

ЛЕКЦИЯ III

Учение об инфекции.
Патогенез инфекций, вызываемых
различными микроорганизмами,
методы их диагностики
Виды и формы иммунитета.
Врожденный и
приобретенный иммунитет

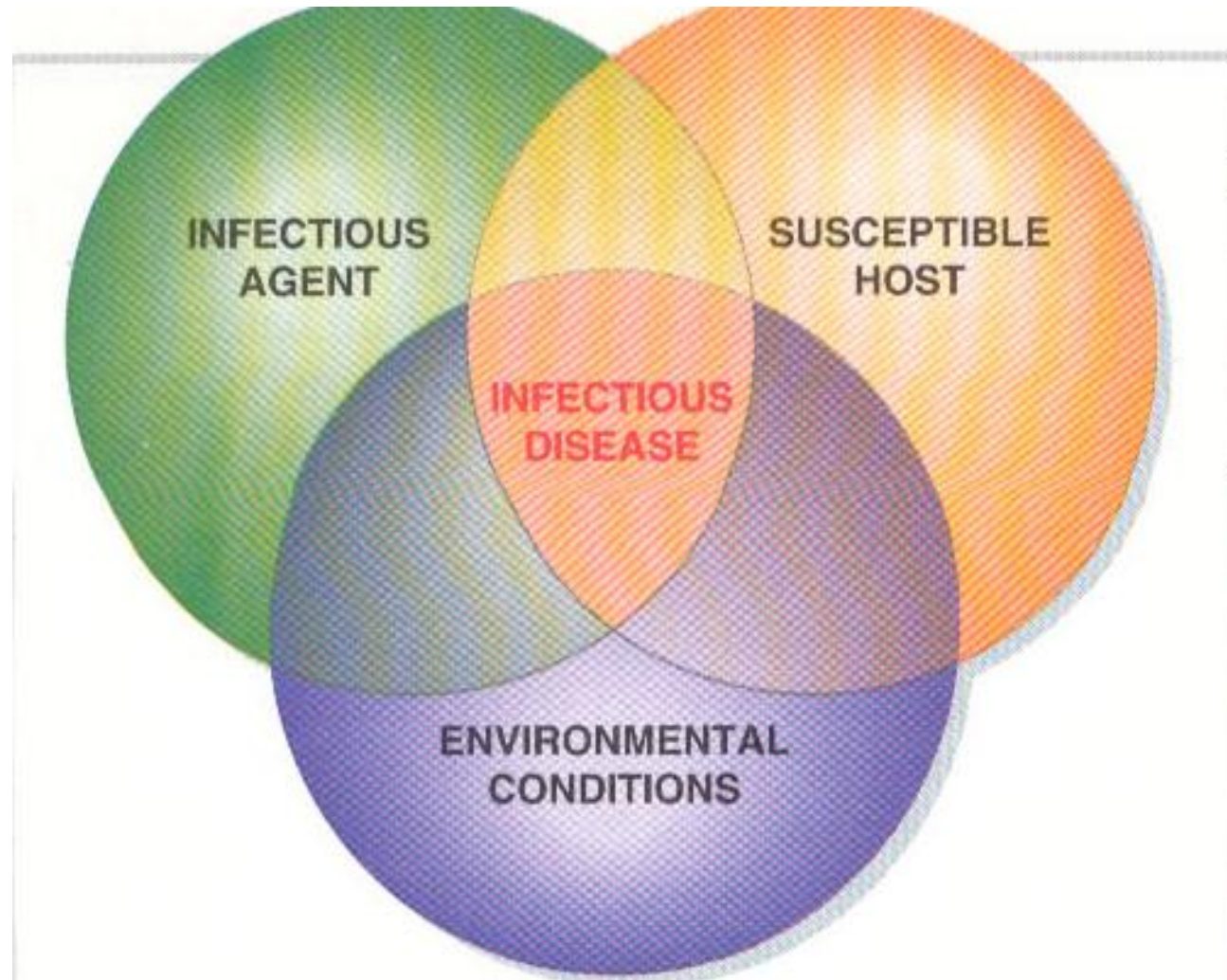
Понятие об инфекции

- ▶ **Инфекция, или инфекционный процесс** - совокупность всех патологических процессов, происходящих в восприимчивом организме в результате внедрения патогенных микроорганизмов.
- ▶ Сходный процесс, вызываемый простейшими, гельминтами и насекомыми, называется **ИНВАЗИЯ**.

Условия возникновения инфекционного процесса

- ▶ **Патогенный микроорганизм;**
- ▶ **Проникновение его в чувствительный макроорганизм;**
- ▶ **Определенные условия внешней среды.**

Условия возникновения инфекционного процесса (болезни)



Уровни инфекционного процесса

- ▶ Тканево-органный
- ▶ Клеточный
- ▶ Субклеточный, или молекулярный

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.

По степени паразитизма

- ▶ **Облигатные** (*хламидии, риккетсии, вирусы*)
- ▶ **Факультативные** (*многие кишечные бактерии*)
- ▶ **Случайные** (*грибы - возбудители подкожных микозов, атипичные микобактерии*)

По степени патогенности (болезнетворности)

- ▶ **Патогенные** (от греч. *pathos*-страдание и *genos*-рождение) – возбудители инфекционных заболеваний человека, животных, растений
- ▶ **Сапрофиты** (от греч. *sapros* – гнилой и *phyton* – растение) – возбудитель сибирской язвы, ботулизма и столбняка
- ▶ **Условно-патогенные** (потенциально-патогенные) – представители нормофлоры или свободноживущие микробы

Паразитизм патогенных микробов

Патогенные микробы по способности к паразитированию делятся на:

- ▶ **облигатные внутриклеточные паразиты** (вирусы, риккетсии, хламидии, возбудители лепры, малярии, токсоплазма),
- ▶ **факультативные внутриклеточные паразиты** (возбудители туберкулеза, бруцеллеза, туляремии, менинго- и гонококковой инфекций и др.),
- ▶ **облигатные внеклеточные паразиты** (микоплазмы, лептоспиры и многие др.).

Свойства микробов-возбудителей инфекционного процесса

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

Мера вирулентности - летальная доза

- ▶ **Летальная доза** - это минимальное количество живых микробов или токсина, вызывающее в определенный срок гибель конкретного количества (%) животных, взятых в опыт, которое необходимо для возникновения инфекционного процесса.
- ▶ 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.

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.

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.
- ▶ Для патогенных микробов характерна **нозологическая** (от лат. nosos - болезнь и logos – учение) **специфичность и органотропность**, выраженность которых пропорциональна патогенности.

