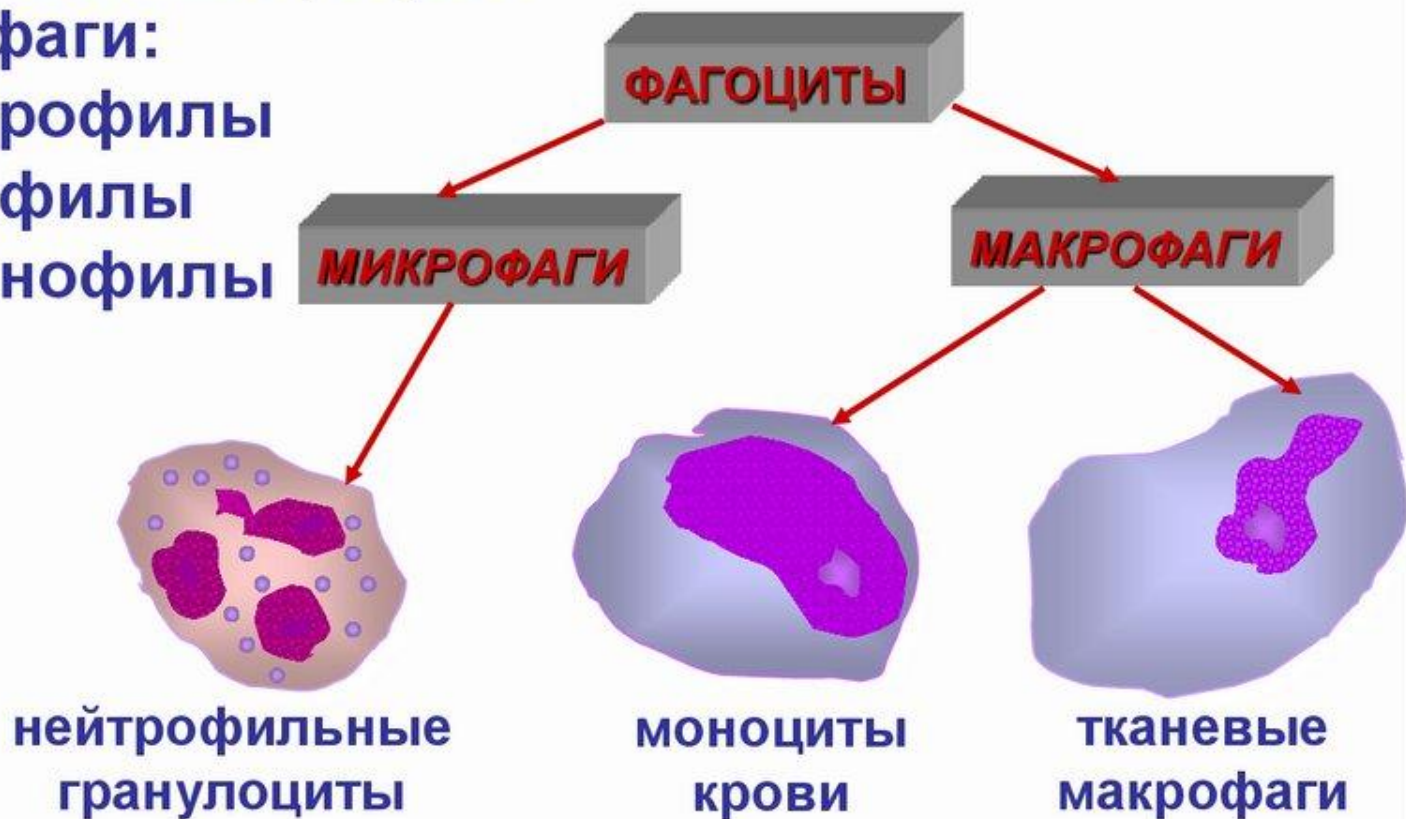
Фагоцитоз - (греч. "фаго" - пожирать, "цитос" - клетка) – процесс поглощения и переваривания чужеродных частиц. Клетки, которые поглощают микробы, И.И.Мечников назвал **фагоцитами**.



Илья Ильич Мечников
(1845-1916),
русский ученый, лауреат
Нобелевской премии

Клетки, участвующие в фагоцитозе (фагоциты):

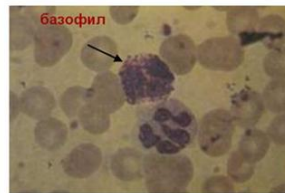
- ❖ **Макрофаги:**
 - моноциты периферической крови
 - тканевые макрофаги
- ❖ **Микрофаги:**
 - нейтрофилы
 - базофилы
 - эозинофилы



Фагоцитирующие клетки

1. Полиморфно-ядерные лейкоциты

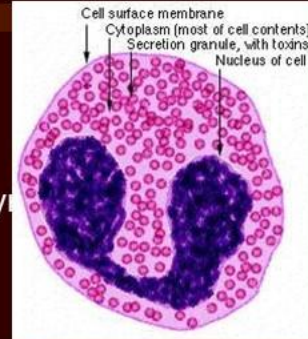
- нейтрофилы
 - эозинофилы
 - базофилы
- микрофаги



24

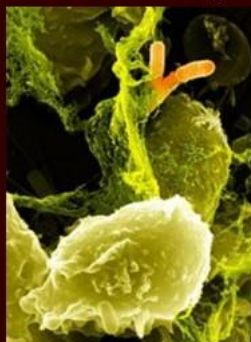
Эозинофилы

- Менее активны, чем нейтрофилы
- Фагоцитируют бактерии, грибы, реагируют на чужеродные белки, участвуют в аллергических реакциях.
- В крови находятся 7-8 часов
- Норма в крови: 120—350 эозинофилов на микролитр
- В мазке крови: ядро из двух частей, соединённых нитью, мелкие и крупные гранулы в цитоплазме

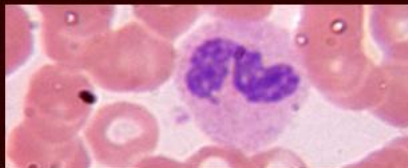


Нейтрофилы (нейтрофильные гранулоциты)

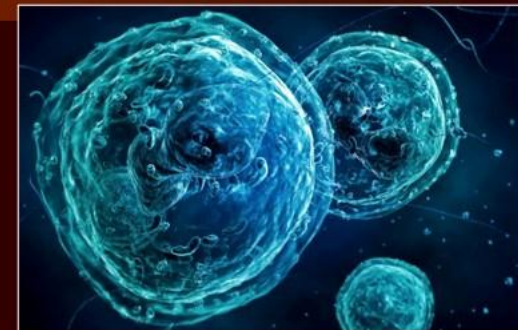
- Обладают наибольшей фагоцитарной активностью.
- Продолжительность жизни — 8 суток
- Находятся в кровяном русле — 8-12 часов
- Количество нейтрофилов в норме: 45% - 70% от общего количества лейкоцитов
- В мазке крови: цитоплазма слабоокисильна, имеется мелкая зернистость.



As the largest group of white blood cells, neutrophil granulocytes kill microorganisms. Neutrophils catch microbes with extracellular structures nicknamed "Neutrophil Extracellular Traps" (NETs) that are composed of nucleic acid and aggressive enzymes. In the picture above, Neutrophil granulocytes have trapped *Shigella* bacteria in NETs.
(Credit: Dr. Volker Brinkmann, Max Planck Institute for Infection Biology)



Базофилы

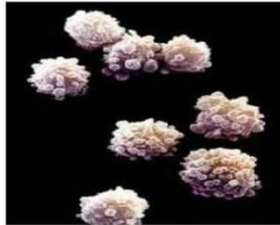


- Слабая фагоцитарная активность
- В мазке крови: в цитоплазме крупные гранулы, S-образное ядро
- Норма: 0,5 - 1% всех лейкоцитов крови

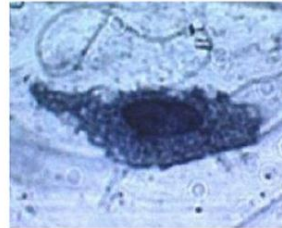
Фагоцитирующие клетки

2. Клетки макрофагально-моноцитарной системы

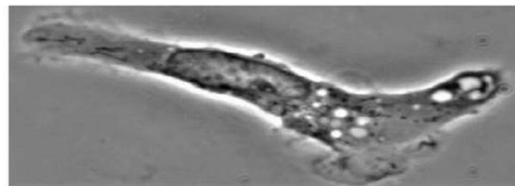
- моноциты
- макрофаги
- дендритные клетки



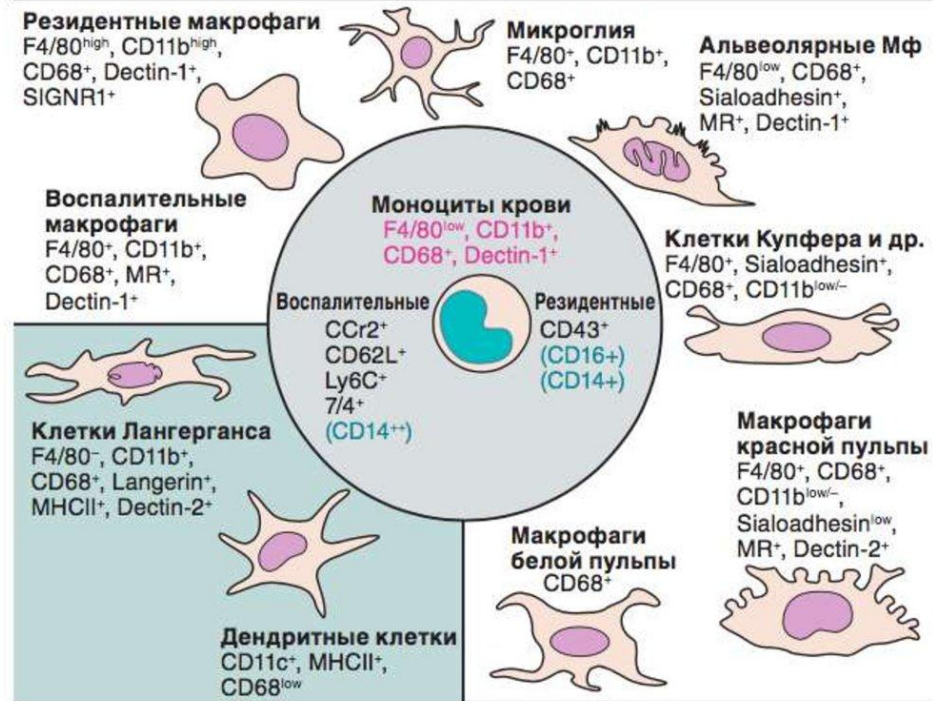
моноциты



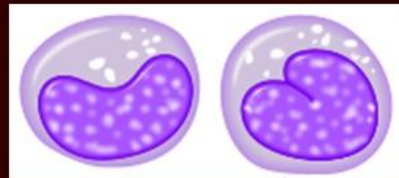
макрофаг



Живой макрофаг



Моноциты



- Относятся к незернистым лейкоцитам
- Подвижные незрелые клетки, которые трансформируются в тканевые макрофаги по мере миграции их из кровотока
- Время пребывания в крови – 36-104 часов

Макрофаги

- Имеют особенности строения в различных тканях.
- соедин. тк. – гистиоциты
- печень – ретикулоэндотелиоциты
- лёгкие – альвеолярные макрофаги
- лимф. узлы и селезёнка – свободные и частично фиксированные макрофаги
- серозные оболочки – перитонеальные и плевральные макрофаги
- костная тк. – остеокласты
- НС – микроглиальные клетки



Функции макрофагов

- **Защитная** – удаление отмирающих клеток, инфекционных агентов, неорганических веществ,
- **Представляющая** – презентация на мембране антигенных эпитопов в комплексе с МНС 2 класса,
- **Секреторная** – синтез цитокинов (IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, G-CSF), лизоцима, факторов комплемента, интерферонов.

Основные функции макрофагов



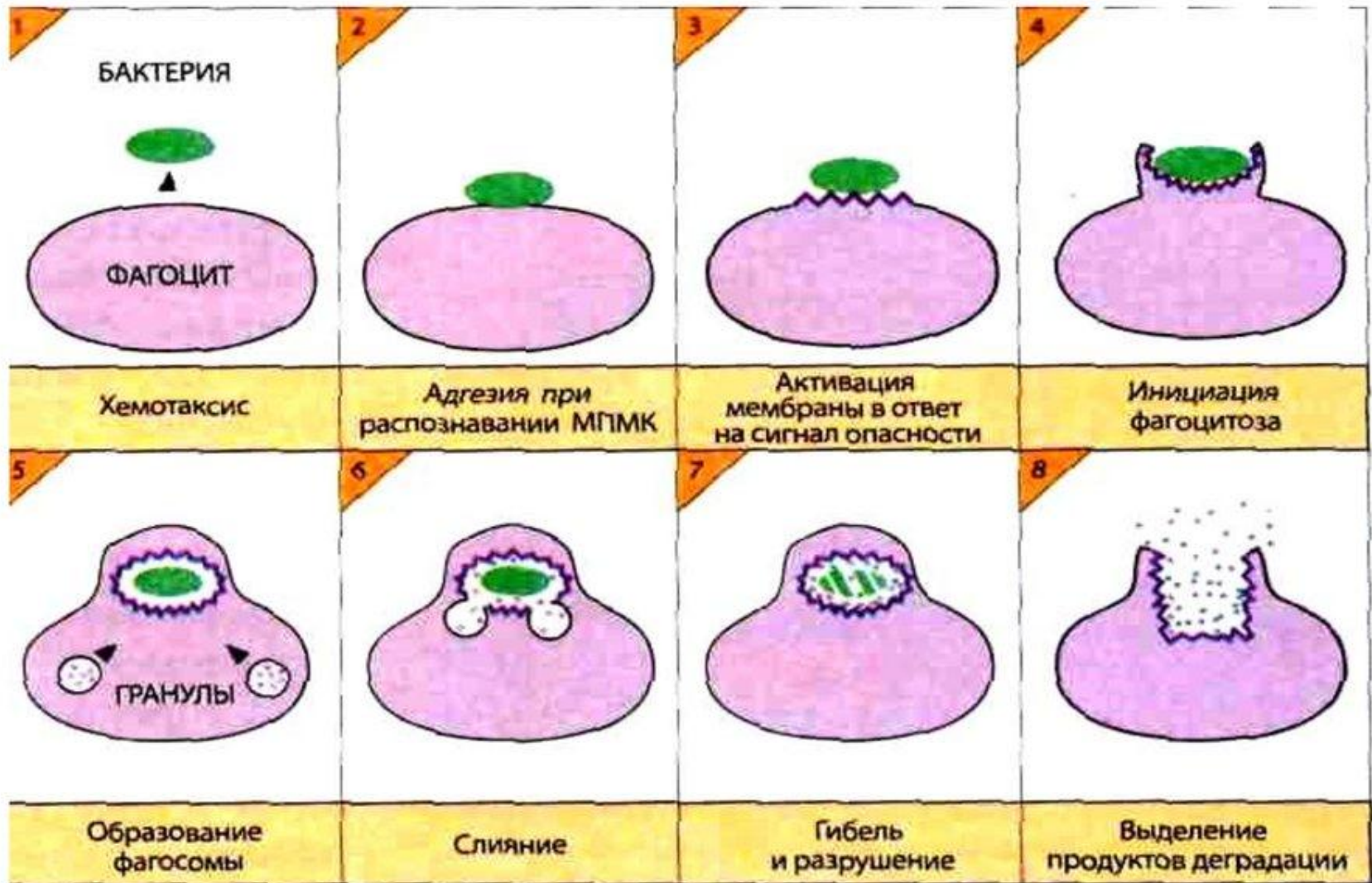
Рис. 6.2. Основные функции макрофагов

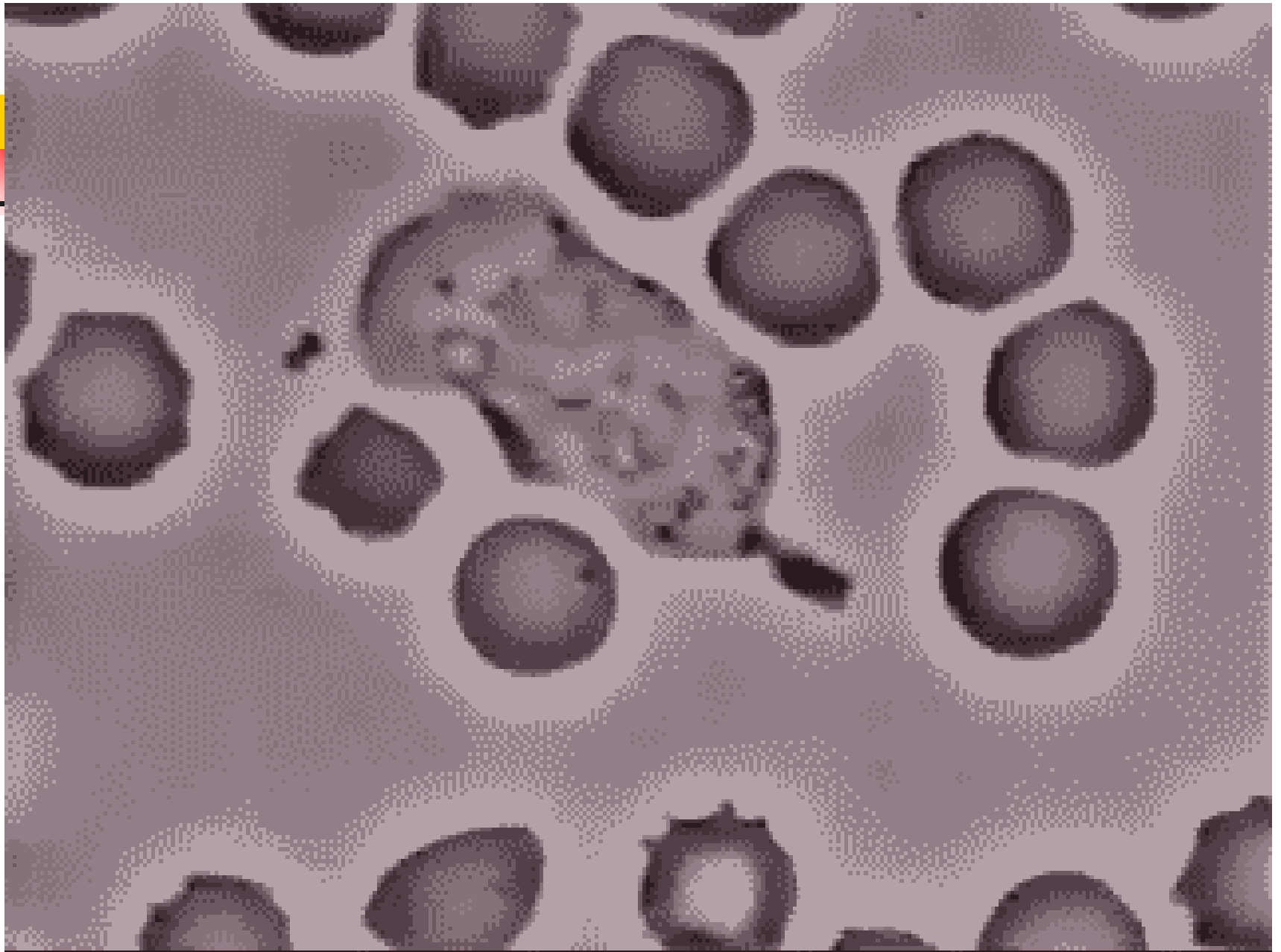
Стадии фагоцитоза

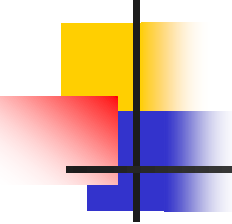
Различают следующие стадии фагоцитоза:

- миграция лейкоцитов в воспалительный очаг (хемотаксис);
- распознавание микроорганизмов и их прикрепление к лейкоцитам (адгезия);
- поглощение микроорганизма и образование фагосомы;
- дегрануляция и образование фаголизосомы;
- образование активных форм кислорода (АФК) и азота (кислородный взрыв) в фаголизосоме;
- гибель микроорганизма в фаголизосоме под влиянием ферментов лизосом;
- выброс продуктов расщепления и восстановление цитоплазматической мембраны фагоцита (экзоцитоз);
- процессинг и презентация антигенных продуктов микроорганизмов Т-клеткам (макрофаги и дендритные клетки).

Стадии фагоцитоза







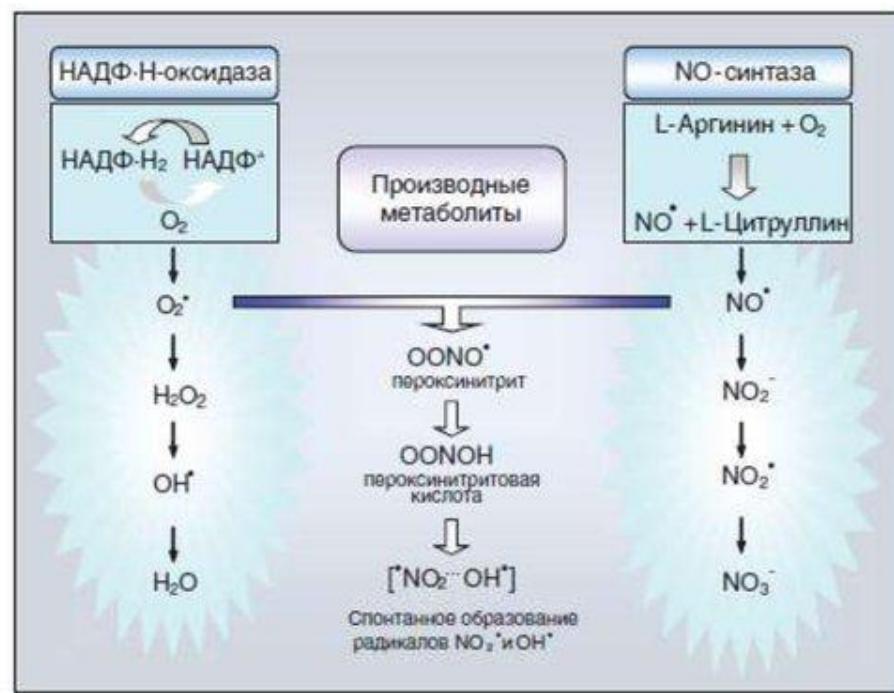
Механизм «микробицидного» действия фагоцитов

- **Кислород - зависимый механизм (кислородный взрыв)**
 - образование продуктов частичного восстановления кислорода, свободных радикалов, перекисей и др. продуктов, обладающих высокой антимикробной активностью (супероксидный анион-радикал O_2^- , перекись водорода H_2O_2 , гидроксил-радикал $HO^\cdot$, синглетный кислород 1O_2).
- **Кислород - независимый механизм** — образование оксида азота NO, литическое действие ферментов лизосом (кислые протеазы и гидролазы, дефензины, коллагеназа, катепсин G, желатиназа, эластаза, и др.)

Механизмы уничтожения чужеродных агентов

Внутриклеточный кислородзависимый

- ❑ Главное событие – кислородный взрыв, сопровождающийся образованием активных форм кислорода. Соединения кислорода токсичны как для патогена, так и для самой клетки, поэтому они хранятся в ячейках внутри самой клетки.
- ❑ Первый тип — **образование супероксиданионного радикала**, обладающего бактерицидным эффектом. Супероксид под действием фермента супероксиддисмутазы превращается в синглетный кислород и пероксид водорода, который далее образует гидроксил-радикал.
- ❑ Второй тип - связан с активностью фермента **миелопероксидазы** из нейтрофильных гранул. Этот фермент использует пероксид водорода и хлор для образования гипохлорита, также токсичного для бактерий.
- ❑ При окислении аргинина образуется оксид азота, обладающий микробицидной активностью. В процессе превращения оксида азота при его взаимодействии с супероксидным радикалом образуются другие активные формы азота



Механизмы уничтожения чужеродных агентов

Внутриклеточный кислород-независимый

- ❑ Различают 4 основных типа:
- ❑ При первом типе используются электрически заряженные белки, которые повреждают мембрану бактерий.
- ❑ При втором типе используются лизоцимы- ферменты, разрушающие клеточную стенку бактерий .
- ❑ При третьем типе используются лактоферрины гранул нейтрофилов, удаляющие необходимое для бактерий железо.
- ❑ При четвёртом типе используются *кислые гидролазы лизосом* для переваривания белков разрушенных бактерий

Исходы фагоцитоза

- Полное внутриклеточное переваривание микробных клеток – **завершенный фагоцитоз**
- Приживание и активное размножение бактерий внутри фагоцита – **незавершенный фагоцитоз**
- Выталкивание микробов из фагоцитов обратно в окружающую среду.