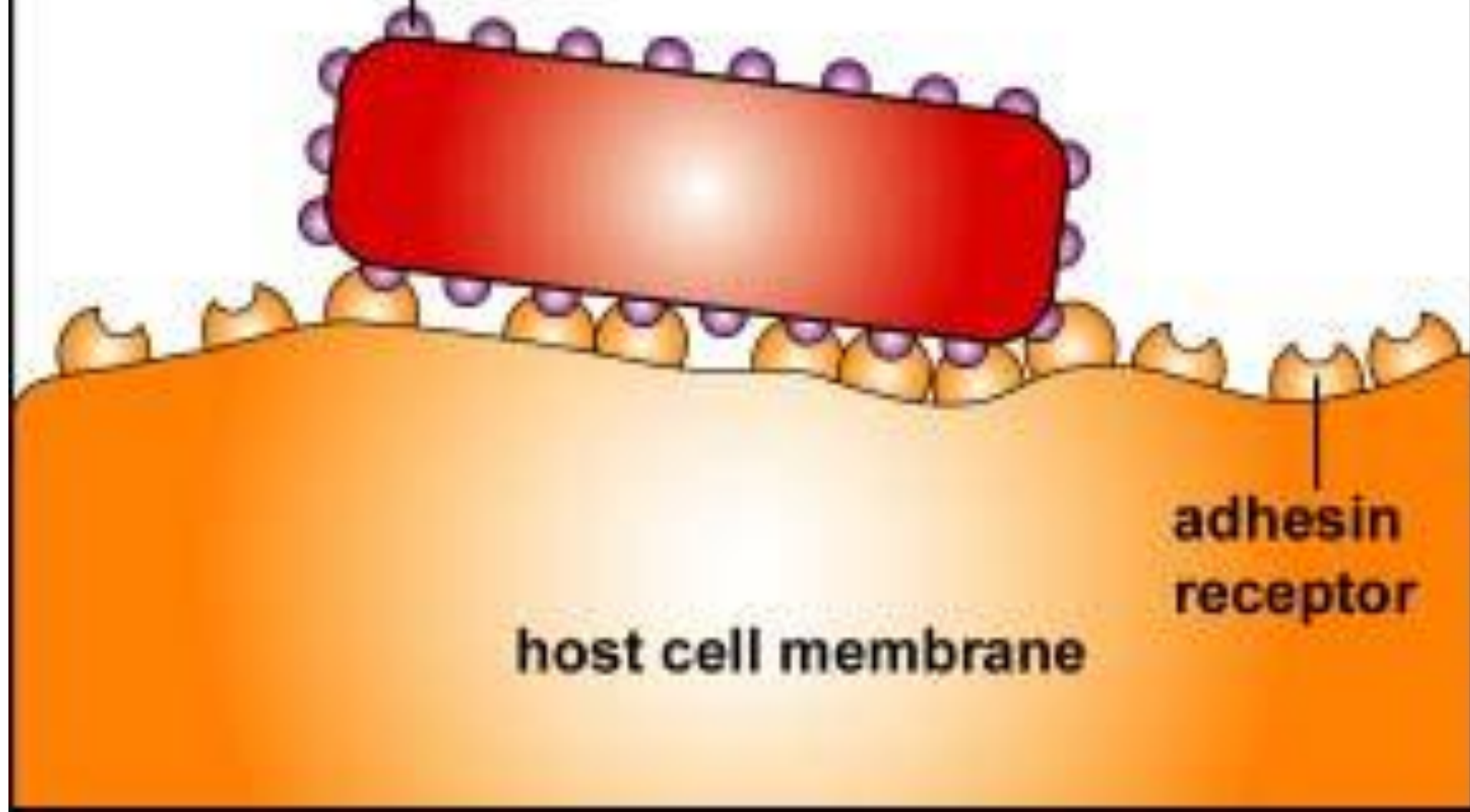
Факторы патогенности (вирулентности) микроорганизмов

- ▶ Факторы патогенности, определяющие **адгезию и колонизацию**
- ▶ Факторы патогенности, определяющие **инвазию и агрессию.**
- ▶ Факторы патогенности, определяющие **защиту от фагоцитоза.**
- ▶ **Токсины микробов** – как факторы патогенности.

Факторы патогенности, определяющие адгезию КОЛОНИЗАЦИЮ

- ▶ **Адгезия** – избирательная способность микробов прикрепляться к эпителиальным клеткам определенного вида хозяина и определенных систем и органов макроорганизма (органотропность). Колонизация - горизонтальное заселение микробов у входных ворот инфекции.
- ▶ Адгезия специфична, что обусловлено наличием комплементарных структур у микробов (**адгезины**, или **лиганды**) и у клеток хозяина (**рецепторы**).
- ▶ В процессе колонизации важную роль играют **адгезины**, а также продуцируемые бактериями токсины, IgA-протеазы, антилимфоцитарный фактор, бактериоцины, антиоксиданты, сидерофоры и др.
- ▶ 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.
- ▶ Колонизация зависит как от дозы микроба, так и от количества рецепторов на поверхности эпителиальных клеток.

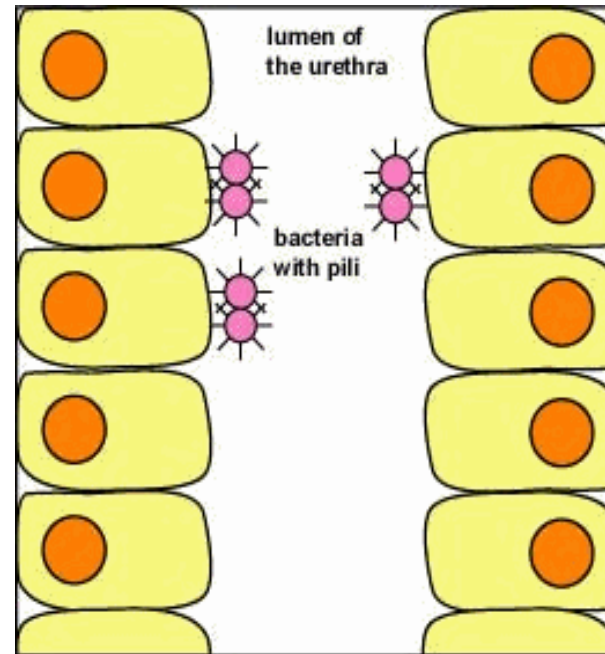
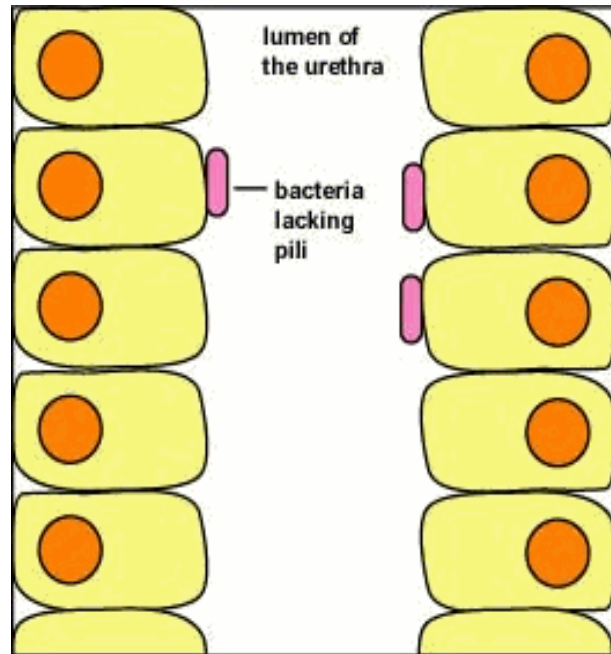
adhesins in the
bacterial cell wall



adhesin
receptor

host cell membrane

Роль пилей адгезии в патогенности



Факторы патогенности, определяющие инвазию и агрессию.