Незавершенный фагоцитоз возбудителей туберкулеза

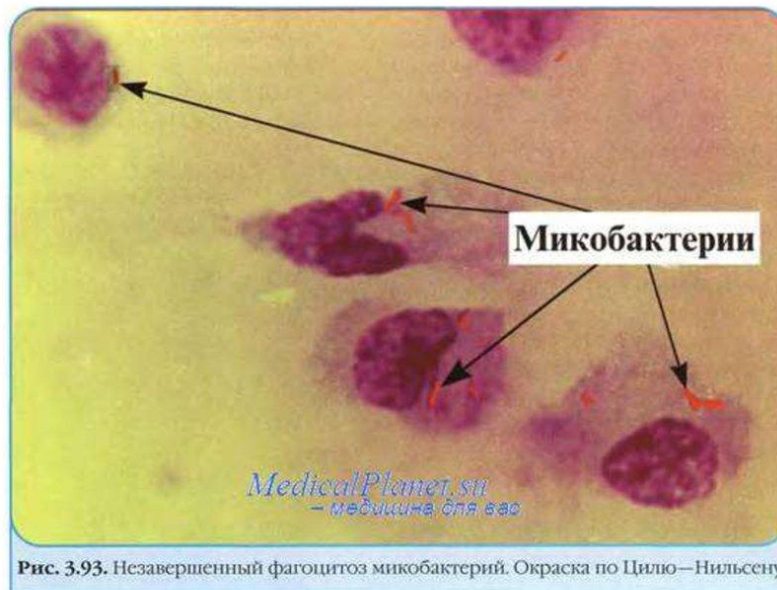
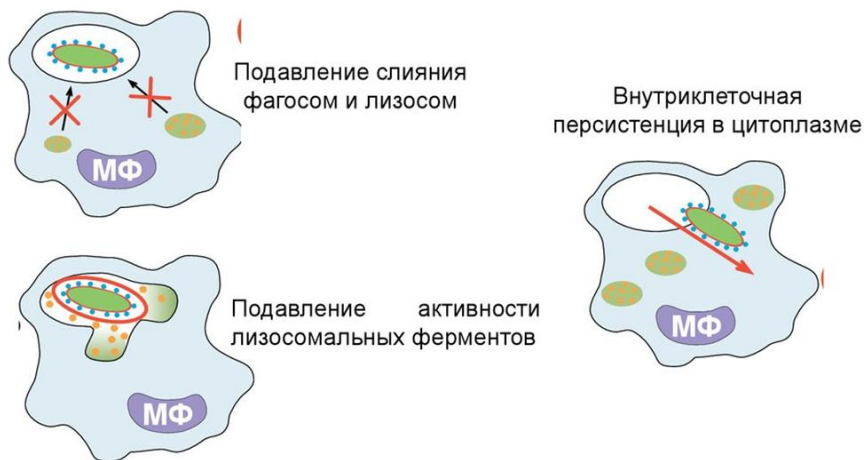


Рис. 3.93. Незавершенный фагоцитоз микобактерий. Окраска по Цилю—Нильсену

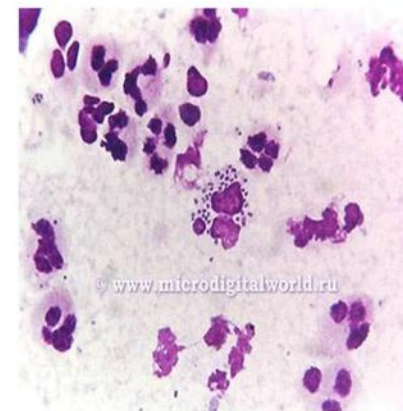
Механизмы незавершенного фагоцитоза



Фагоцитоз



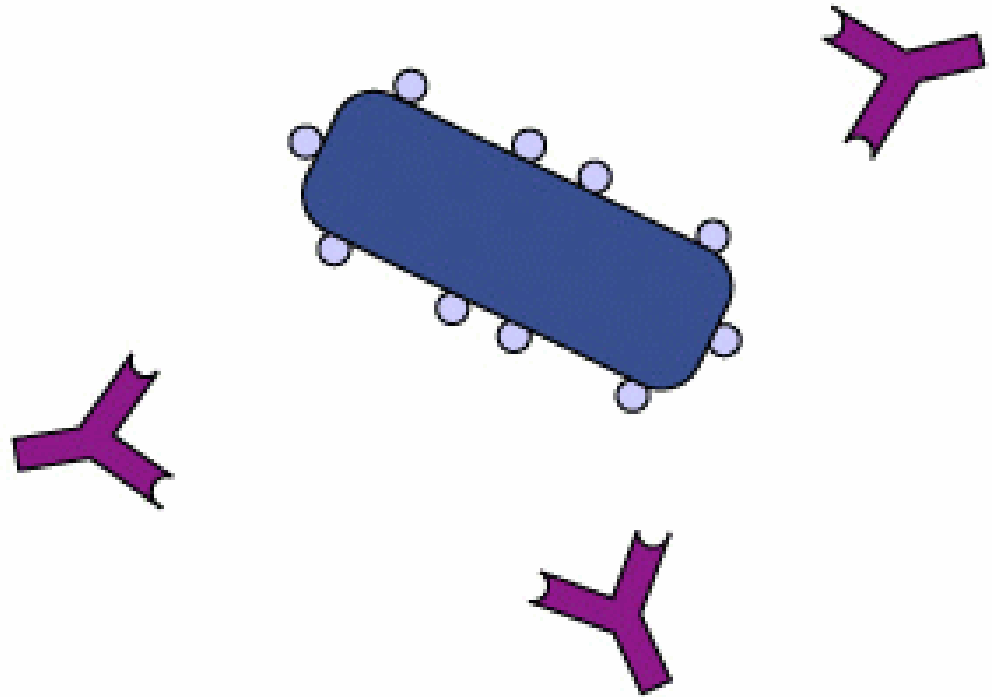
Макрофаг поглощает кишечную палочку



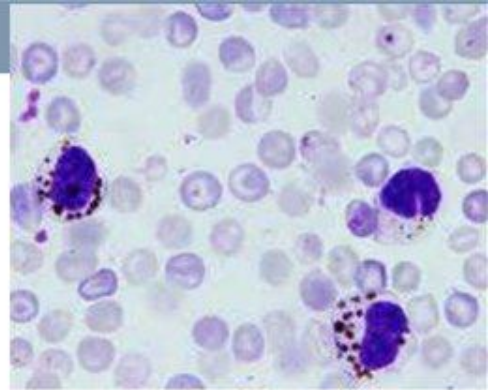
Незавершенный фагоцитоз гонококка

Факторы, усиливающие фагоцитоз - опсонины

- **Опсонины (антитела, С3b, фибронектин, сурфактант)** обволакивают микроорганизмы и делают поглощение более эффективным.
- Механизм активирующего действия опсонинов основан на связывании комплекса антиген – антитело с рецепторами к Fc фрагментам иммуноглобулинов на поверхности фагоцитов.



Оценка фагоцитарной активности

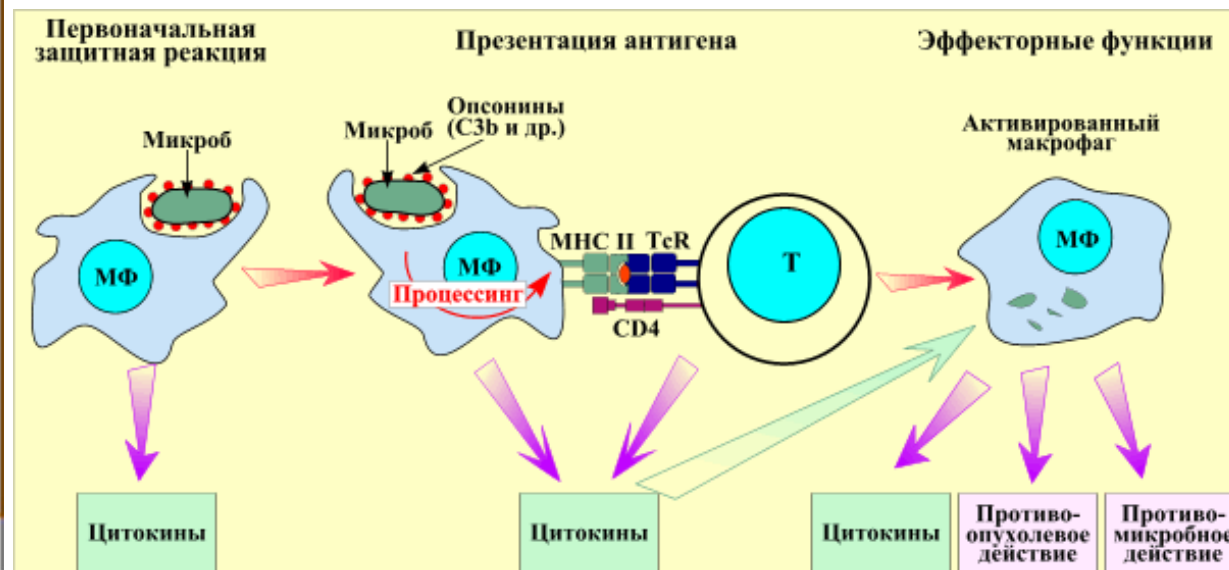
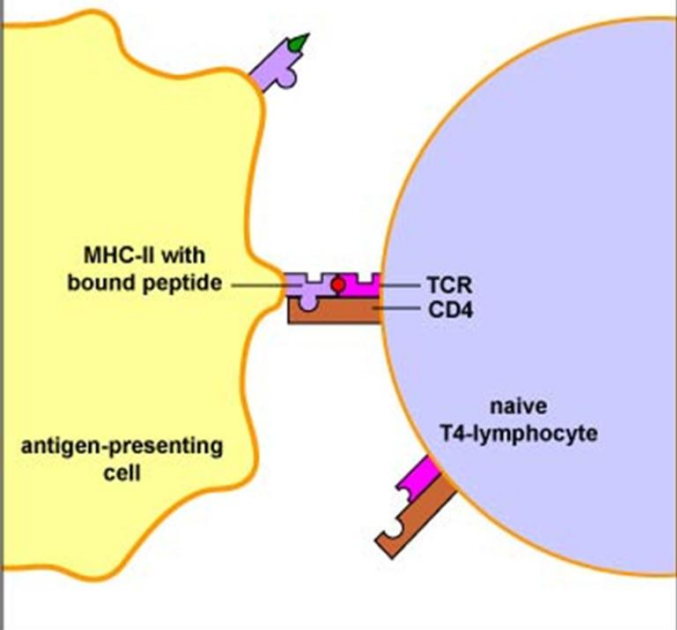
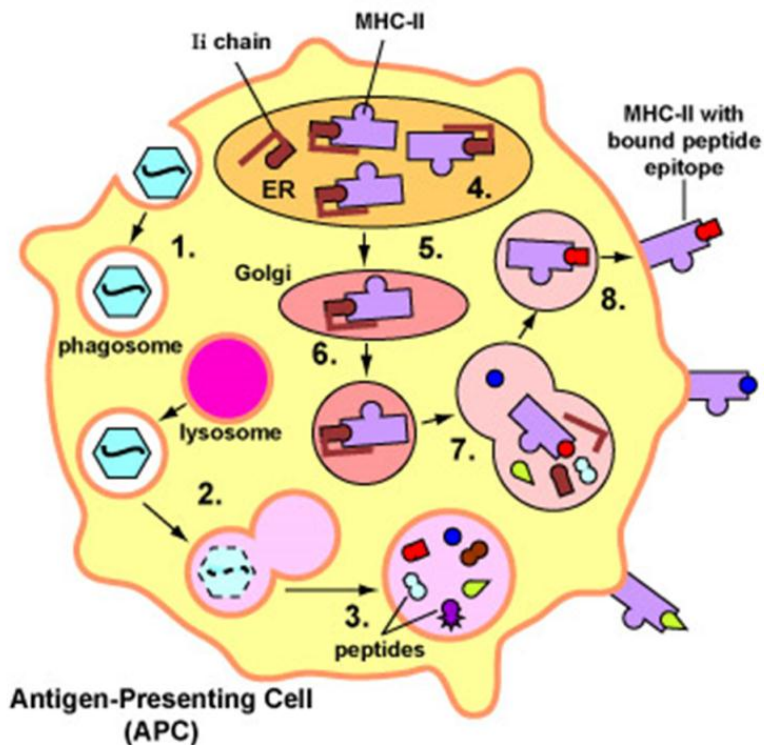
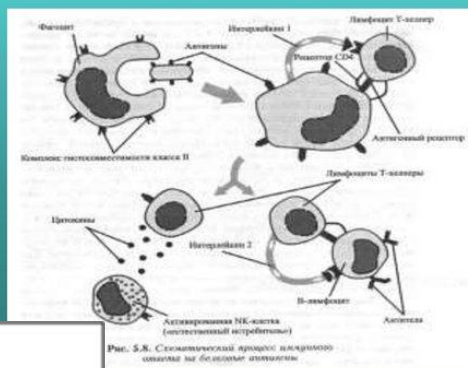


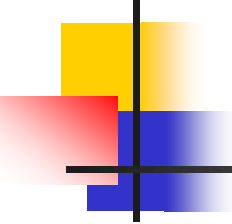
- **1. Фагоцитарный индекс (ФИ)** — процент клеток, вступивших в фагоцитоз, от общего их числа.
- **2. Фагоцитарное число (ФЧ)** — среднее число бактерий, находящихся внутриклеточно (частное от деления общего числа поглощенных бактерий на число клеток, вступивших в фагоцитоз).
- Изучение показателей фагоцитоза имеет значение в комплексном анализе диагностики иммунодефицитных состояний: часто рецидивирующие гнойные воспалительные процессы, длительно не заживающие раны, склонность к послеоперационным осложнениям. Помогает в диагностике вторичных иммунодефицитных состояний, вызванных лекарственной терапией.

Презентативная (представляющая)

функция макрофагов

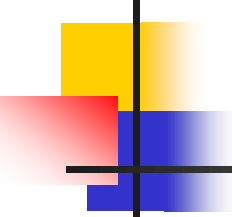
состоит в фиксации на наружной мембране антигенных эпитопов микроорганизмов. В таком виде они бывают представлены макрофагами для их специфического распознавания клетками иммунной системы — Т-лимфоцитами





Секреторная функция фагоцитов

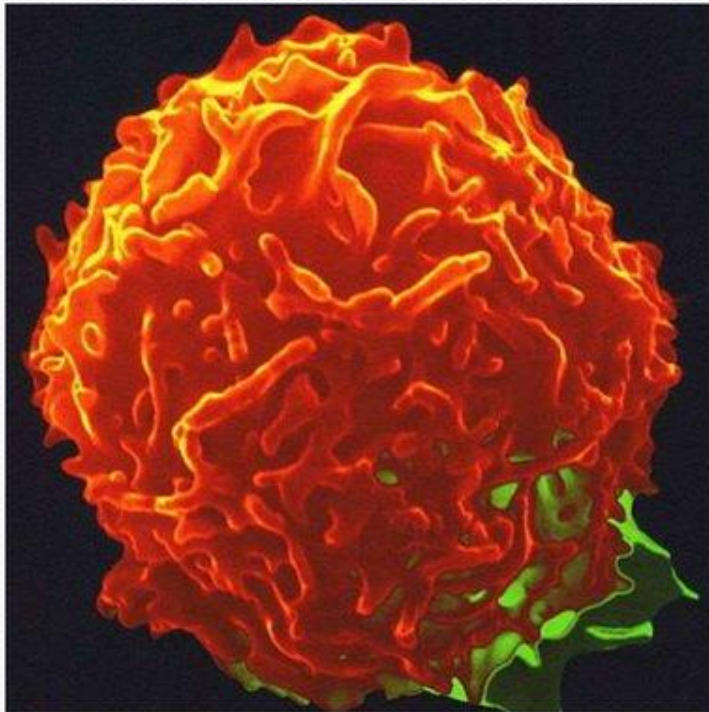
- Макрофаги и нейтрофилы, активированные микробными продуктами, продуцируют **цитокины**, вызывающие доиммунное воспаление.
- Макрофаги выделяют **IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , простогландины, лейкотриены**.
- Нейтрофилы выделяют **IL-8, IL-12, TNF- α , хемокины**



Естественные киллеры – как клеточные факторы врожденного иммунитета

- Чужеродные клетки-мишени уничтожаются также **естественными киллерами (NK-клетками, от англ. natural killer)**.
- Представляют собой лимфоциты, у которых отсутствуют маркеры, присущие Т- и В-лимфоцитам (**0-клетки**).
- Обнаруживаются в крови (**кровяные ЕК**) и в тканях – печень, селезенка, слизистые (**тканевые ЕК**).
- Защищают от внутриклеточных паразитов. Обладают **противоопухолевой, противовирусной и противопаразитарной активностью**.

Общая характеристика



- Естественные киллеры, натуральные киллеры (NK-клетки) – это большие зернистые лимфоциты, которые обладают цитотоксичностью против клеток, зараженных вирусами, бактериями, простейшими и опухолевыми клетками. Данные виды клеток не имеют основных маркеров Т- или В-лимфоцитов (поэтому их называют нулевыми лимфоцитами), также у них нет антигенраспознающих рецепторов TCR и BCR. Процентное содержание в периферической крови колеблется от 5 до 15 % от общего числа лимфоцитов.

Механизмы цитотоксичности НК-клеток

1. Большинство НК-клеток имеют своей поверхностный белок FasL, который при активации присоединяется к рецептору смерти Fas на поверхности клетки-мишени и таким образом активирует в ней апоптоз.



2. Естественные киллеры содержат гранулы, заполненные белками -перфорины и гранзимами, при активации натурального киллера происходит его дегрануляция.
 - 2 а. Перфорины встраиваются в мембрану мишени и образуют каналы, это само по себе может вызвать осмотическое лизис клетки.
 - 2 б. Через эти каналы в цитоплазму клетки могут попадать протеазы - гранзимы, которые запускают каскад реакций активации апоптоза клетки –мишени.

Гуморальные факторы сыворотки и других биологических жидкостей:

Лизоцим , бета-лизины	Белки острой фазы
Система комплемента	Нормальные антитела
Дефензины	Молочная и жирные кислоты
Цитокины	Лактоферрин и трансферрин

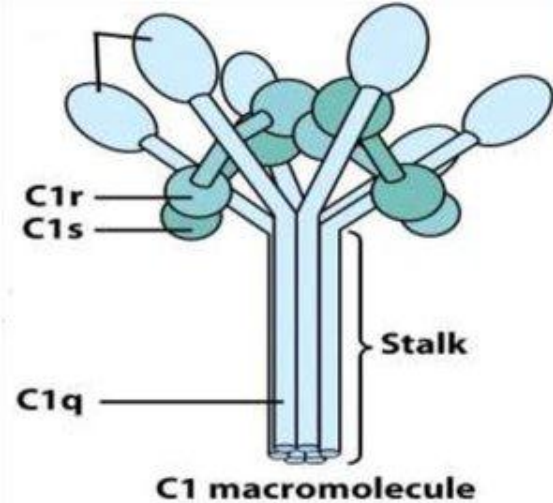
Гуморальные факторы

- **Лизоцим**

- это фермент мурамидаза, расщепляющий бета-1,4-гликозидные связи между аминасахарами пептидогликана (муреина),
- в результате разрушения клеточной стенки бактерии погибают;
- активен в отношении грамположительных бактерий;
- содержится в слизи всех слизистых оболочек (конъюнктивы глаза, ротовой полости, полости носа, носоглотки, влагалища), в грудном молоке, сыворотке крови, тканевых жидкостях (кроме ликвора, мочи, пота);

- **Бета-лизины**

- термостабильная фракция сыворотки;
- сывороточные белки, обладающие бактерицидной активностью к аэробным спорообразующим бактериям, особенно *B. subtilis* и *B. anthracis*.



Система комплемента

- ❑ Комплемент – сложный белковый комплекс сыворотки крови.
- ❑ Система комплемента состоит из более чем 30 белков глобулиновой природы (компонентов, или фракций) - протеаз.
- ❑ Фракции системы комплемента обозначаются по-разному.
 1. Девять – открытых первыми – белков системы комплемента обозначаются буквой С (от английского слова complement) с соответствующей цифрой.
 2. Остальные фракции системы комплемента: фактор В, фактор D, пропердин и ряд регуляторных белков
- ❑ Белки комплемента синтезируются в основном в печени и составляют приблизительно 5 % от всей глобулиновой фракции плазмы крови.

Система комплемента

Белки системы комплемента обозначаются «С» с порядковыми номерами **от 1 до 9** и буквами латинского алфавита (**B, D или P**)

Субъединицы и фрагменты, образующиеся при расщеплении компонентов комплемента, обозначаются порядковыми номерами с малыми буквами (**C2a, C3b и т.д.**)

Активированную форму комплемента обозначают штрихом сверху над указанием компонента комплемента с его субкомпонентами (**C3bC2a, C3bBb и т.д.**)

Если активированный фрагмент компонента комплемента, теряет свою активность, то для в обозначении добавляется «i» (**C3bi**)

Пути активации системы комплемента

Классический путь-филогенетически более новый (так как появился только у животных с адаптивным иммунитетом, у которых есть иммуноглобулины классов М и G).

Филогенетически более древние пути активации системы комплемента - альтернативный и лектиновый.

Все 3 пути активации системы комплемента «сходятся» на C5 компоненте; конечные этапы-идентичны-формирование MAC-мембраноатакующего комплекса.

Классический путь



$C1qrs$

$C4$

$C4a$

$C4b$

$C2$

$C2b$

$C4b2a$

($C3$ -конвертаза)

$C3$

$C3a$

$C4b2a3b$

($C5$ -конвертаза)

$C5$

$C5a$

$C5b$

$C6-9$

Мембрано-атакующий комплекс

Лектиновый путь



МСБ-ассоциированная сериновая протеаза

Альтернативный путь



$C3$

$C3b$

B

D

$C3bB$

Ba

$C3bBb$

Пропердин (P)

$C3bBbP$

($C3$ -конвертаза)

$C3a$

$C3bBb3b$

($C5$ -конвертаза)

$C5$

$C5a$

$C5b$

$C6-9$

Мембрано-атакующий комплекс



Рис. 7.6. Схема путей активации комплемента. МСБ — маннан-связывающий белок крови. (Рис. С.А. Быкова)

Классический путь активации

- Является антителозависимым, т.е. для активации комплемента по классическому пути нужен комплекс “антиген-антитело” (IgG или IgM). Эти иммуноглобулины обладают высоким сродством к субкомпоненту **C1q** белка **C1**.
- 1. Связывание C1q приводит к конформационным изменениям в C1 и к активации субкомпонентов C1r и C1s, в результате чего происходит протеолиз сывороточного белка **C4** с образованием фрагментов C4a и C4b.
- 2. Более крупный фрагмент **C4b** связывается с компонентом комплемента **C2**, который затем под действием C1s распадается на C2a и C2b. Фрагмент **C2a** остается связанным с C4b, образуя **C4bC2a (C3- конвертаза классического пути)**.
- 3. Эта конвертаза катализирует протеолиз **C3** с образованием C3a и чрезвычайно активного фрагмента C3b, который участвует в формировании **C4bC2aC3b (C5-конвертазы классического пути)**, конечного продукта классического пути активации комплемента.

Альтернативный путь активации комплемента

- развивается при связывании C3b с **поверхностью микроорганизма.**
- не участвуют C1, C2, C4 компоненты комплемента.
- участвуют P (пропердин), факторы В и Д, ионы Ca^{+} , Mg^{+} .

1. Благодаря взаимодействию с C3b, фактор D катализирует расщепление фактора В на Va и Vb. Вместе с **C3b** фактор **Vb** образует комплекс **C3bVb** - **альтернативную C3 конвертазу**.
2. Связывание с пропердином (P) стабилизирует этот комплекс.
3. Стабилизированный комплекс катализирует продолжение протеолиза C3 (амплификация за счет вновь образующихся активированных фрагментов C3b).
4. Комплекс C3bVb связывает новые фрагменты C3b, в результате чего образуется **C3bVbC3b – C5 конвертаза альтернативного пути активации компонента**.