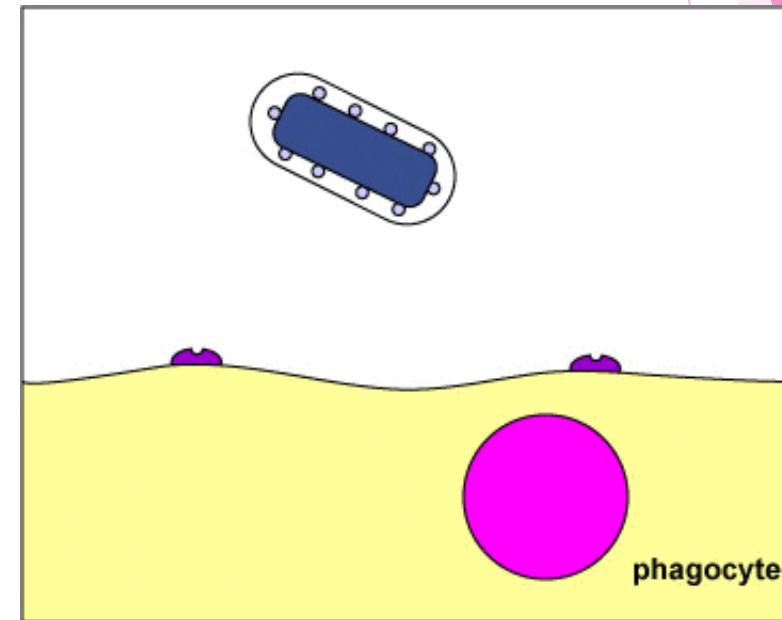
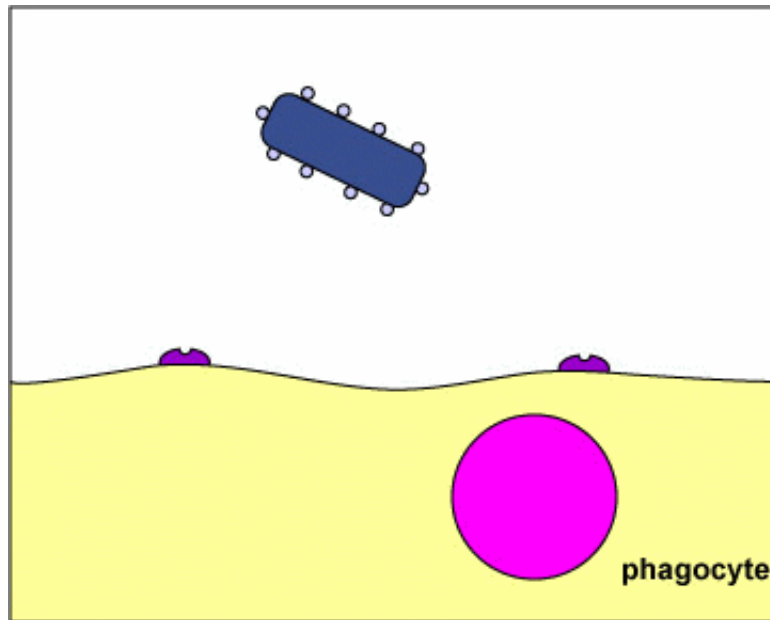
Инвазия и агрессия, т.е. способность микробов проникать в организм, распространяться в нем и противостоять его защитным факторам, обусловлены:

- ▶ действием продуцируемых микробами ферментов: нейраминидаза, гиалуронидаза, фибринолизин, плазмокоагулаза, ДНК-аза, коллагеназа, уреазы, протеазы, гемолизины, лейкоцидины;
- ▶ жгутиками;
- ▶ гетерофильными антигенами.

Факторы защиты от фагоцитоза

- ▶ **Капсула, микрокапсула, слизистый чехол и входящие в их состав антигены (К-антиген, Vi-антиген, корд-фактор, антикомплементарная активность);**
- ▶ **Ослабление хемотаксиса (выделение веществ, подавляющих хемотаксис и разрушающих хемоаттрактанты);**
- ▶ **Факторы защиты от внутриклеточного киллинга (выделение веществ, препятствующих слиянию лизосомы с фагосомой, образование ферментов, инактивирующих перекисные радикалы, вызывающих лизис фаголизосомы).**

Капсула как защита от фагоцитоза



Токсины бактерий

- ▶ Токсины (от греч. toxikon - яд) - продукты метаболизма, оказывающие токсическое действие на клетки организма, или вызывающие развитие симптомов интоксикации.
- ▶ По физико-химической структуре и биологическим свойствам токсины бактерий делятся на:
 - белковые токсины (экзотоксины)
 - эндотоксины

Свойства экзотоксинов

- ▶ Белковая природа
- ▶ Обладают повышенной токсичностью
- ▶ Термолабильны
- ▶ Обладают тропностью
- ▶ Под действием формалина нейтрализуются и превращаются в анатоксины
- ▶ В основном синтезируются грамположительными микроорганизмами

Бактериальные экзотоксины

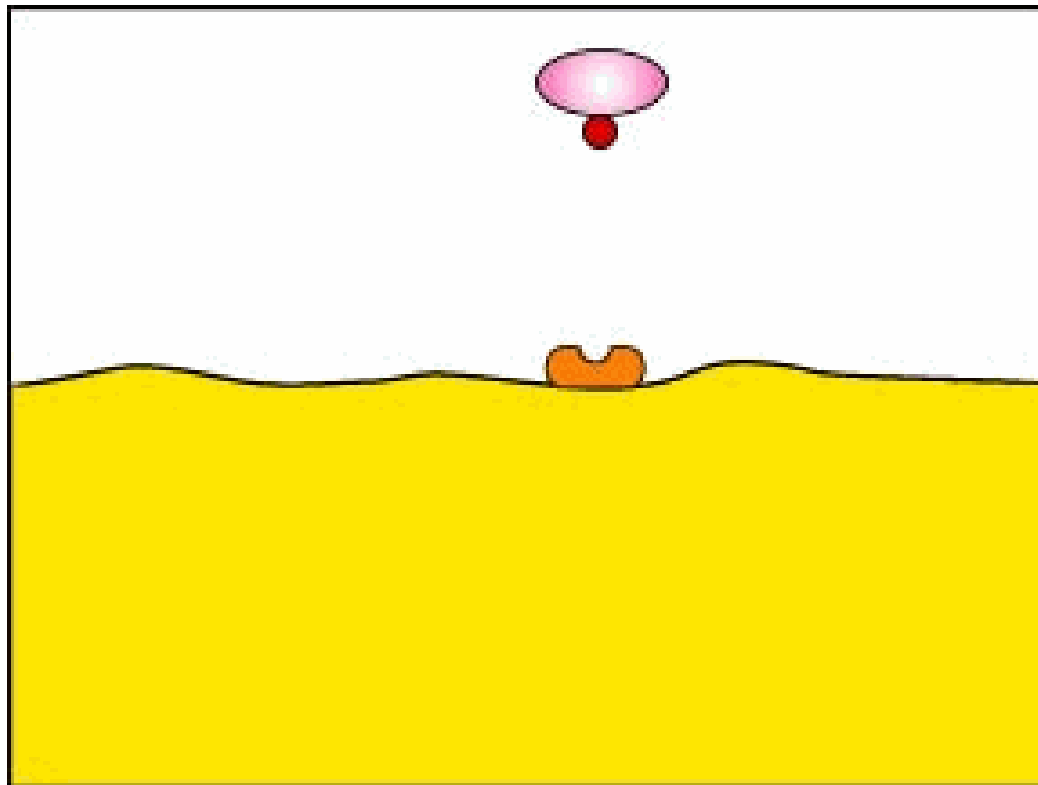
Белковые токсины — «экзотоксины» - термолабильные и термостабильные белки, которые по степени связи с бактериальной клеткой подразделяют на **3 класса**:

- Токсины класса **А** — секретируемые во внешнюю среду (дифтерийный гистотоксин)
- Токсины класса **В** — частично связанные с микробной клеткой и частично секретируемые в окружающую среду (тетаноспазмин и нейротоксин ботулизма)
- Токсины класса **С** — связанные с микробной клеткой и попадающие в окружающую среду лишь в результате гибели клетки (Шига-токсин)

Строение белковых токсинов

- ▶ **Простые токсины** – образуются в виде единой полипептидной цепи или протоксина, активируются в *B-A* структуру под действием протеаз
 - В-субъединица** – обеспечивает специфичность и органотропность, активирует субъединицу А и ее проникновение внутрь клетки
 - **А субъединица** – обладает ферментативной активностью, и активна только при наличии субъединицы В
- ▶ **Сложные токсины** – готовая бифункциональная структура, состоящая из одной или нескольких В-субъединиц, соединенных с субъединицей А.