Лектиновый путь активации комплемента

- роль C1q играет маннозосвязывающий лектин, узнающий полисахариды поверхности микроба.
- роль C1r и C1s играет ассоциированная протеиназа, активирующая компоненты C4 и C2.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ СТАДИИ ЛИЗИСА

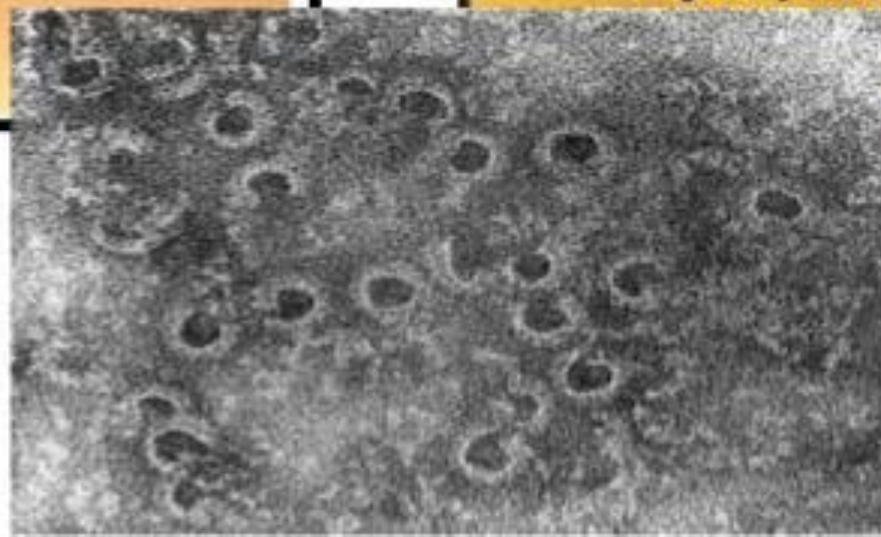
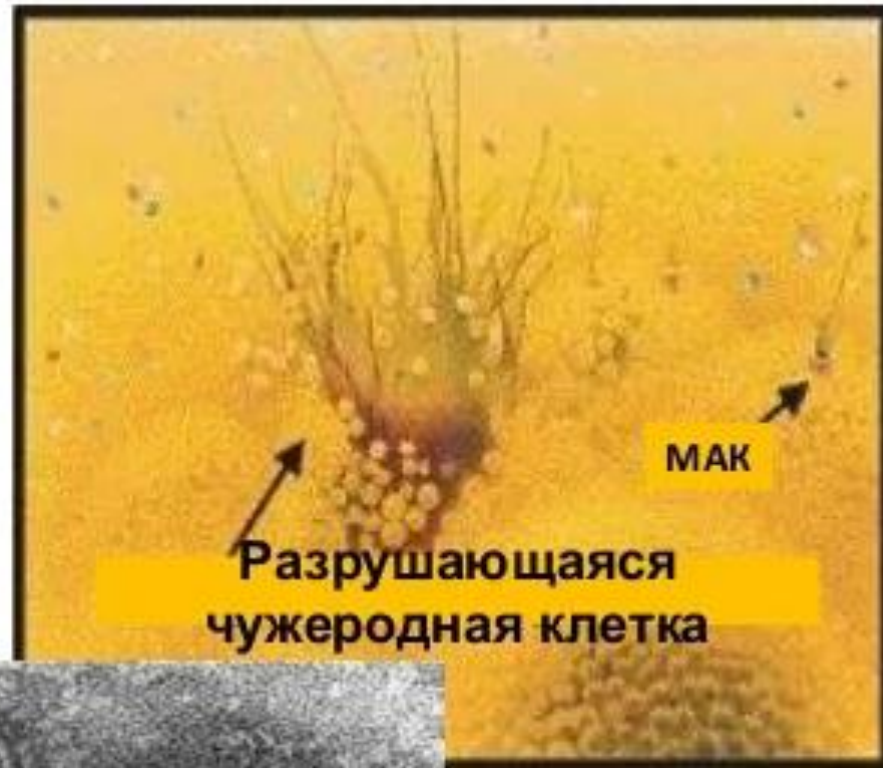
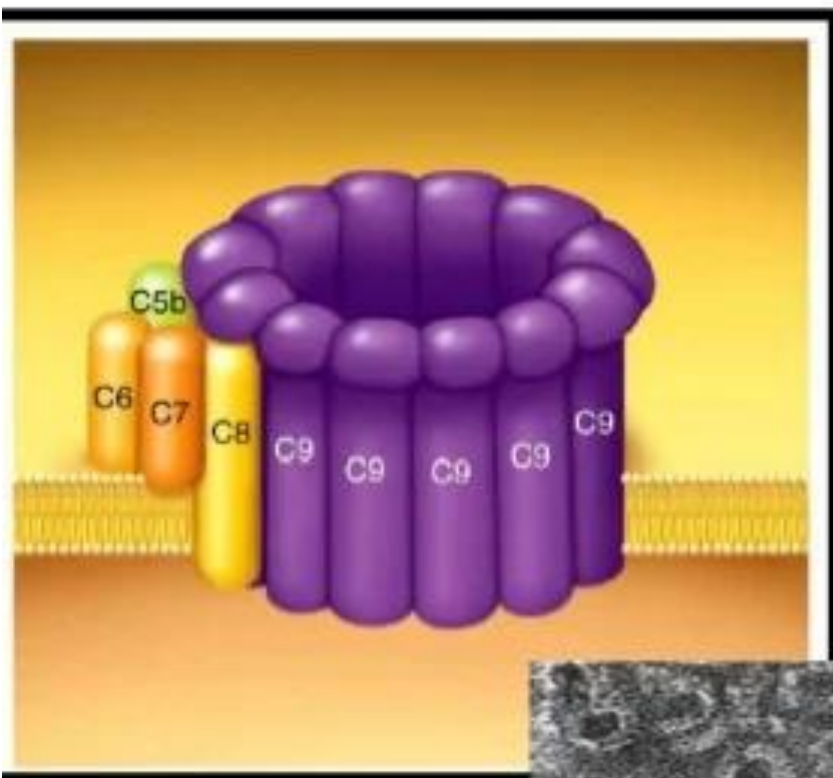
Две **C5 конвертазы** являются конечными продуктами классического, альтернативного и лектинового путей активации комплемента.

В обоих путях **C3b** служит участком связывания белка **C5**, который в результате протеолиза распадается на C5a и C5b.

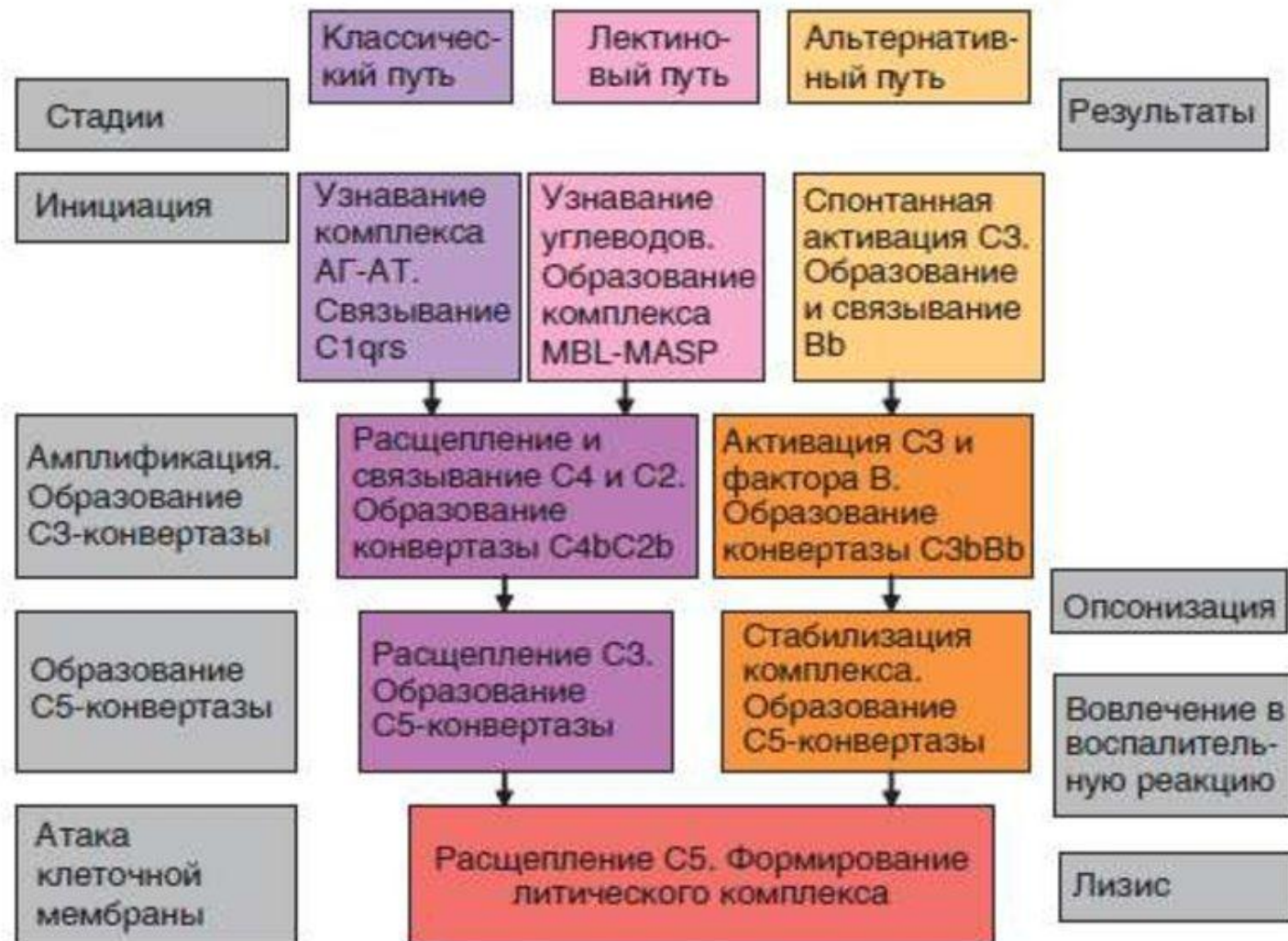
Фрагмент **C5b** способен связывать белки **C6** и **C7**. Образуется комплекс **C5bC6C7**.

С ним связываются компоненты комплемента **C8** и **C9**, образуя **C5bC6C7C8C9**, иначе называемый **мембрано-атакующим комплексом**. Он проделывает поры в мембране клетки.