Механизм проникновения экзотоксина (А-В) в клетку

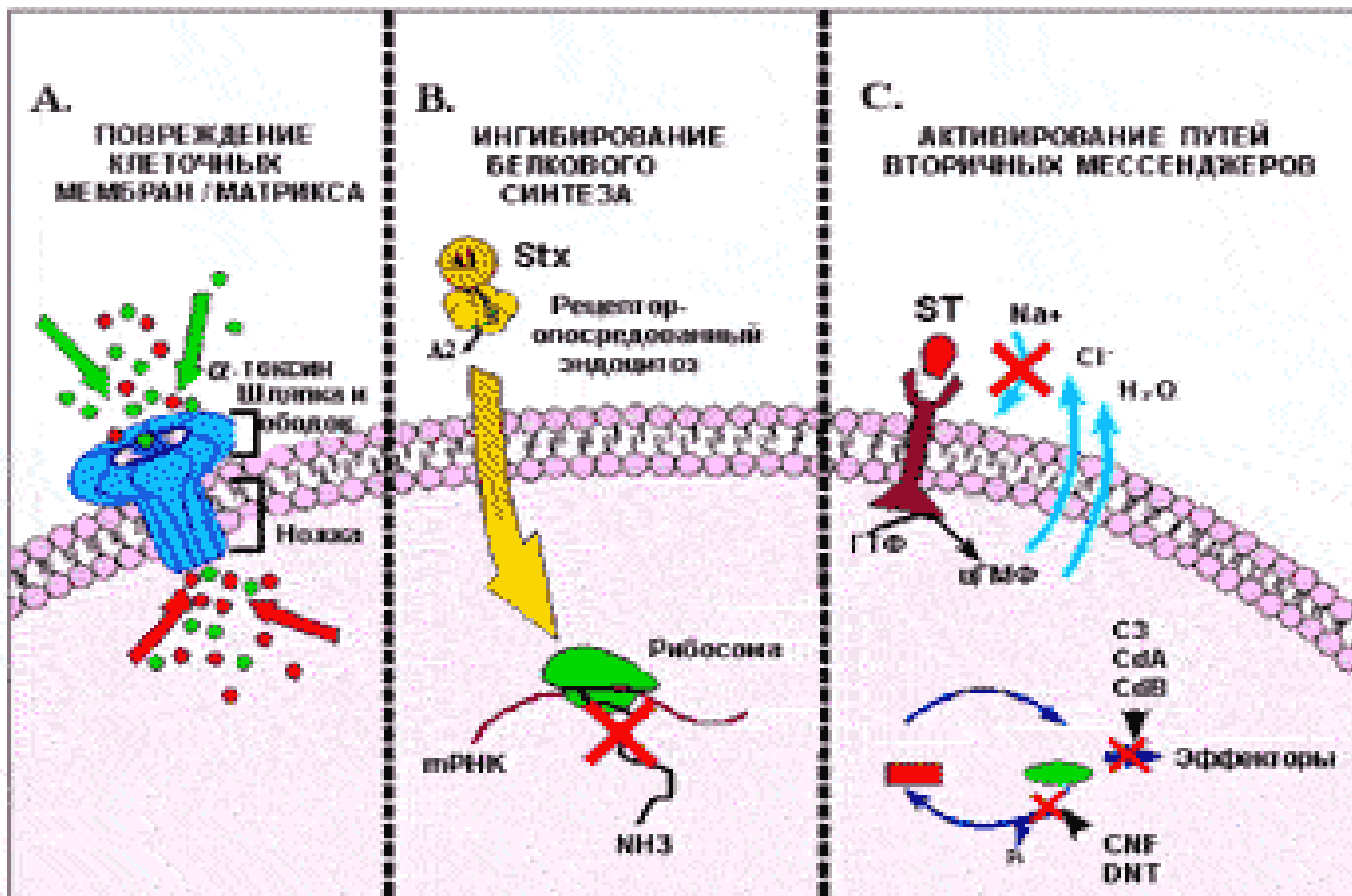


Механизм действия белковых токсинов

По механизму действия белковые токсины делятся на 5 групп:

- ▶ Повреждающие клеточную мембрану
- ▶ Ингибиторы синтеза белка
- ▶ Активирующие пути метаболизма, контролируемые вторичными посредниками (мессенджерами)
- ▶ Протеазы
- ▶ Суперантигены, активирующие иммунный ответ макроорганизма

Механизм действия белковых ТОКСИНОВ



Токсины, повреждающие клеточные мембраны

-Ферментативный гидролиз клеточной мембраны

альфа-токсин *C.perfringens*

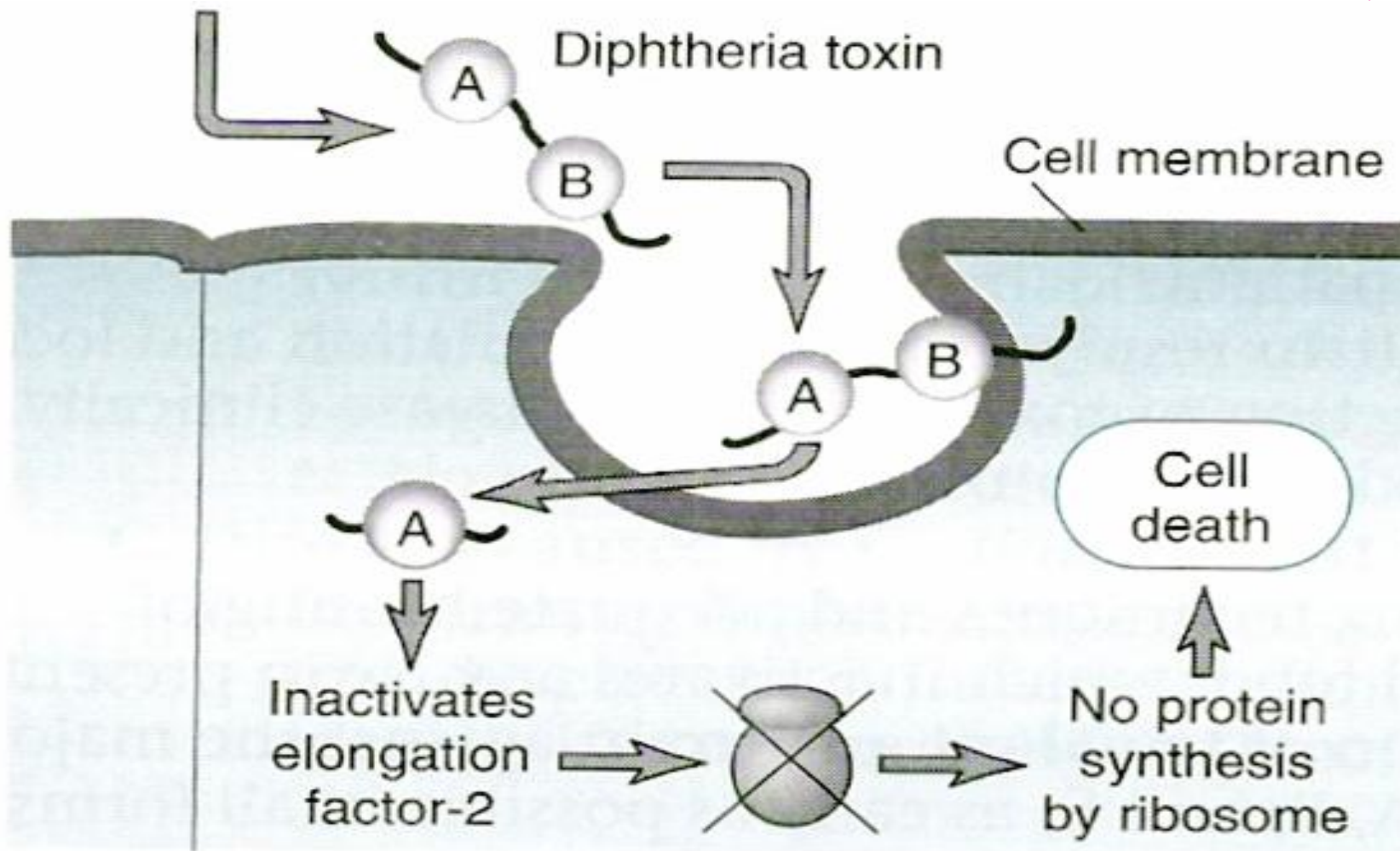
Порообразующие токсины:

- гемолизин *E.coli*,
- О-листериолизин листерий,
- О-стрептолизин стрептококков

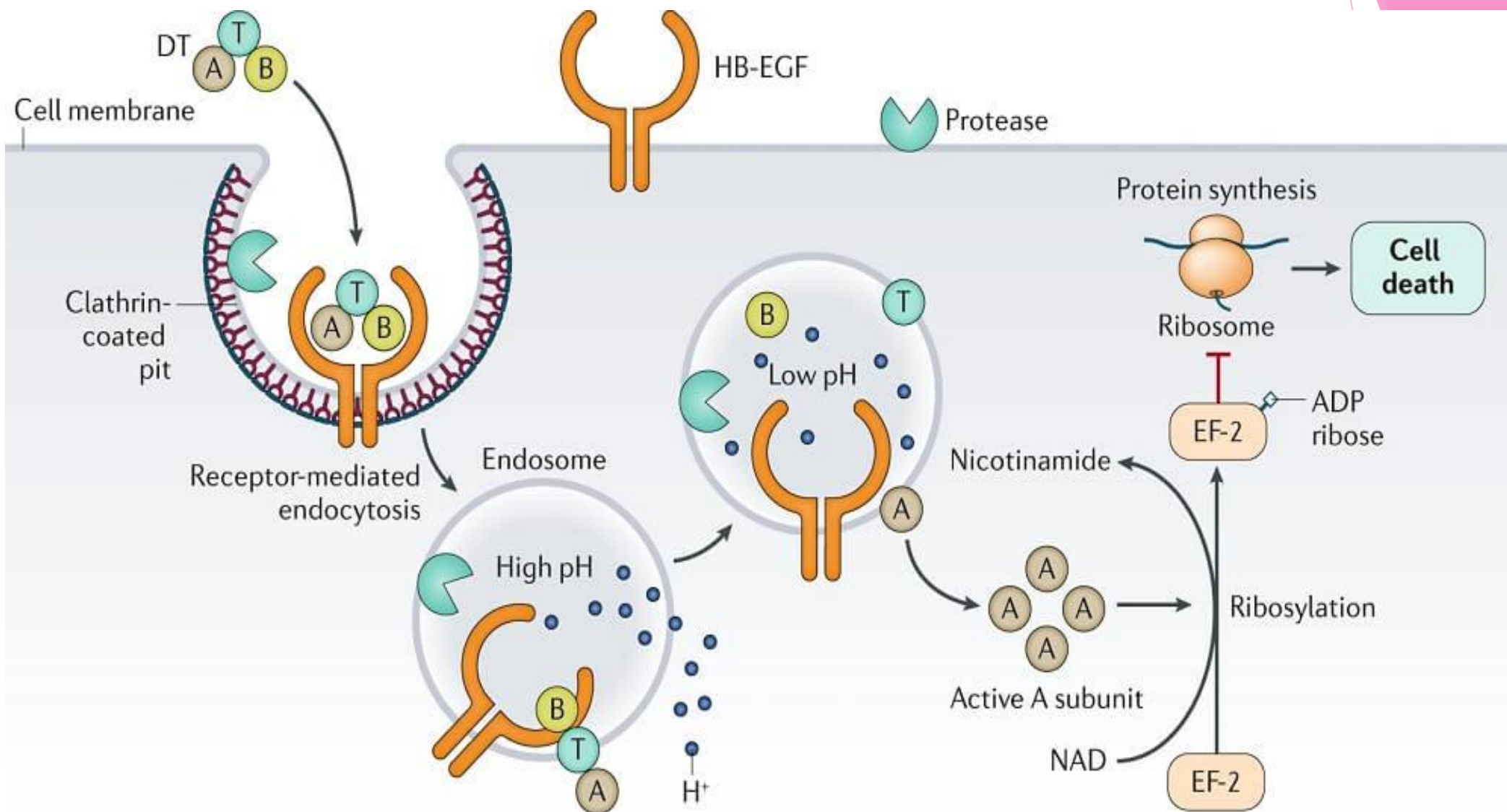
Ингибиторы синтеза белка

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

Механизм действия дифтерийного токсина



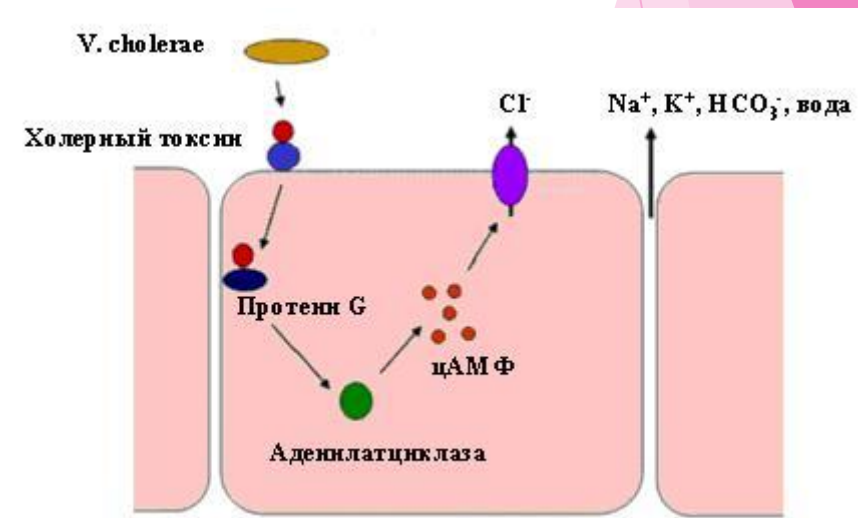
Механизм действия токсина *Corynebacterium diphtheriae*



Токсины, активирующие пути метаболизма вторичных мессенджеров

- ▶ Влияют на функцию отдельных белков эукариотической клетки, не вызывая ее гибели. С этой целью токсины активируют вторичных посредников, которые усиливают или искажают клеточные реакции

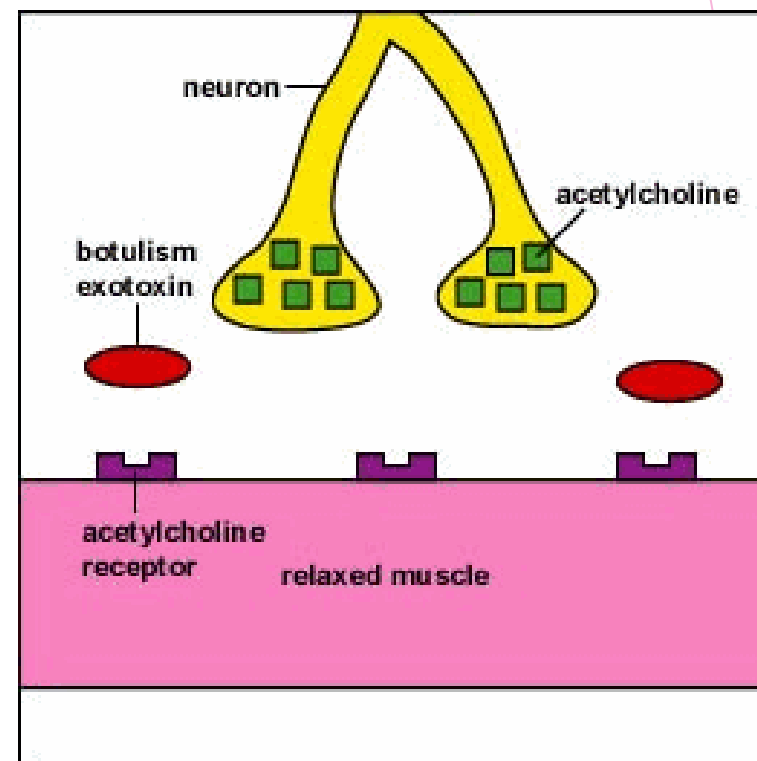
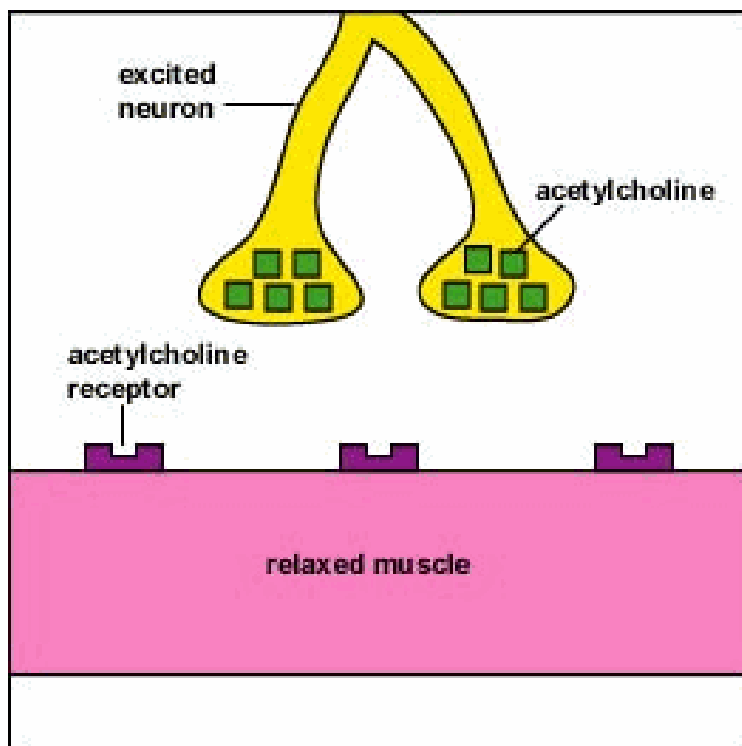
- холероген *V. cholerae*
- ST –токсин *E.coli*



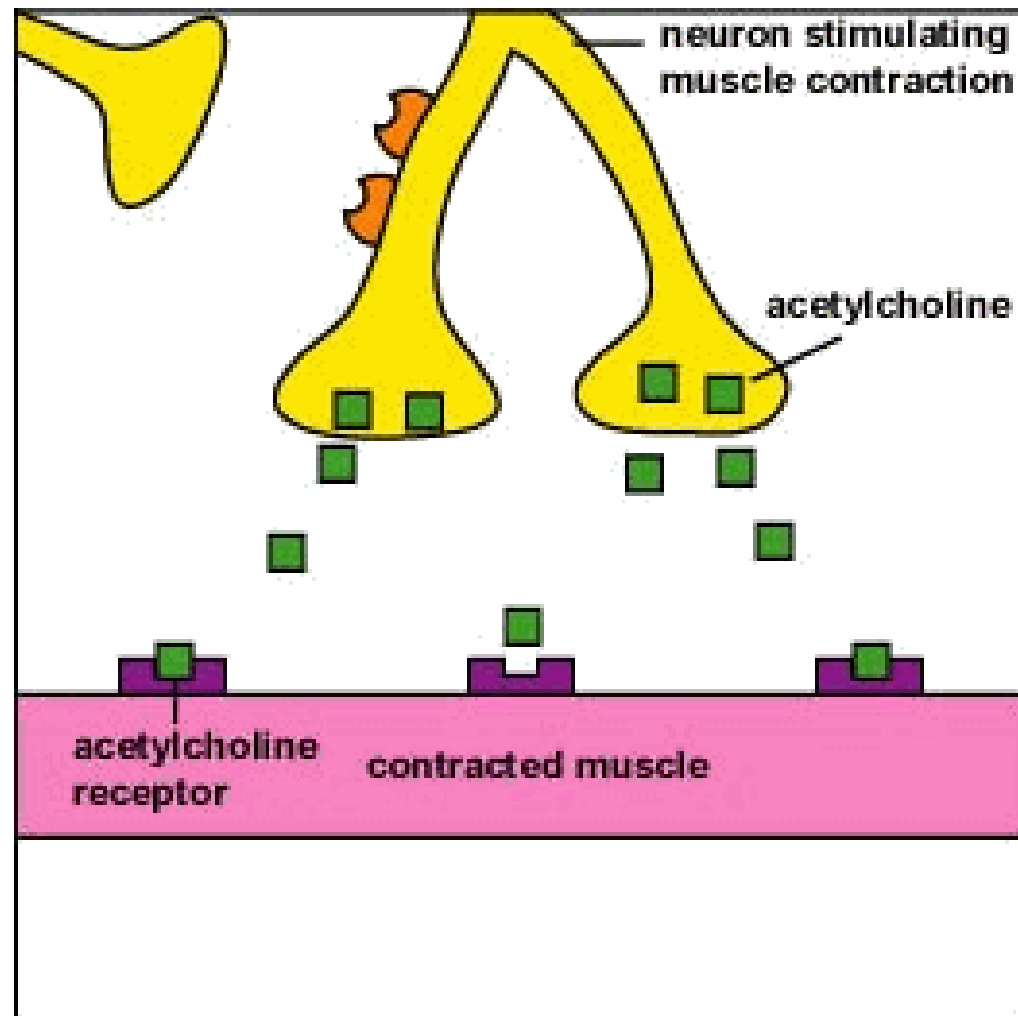
Токсины - протеазы

- ▶ 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***

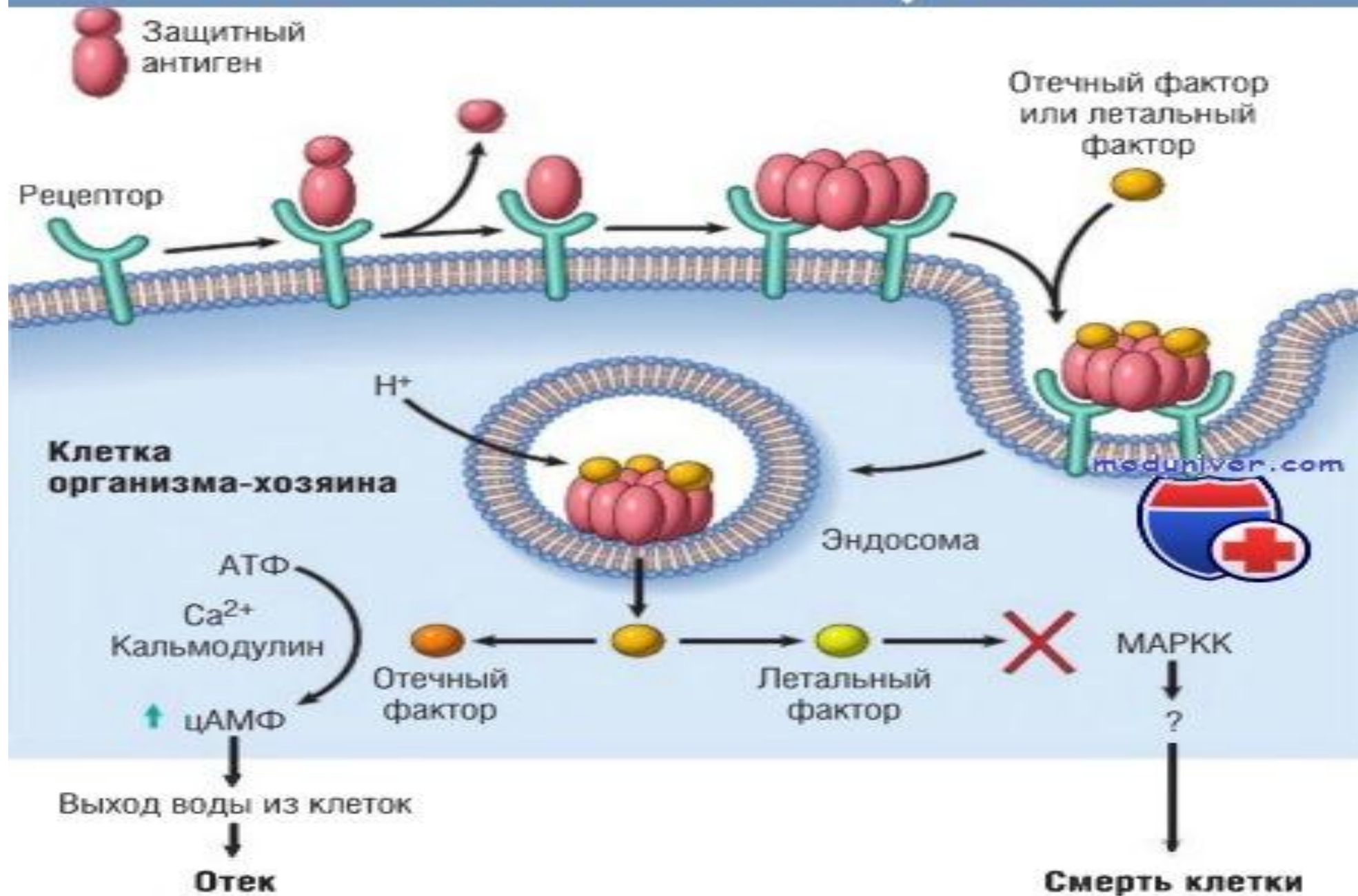
Механизм действия ботулинического нейротоксина