Мембраноатакующий комплекс

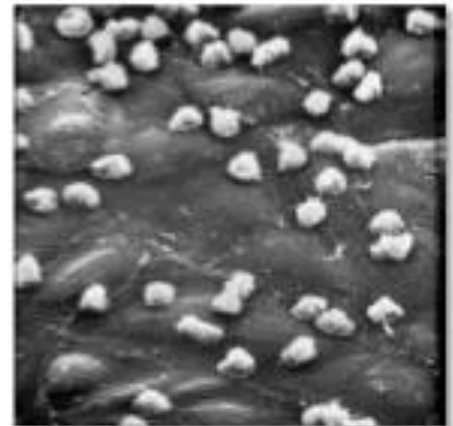


Основные этапы активации комплемента и ее результаты



Основные функции системы комплемента

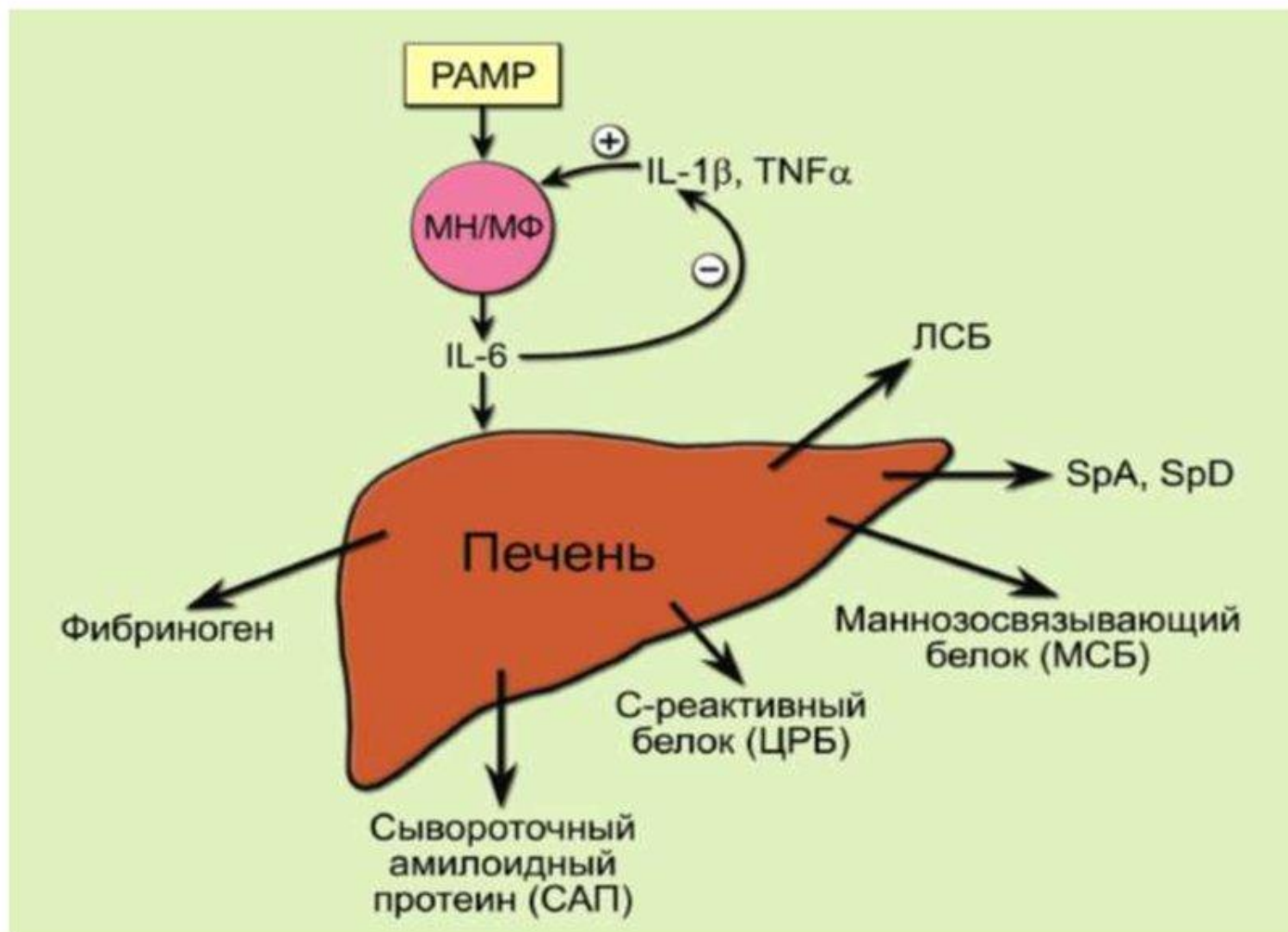
- ❑ Лизис микробов (MAC)
- ❑ опсонизация (C3b, C4b, C1q)
- ❑ Генерация воспалительной реакции (C5a, C3a, C5b-9)
 - высвобождение медиаторов из тучных клеток
 - сокращение гладкомышечных клеток
 - усиление сосудистой проницаемости
- ❑ Хемотаксис и активация фагоцитов (C5a)
- ❑ Процессинг иммунных комплексов (C3b, C4b, CR1)
- ❑ Укрепление В- и Т-клеточного иммунитета
 - естественные (эндогенные) вспомогательные эффекты через C3d-CD21 and iC3b-CR3



Белки острой фазы

- В ответ на инфекцию или повреждение тканей резко увеличивается концентрация некоторых белков плазмы крови, имеющих общее название "белки острой фазы".
- К острофазным белкам относятся:
 - ☐ С-реактивный белок (СРБ)
 - ☐ Сывороточный амилоидный А-белок
 - ☐ Фибриноген
 - ☐ С3 и С4 компоненты комплемента
 - ☐ Эндотоксин (ЛПС)-связывающий белок
 - ☐ Маннозосвязывающий белок
 - ☐ Фактор В сыворотки крови
 - ☐ Протромбин и другие
- Общей характеристикой белков данной группы является их выраженная опсонизирующая, антипротеолитическая и бактериостатическая активность, а также способность к связыванию свободных радикалов, усилению коагуляции крови и активации системы комплемента.
- ОФБ продуцируются, главным образом, активированными гепатоцитами (ИЛ6), а также моноцитами/макрофагами, фибробластами и другими типами клеток

Белки острой фазы



Реактанты острой фазы

Группа белков	Положительные реактанты	Отрицательные реактанты
Пентраксины	С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, пентраксин 3	нет
Транспортные белки	Маннозасвязывающий белок, гаптоглобин, гемопексин, церулоплазмин и др.	Трансферрины, ретинолсвязывающий белок
Протеазы	Трипсиноген, эластаза, катепсины, гранзимы, триптаза, хемаза, металлопротеиназы	нет
Ингибиторы протеаз	α_2 -макроглобулин, α_1 -антихимотрипсин, α_1 -антитрипсин	нет
Компоненты комплемента	С2, С3, С4, фактор В	Пропердин
Факторы свертывания	Фибриноген, протромбин, фактор VIII, пламиноген	Фактор XII
Прочие	Фибронектин, прокальцитонин, ЛПС-связывающий белок	Альбумин, ЛПНП, ЛПОНП

Белки острой фазы

- **С-реактивный белок (СРБ).** Является важным фактором регуляции воспалительных процессов и антимикробной защиты организма.
- СРБ способен связываться с большим числом микроорганизмов и макромолекул.
- Связывание СРБ с бактериями приводит к разбуханию их капсулы и агглютинации микробов, к фиксации и активации комплемента.
- Связывание СРБ с детритом клеток активирует фагоцитоз.
- Введение СРБ животным увеличивает их выживаемость при экспериментальном микробном заражении и повышает их противоопухолевую резистентность.
- Взаимодействие СРБ с иммунокомпетентными клетками способно приводить к изменению их метаболизма и функциональной активности.

Белки острой фазы

- **Сывороточный амилоидный А компонент (СААК).** Макромолекулы, характеризующиеся высокой гетерогенностью.
- Полагают, что СААК участвуют в элиминации липидов микробного происхождения и токсинов, комплексированных с липопротеинами.
- **Маннозосвязывающий белок (МСБ)** выполняет две функции: выступает как опсонин (подготавливает фагоцитоз) и активирует систему комплемента по лектиновому пути



Гуморальные факторы врожденного иммунитета - дефенсины

Дефензины (от англ. **Defens** *защита*) - катионные пептиды, активные в отношении бактерий, грибов и многих оболочечных и безоболочечных вирусов.

Состоят из **18-45** аминокислот, в том числе 6-8 цистеиновых эволюционно консервативных остатков.

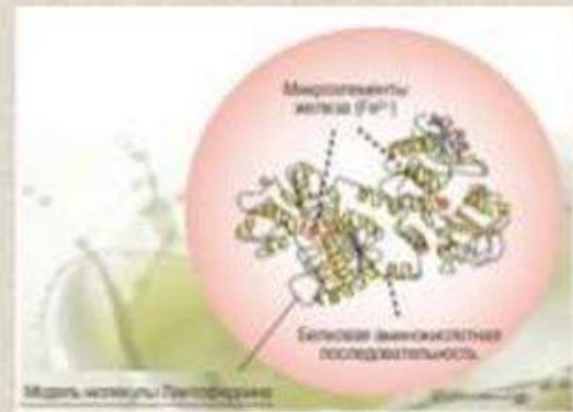
Дефензины, синтезируемые нейтрофилами, и другими лейкоцитами, эпителиальными клетками, присоединяются к клеточной мембране микроорганизма и углубляются в неё, формируя порообразные разрывы («дырки»), после чего гибель клеток –мишеней происходит по законам осмоса.

Дефензины способны уничтожать самые разнообразные микробы, включая *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. Coli*, а также обладающий оболочкой вирус простого герпеса.



Мономер(а) и димер(б) дефензина человека

Лактоферрин – железосвязывающий и антибактериальный белок



- Лактоферрин - гликопротеин, связывает ионы железа, необходимые для развития бактерий, и осуществляет тем самым антибактериальное действие.
- Способен напрямую взаимодействовать с липополисахаридами мембраны *Escherichia coli* и вызывать их гибель.
- Лактоферрин играет большую роль в поддержании иммунитета полости рта новорожденных.

Нормальные антитела

- Антитела, появление которых не связано с иммунизацией или инфекцией называют нормальными.
- То есть, сыворотка крови может содержать иммуноглобулины даже по отношению к антигенам, о которых заведомо известно, что они никогда не поступали в данный организм.
- Происхождение:
 - ❖ нормальные антитела появляются в результате так называемой неприметной иммунизации возбудителями или антигенами, поступающими с пищей,
 - ❖ результат неспецифической активации антиген-реактивных клеток цитокинами или другими стимуляторами, формируемыми в ходе иммунного ответа на другие антигены.
 - ❖ результат генетически обусловленного механизма (клонально-селекционная теория Бернета)
 - ❖ Результат стимуляции иммунной системой микроорганизмами из состава нормальной микрофлоры
- обычно определяются в низких титрах, однако их иммунологическая роль довольно выражена, особенно по отношению к инфекционным агентам.
- Нормальные антитела способствуют индукции первичного иммунного ответа, участвуя в представлении антигена антигенреактивным клеткам, и усиливают фагоцитоз, направляя действие фагоцитов на микробные и другие клетки, к которым присоединились антитела (опсонизация).

Гуморальные факторы врожденного иммунитета: цитокины

Цитокины — составная часть молекулярных механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Цитокины врожденного иммунитета запускают ПРОЦЕСС ВОСПАЛЕНИЯ:

- Активируют экспрессию адгезионных молекул на эндотелии .
- Активируют клетки-эффекторы воспаления.
- Регулируют местные и системные проявления воспалительных реакций.
- Цитокины дендритных клеток , синтезируемые в лимфатических узлах, определяют тип адаптивного иммунного ответа.

Цитокины

Сигнальные (биорегуляторные) молекулы, управляющие практически всеми процессами в организме – эмбриогенезом, гемопоэзом, процессами созревания и дифференцировки клеток, активации и гибели клеток, инициацией и поддержанием разных типов иммунного ответа, развитием воспаления, процессами репарации, ремоделирования тканей, координацией работы иммуно – нейро - эндокринной систем на уровне организма в целом.

Цитокины

Растворимые гликопротеины (более 1300 молекул, 5-50 кDa) неиммуноглобулиновой природы, освобождаемые клетками организма – хозяина, обладающие неферментативным действием в низких концентрациях (от пикомолярных до наномолярных), действующие через специфические рецепторы на клетках-мишенях, регулирующие различные функции клеток организма.

В настоящее время известно около 200 цитокинов.

Цитокины и жизненный цикл клеток

Цитокины – биорегуляторные молекулы, контролирующие разные этапы жизненного цикла клеток:

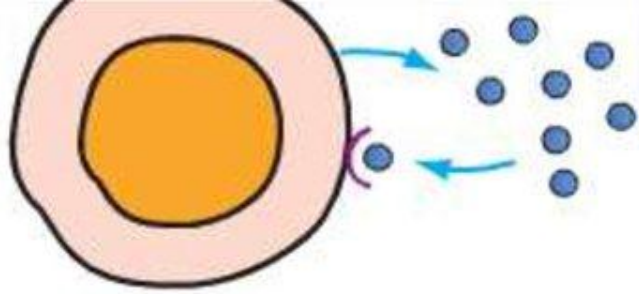
- процессы дифференцировки.
- процессы пролиферации.
- процессы функциональной активации.
- процессы гибели клеток.

Цитокины и иммунный ответ

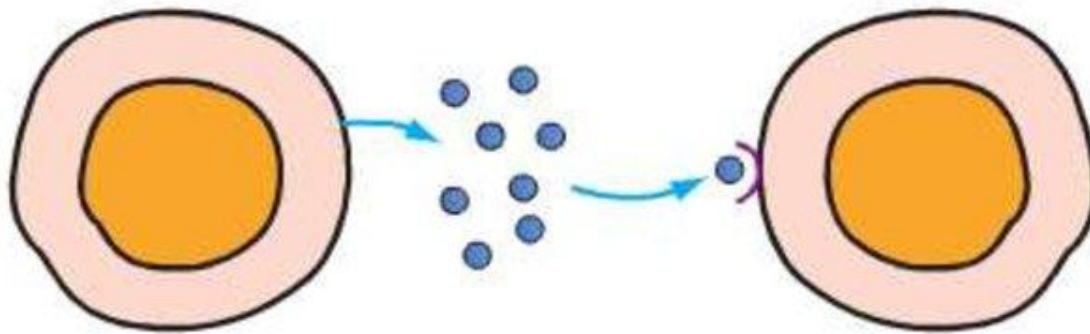
Цитокины играют важную роль в осуществлении реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Цитокины обеспечивают взаимосвязь врожденного и адаптивного иммунных ответов.