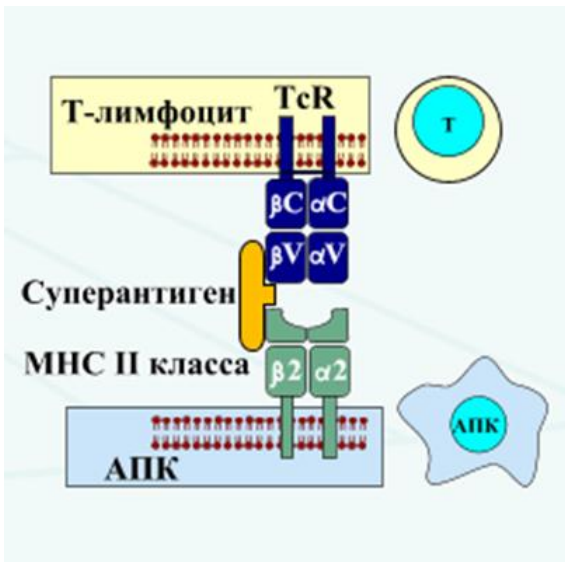
Механизм действия тетаноспазмина



Действие токсина сибирской язвы



Суперантигены - активаторы иммунного ответа



- ▶ Способны непосредственно действовать на антигенпрезентирующие клетки иммунной системы и Т-лимфоциты. Оказывают иммуностимулирующий эффект за счет связи с **антигенами МСН-2**, расположенными на поверхности макрофагов и Т-клеток. Это способствует образованию большого количества лимфоцитарных и моноцитарных цитокинов.

- ▶ К ним относятся: **токсин синдрома токсического шока, энтеротоксины и эксфолиативные токсины *S.aureus*** и пр.