Типы цитокиновой регуляции клеток - мишеней



Аутокринный механизм регуляции



Паракринный механизм регуляции

Клетка-мишень



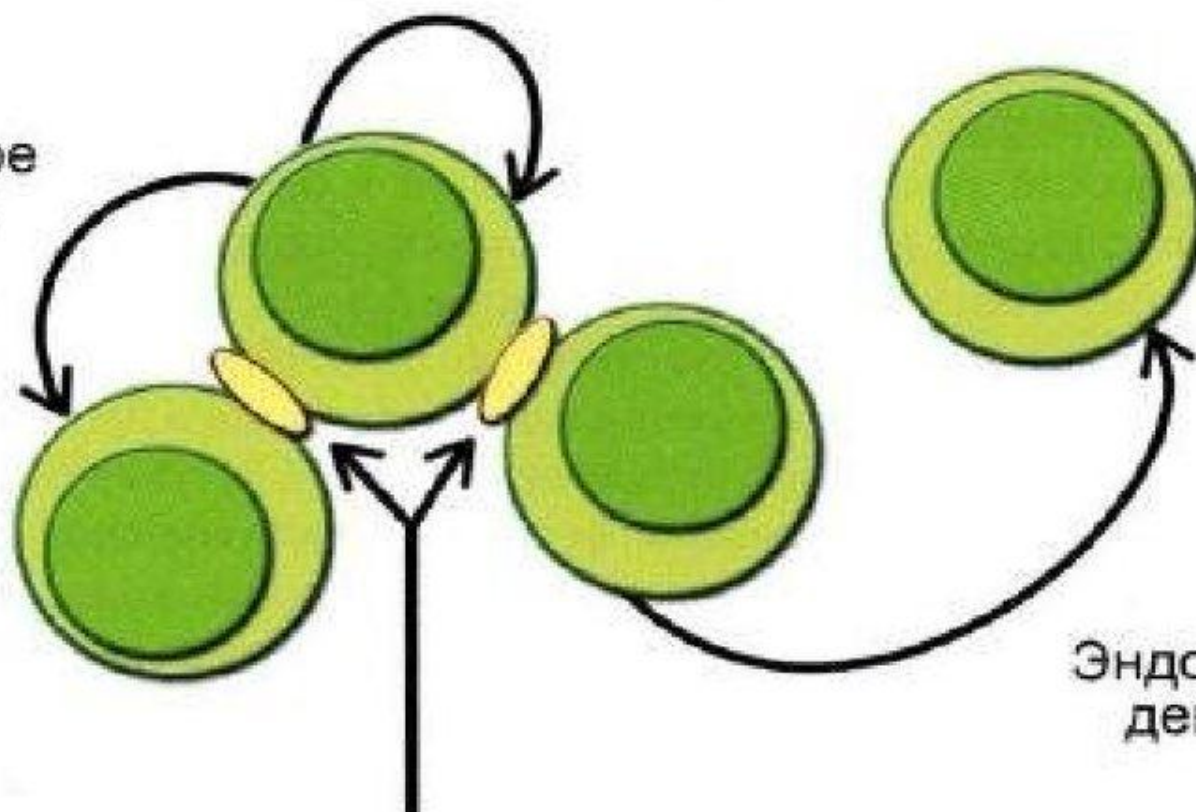
Циркуляция в кровотоке

Эндокринный механизм регуляции

Клетка-мишень

Паракринное
действие

Аутокринное
действие



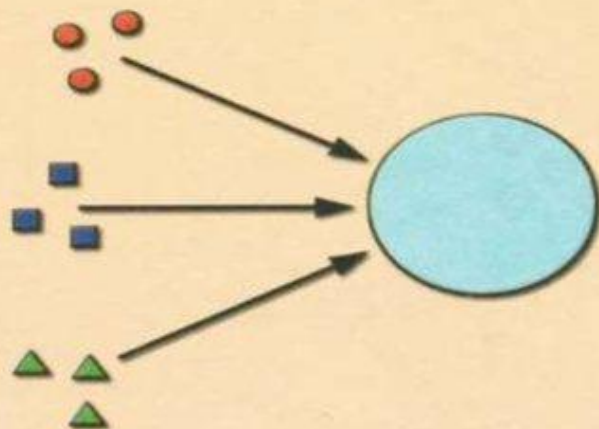
Эндокринное
действие

Межклеточный синапс:
локальное действие

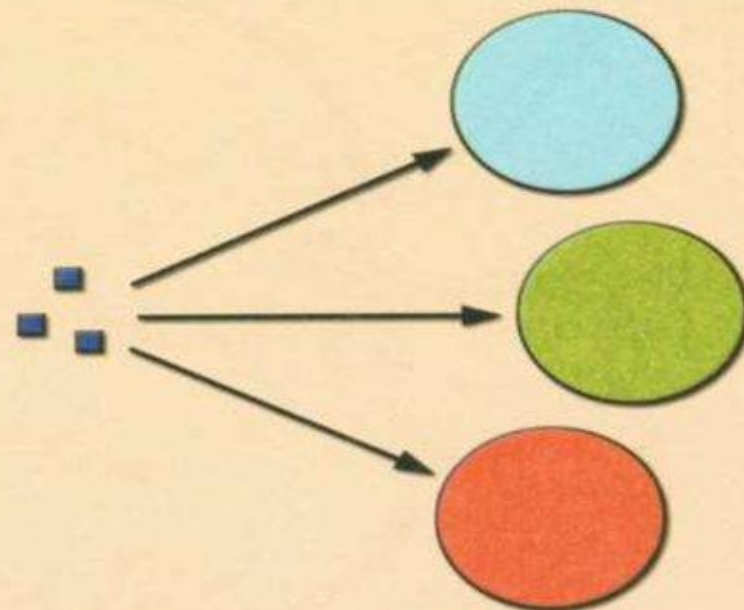
Рис. 13.1. Локальное действие цитокинов (аутокринное и паракринное) и эндокринный эффект

Особенности взаимодействия цитокинов

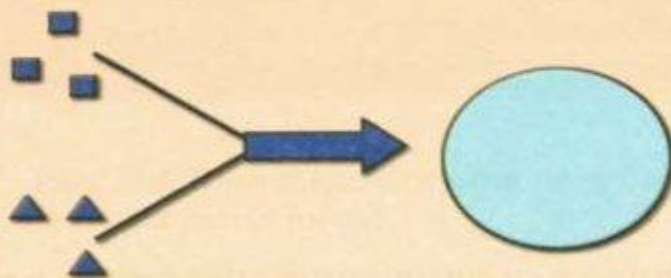
1. Избыточность



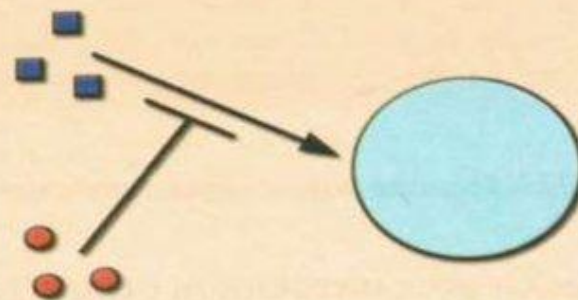
2. Плейотропность



3. Синергизм



4. Антагонизм



Классификация цитокинов

- **Интерлейкины (ИЛ-1-ИЛ-34)** – секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и связь ее с другими системами организма.
- **Интерфероны (ИФН 1 типа – ИФН- α , ИФН- β и 2 типа ИФН- γ)** – противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием.
- **Факторы некроза опухолей** – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действием (ФНО- α и лимфотоксины).
- **Факторы роста (ФРФ, ФРЭ, ТФР- β)** – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток.
- **Колониестимулирующие факторы (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ)** – стимуляторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток.
- **Хемокины (RANTES, MCP-1, MIP-1a)** – регуляторы хемотаксиса различных типов клеток.

Классификация цитокинов по влиянию на воспаление

провоспалительные

**ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8,
ФНО α , ИФН γ**

противовоспалительные

**ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13
Трансформирующий
фактор роста (ТФР)**

Классификация цитокинов по уровню влияния на клетки

**системного действия
ИЛ-1, ИЛ-6
ФНО α ,**

**локального действия
все остальные цитокины**

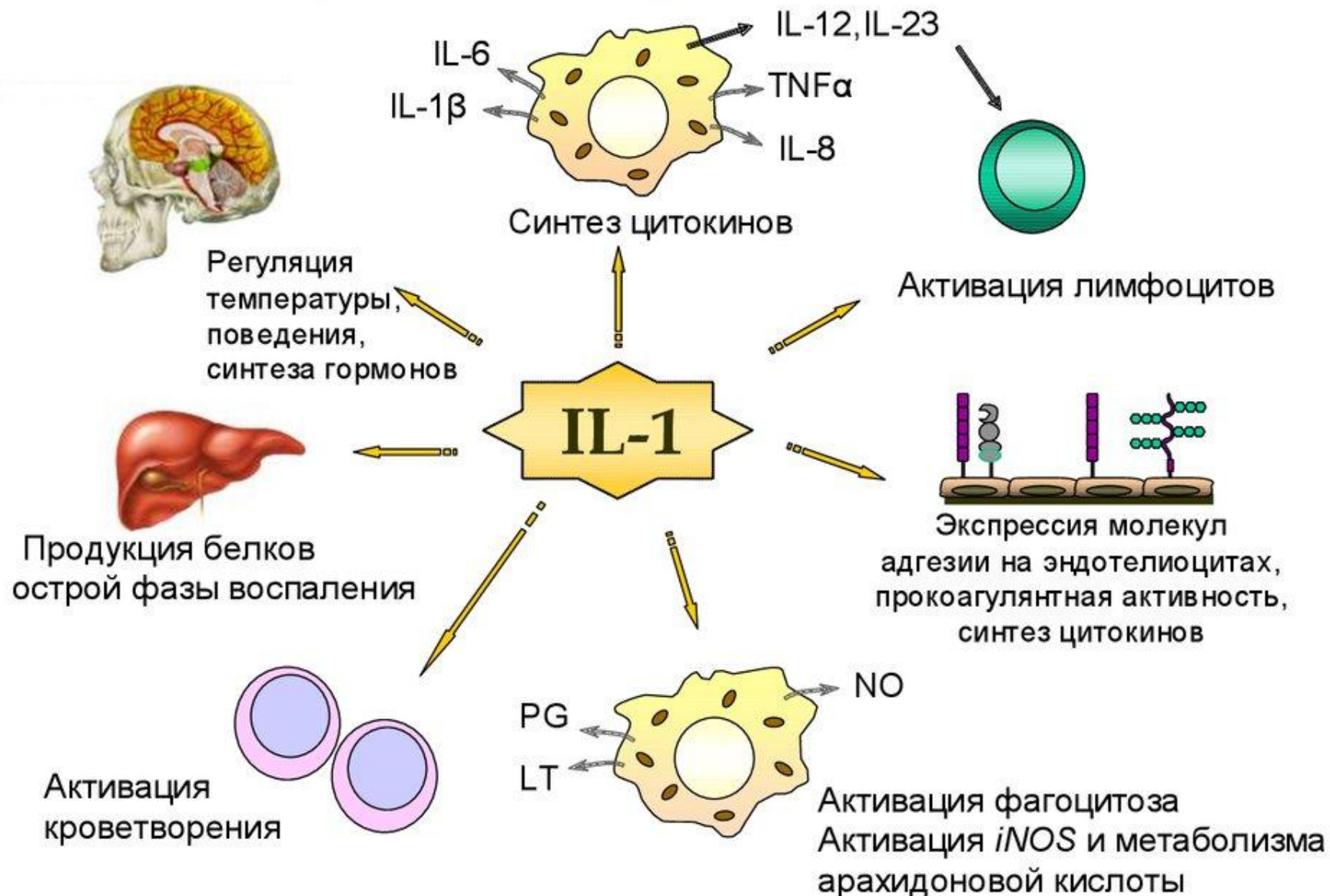
Биологический смысл действия цитокинов при системном воспалении

➤ На уровне целостного организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами регуляции гомеостаза и служат для их вовлечения в организацию единой защитной реакции.

➤ Цитокины обеспечивают «сигнал тревоги», означающий, что настало время включить все резервы, переключить энергетические потоки и перестроить работу всех систем для выполнения одной, но важнейшей для выживания задачи – борьбы с внедрившимся патогеном.

Примером множественности эффектов провоспалительных цитокинов в запуске системного воспаления может служить интерлейкин 1 бета

РЕГУЛЯЦИЯ НА УРОВНЕ ЦЕЛОСТНОГО ОРГАНИЗМА



Цитокины при воспалении: закон перехода количества в качество

- Физиологические уровни цитокинов – защитные реакции на местном и системном уровне
- Превышение физиологического уровня – развитие патологии

ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

- The term “cytokine storm” calls up vivid images of an immune system gone awry and an inflammatory response flaring out of control
- Термин «цитокиновый шторм» вызывает яркий образ иммунной системы, которая пошла наперекосяк и воспалительная реакция сожгла контроль

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ

ОСУЩЕСТВЛЯЮТ КОНТРОЛЬ ЗА ЭФФЕКТАМИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ

Способны:

- подавлять транскрипцию генов провоспалительных ЦК в клетках-продуцентах
- индуцировать синтез рецепторных антагонистов интерлейкинов (РАИЛ)
- усиливать образование растворимых рецепторов
- посредством down-регуляции (обратной регуляции) снижать плотность провоспалительных рецепторов на клетках.

Например:

ИЛ-4 и ИЛ-10 подавляют продукцию ПГЕ 2, супер- и нитроксидных радикалов, респираторный взрыв, **блокируют** образование ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α в **Мон/Мф**; в лимфоцитах ингибирует синтез ИЛ-2, ИНФ γ .

ИЛ-10 угнетает функцию АПК, усиливает шейддинг рецепторов ФНО, активирует продукцию РАИЛ, снижает экспрессию на Т-л TCR и ИЛ-2R, реакцию ГЗТ.

ИЛ-4
ИЛ-10
ИЛ-13
ТФР β

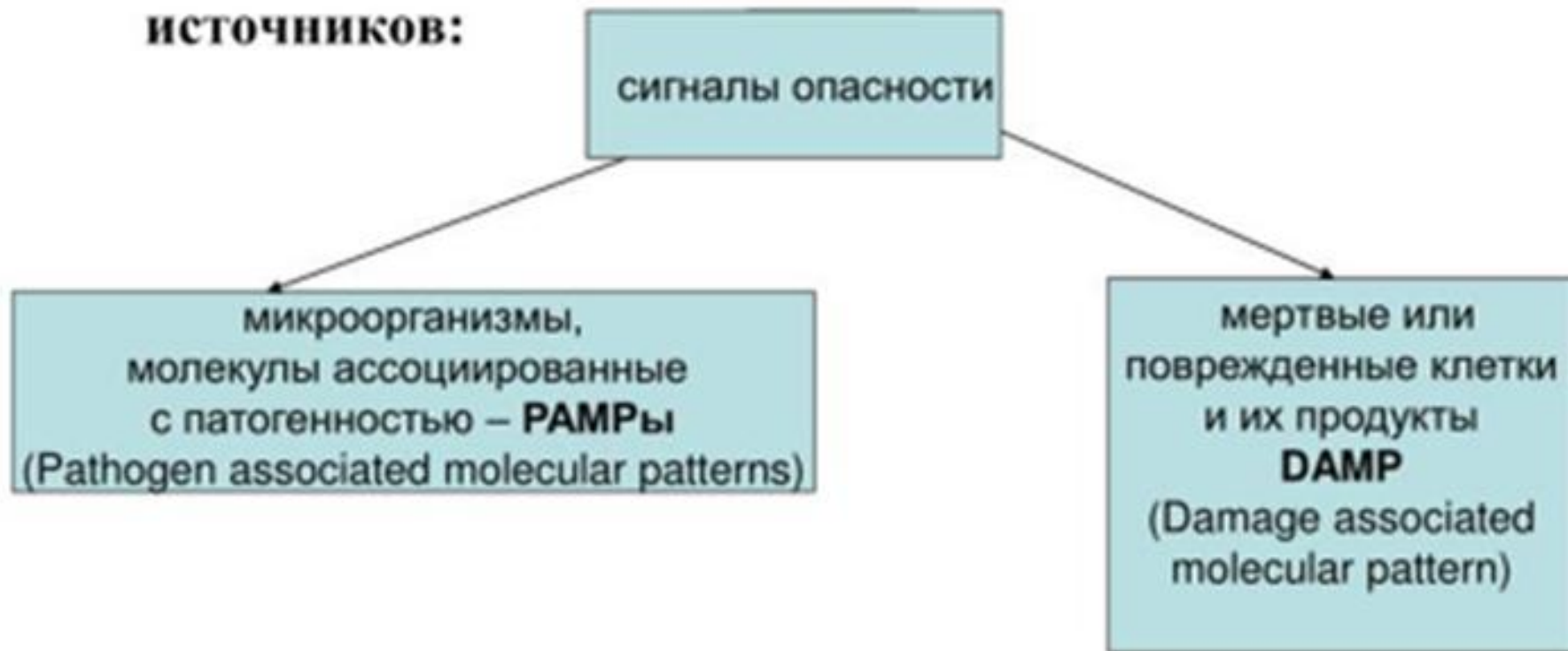
Баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами

- ❑ Важный момент в регуляции **воспалительной** реакции, и от него зависит характер течения болезни и ее исход
- ❑ Цитокиновый **дисбаланс** является основой для развития **острых и хронических воспалительных заболеваний**.
- ❑ Баланс цитокинов в воспалительный период определяет форму иммунного ответа, будет ли это преимущественно **клеточный или гуморальный иммунный ответ**
- ❑ **Агрессивный воспалительный ответ при некоторых инфекционных заболеваниях представляет большую проблему, чем сама инфекция**



Воспаление развивается, когда организм получает сигнал об опасности.

- Сигналы опасности исходят от внешних и внутренних источников:



Воспаление

Это сложная защитная реакция организма на повреждение, вызванное действием патогенного раздражителя разной природы (биологической, механической, физической, химической).

TLR + PAMP → активация нуклеарного фактора транскрипции NF-κB → выброс цитокинов

- 1. Расширение сосудов (артериальная гиперемия)**
- 2. Повышение проницаемости сосудов**
- 3. Замедление кровотока, венозная гиперемия, стаз**
- 4. Транссудация жидкости, отек**
- 5. Эмиграция лейкоцитов, инфильтрация тканей**



Любое воспаление включает 3 основных компонента:

- альтерацию - повреждение клеток и тканей;
- расстройство микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией;
- пролиферацию - размножение клеток и восстановление целостности ткани.

Воспаление

- **Воспаление** (*inflammatio*, от лат. *in-flammare* - воспламенять) - сформировавшаяся в процессе эволюции реакция организма на местное повреждение, характеризующаяся явлениями альтерации, расстройств микроциркуляции (с экссудацией и эмиграцией) и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление (или замещение) поврежденных им тканей

Признаки воспаления

Системные

- Лейкоцитоз
- Лихорадка
- Изменение белкового профиля крови
- Изменение ферментного состава крови
- Изменение гормонального состава крови
- Увеличение СОЭ

Местные

- Покраснение - rubor
- Повышение t° - calor
- Отек - tumor
- Боль - dolor
- Нарушение функции - functio laesa

Местные (“кардинальные”) признаки воспаления



CALOR RUBOR TUMOR DOLOR FUNCTIO LAESA

Первые четыре признака описал древнеримский энциклопедист
Корнелий Цельс (30 год до н.э. - 38 год н.э.).

Пятый признак добавил во II веке н.э. врач римских гладиаторов
Клавдий Гален.

ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ ИММУНИТЕТЕ

● Воспаление — это универсальная защитная реакция на любое повреждение тканей. Воспаление протекает в несколько этапов.

Повреждение тканей приводит к выделению веществ, «привлекающих» фагоциты.



Фагоциты уничтожают поврежденные и чужеродные клетки, выделяя при этом вещества разнообразного действия.

Раздражение нервных окончаний → БОЛЬ

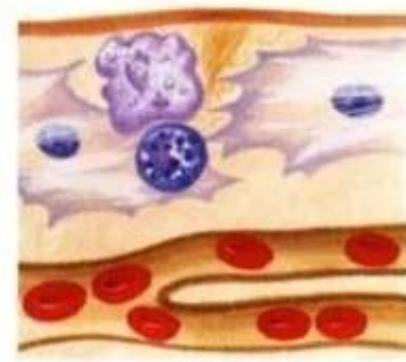
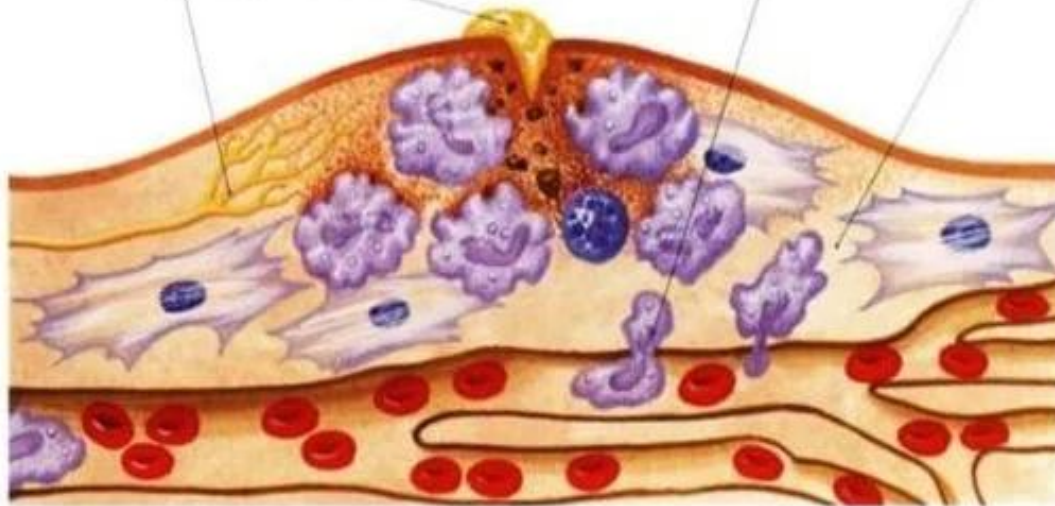
Расширение кровеносных сосудов → ПОКРАСНЕНИЕ, ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ

Повышение проницаемости мелких сосудов → ОТЕК

Гной — продукт разрушения фагоцитов и участков тканей

Выход фагоцитов из сосудов

Заканчивается воспаление восстановлением поврежденных тканей.



Воспаление
(HSP, β -дефензины,
фибронектин,
продукты перекисного
окисления липидов и др.)

Удаление апоптотических
и некротических клеток

Функции
врождённого иммунитета

Распознавание
PAMP микробов

Элиминация бактерий
из организма

TLR

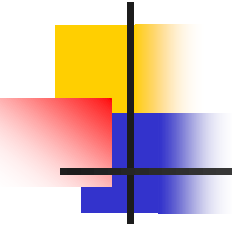
NLR

RLR

Клеточные
факторы

Гуморальные
факторы

Заключение



- **Инфекция, или инфекционный процесс** - совокупность всех патологических процессов, происходящих в восприимчивом организме в результате внедрения патогенных микроорганизмов.
- Для возникновения инфекционного процесса необходимо наличие **патогенного микроорганизма, проникновение его в чувствительный макроорганизм и определенные условия внешней среды.**
- **Иммунитет** - способ защиты организма от генетически чужеродных веществ – антигенов экзогенного и эндогенного происхождения, направленный на поддержание и сохранение гомеостаза, структурной и функциональной целостности организма, антигенной индивидуальности каждого организма и вида в целом.
- Различают **врожденный** (видовой, наследственный, генетический, конституциональный, неспецифический) и **приобретенный** (специфический) иммунитет.
- Главные **составляющие врожденного иммунитета** – **распознавание** чужеродных агентов **с помощью рецепторов**, специализированных на узнавании «образов» патогенности и **элиминация** опознанных чужеродных агентов из организма путем **фагоцитоза и расщепления.**



Спасибо
за внимание!