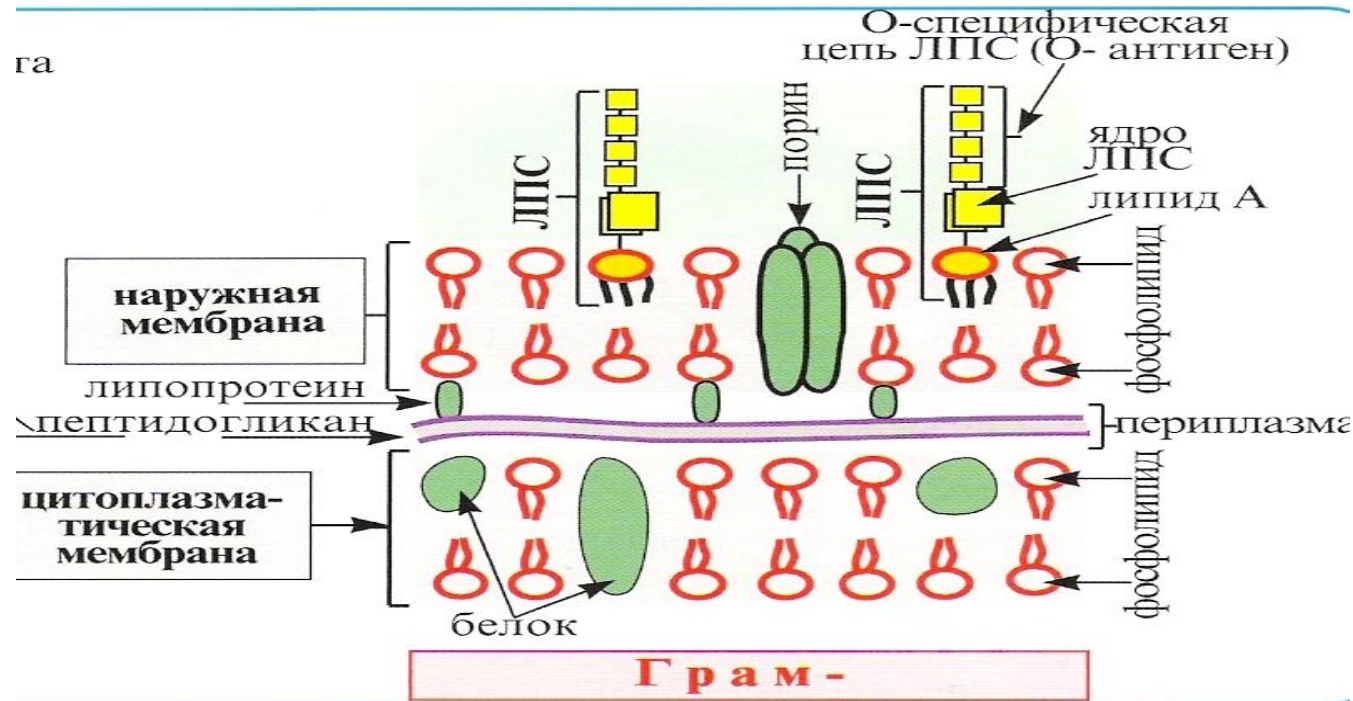
Эндотоксины

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

Свойства эндотоксинов

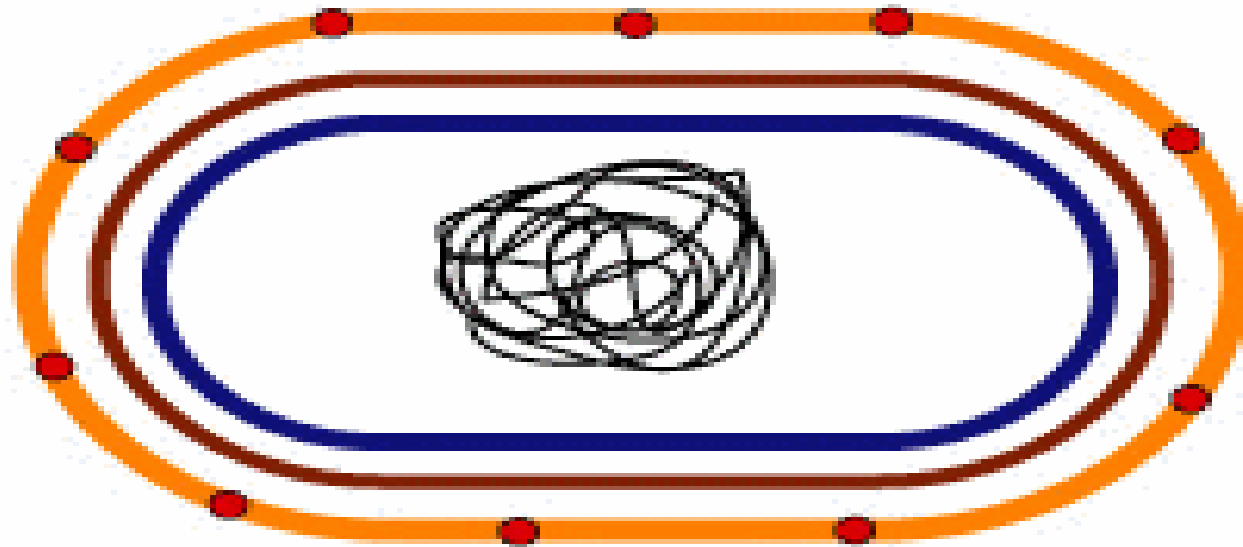
- ▶ Представлены белково-липополисахаридным комплексом
- ▶ Связаны с микробной клеткой
- ▶ Менее токсичны
- ▶ Термостабильны
- ▶ Вызывают общетоксические симптомы
- ▶ Не нейтрализуются формалином, не превращаются в анатоксин
- ▶ В основном присущи грамотрицательным бактериям

Липополисахарид-эндотоксин, как компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий



Механизм действия эндотоксина (ЛПС)

DEATH OF GRAM-NEGATIVE BACTERIUM
AND RELEASE OF LPS (ENDOTOXIN)



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

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 повреждающих факторов.

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

Как резистентность, так и восприимчивость могут быть **видовой и индивидуальной**.

Восприимчивость и резистентность организма связаны с его **общей физиологической 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**

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**

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)**

Виды инфекционных болезней по этиологическому признаку

- ▶ Бактериальные
- ▶ Вирусные
- ▶ Грибковые
- ▶ Протозойные
- ▶ Прионовые

Периоды течения болезни

- 1) скрытый, или латентный (инкубационный);
- 2) продромальный;
- 3) клинический — период выраженной болезни;
- 4) завершающий период — период реконвалесценции

Инкубационные периоды некоторых заболеваний

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД
Стафилококковая пищевая токсикоинфекция	< суток
Грипп	Обычно 1-2 дня
Холера	2-3 дня
Генитальный герпес	Около 5 дней
Столбняк	5-15 дней
Сифилис	10-21 дней
Гепатит В	70-100 дней
СПИД	от года до 8 лет и более
Лепра	от 10 до 30 л. и более

Типы инфекционных болезней

- ▶ Типичные формы - выражены клинические симптомы и синдромы
- ▶ Атипичные формы:
 - **стертые** - отсутствует один или несколько характерных симптомов
 - **инаппарантные (субклинические, скрытые)** - протекают без клинических симптомов (гепатит С)
 - **молниеносные (фульминантные)** - очень тяжелое течение с быстрым развитием симптомов, часто заканчиваются летально (гепатит В и D)
 - **абортивные** - вначале развивается типично, но внезапно обрывается (брюшной тиф у привитых)
- ▶ По характеру течения: **гладкий** характер (без обострений и осложнений) и **негладкий** (с обострениями и осложнениями)
- ▶ По длительности течения: **острое** течение (1-3 месяца), **подострое**, или **затяжное** (4-6 месяцев), **хроническое** (более 6 месяцев)

Формы инфекций

- ▶ По происхождению: экзогенные и эндогенные
- ▶ В зависимости от локализации возбудителя: очаговая и генерализованная
- ▶ По путям распространения в организме: бактериемия, вирусемия, токсинемия, антигенемия, сепсис, септикопиемия.
- ▶ По числу возбудителей - моноинфекция и смешанная, или микст-инфекция
- ▶ По последовательности заражения - вторичная инфекция, суперинфекция, реинфекция, рецидив
- ▶ По источнику инфекции: антропонозные, зоонозные, сапронозные
- ▶ По входным воротам: кишечные, дыхательных путей, кровяные, кожных покровов, с различным механизмом

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, кокцидиоз), водные (легионеллез, холера), зоофильные сапронозы (лептоспироз, листериоз и пр.)

Формы инфекций

- ▶ По длительности взаимодействия с макроорганизмом:
 1. непродолжительное пребывание микроба в организме (острая инфекция, затяжная инфекция и инаппарантная, субклиническая инфекция)
 2. длительное пребывание микроба в организме, или персистенция в форме микробоносительства (брюшной тиф, дифтерия), латентной инфекции (герпес, бруцеллез, сифилис), хронической инфекции (туберкулез, лепра, бруцеллез) и медленных инфекций (для вирусных инфекций - ВИЧ-инфекция)

.

Особенности вирусных инфекций

Основные свойства вирусов

- ▣ 1. Ультрамикроскопические размеры (измеряются в нанометрах). Крупные вирусы (вирус оспы) могут достигать размеров 300 нм, мелкие - от 20 до 40 нм. $1\text{мм}=1000\text{мкм}$, $1\text{мкм}=1000\text{нм}$.
- ▣ 2. Вирусы содержат нуклеиновую кислоту только одного типа- или ДНК (ДНК- вирусы) или РНК (РНК- вирусы).
- ▣ 3. Вирусы не способны к росту и бинарному делению.
- ▣ 4. Вирусы размножаются путем воспроизводства себя в инфицированной клетке хозяина за счет собственной геномной нуклеиновой кислоты.
- ▣ 5. У вирусов нет собственных энергетической, ферментативной и белок-синтезирующей систем, в связи с чем вирусы являются абсолютными (облигатными) внутриклеточными паразитами.
- ▣ 6. Разобщённый (дизъюнктивный) способ размножения (репликации): происходит сборка компонентов вируса (нуклеиновая кислота+белок)
- ▣ 7. Средой обитания вирусов являются живые клетки - бактерии (это вирусы бактерий, или *бактериофаги*), клетки растений, животных и человека.

Типы вирусных инфекций

- **Продуктивные**
- **Абортивные**
- **Персистирующие:**
- **Латентные**
- **Инаппарантные**
- **Дремлющие**
- **Медленные**

Вирусная инфекция на клеточном уровне вызывает:

- гибель клетки, **цитотоксический эффект** (полиовирус)
- **пролиферацию** клеток, (вирус контагиозного моллюска)
- **злокачественную трансформацию** (онкогенные вирусы)
- «**стационарную инфекцию**» (вирус и клетка вступает в мирное сосуществование, размножаются независимо друг от друга без существенного ущерба для клетки)
- В культуре клеток вирусная инфекция даёт **ЦПД** (**цитопатическое действие вирусов**)
- формирование **телец-включений**.

ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

АВТОНОМНАЯ

продуктивная

абортивная

ИНТЕГРАТИВНАЯ

с неопластической
трансформацией

без неопластической
трансформации

Автономная инфекция

- ▶ Продуктивная инфекция характеризуется полным циклом репродукции, который заканчивается, формированием нового вирусного потомства
- ▶Abortивная инфекция не завершается образованием инфекционных вирусных частиц.
- ▶ Данное явление может быть обусловлено непермиссивностью клеток, заражением клеток дефектными вирусами (вирус гепатита D, аденоассоциированные вирусы)

■ Интегративный тип взаимодействия вируса с клеткой

- **Латентные инфекции** с периодическими реактивациями
- **Вирусная трансформация** клеток → развитие опухолей, аутоиммунных и хронических заболеваний
- **Персистенция** (от лат. *persisto* – постоянно пребывать, оставаться) вирусов в организме → персистентные вирусные инфекции

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

Механизм передачи инфекции в зависимости от локализации возбудителя в организме

Локализация возбудителя	Механизм передачи
ЖКТ	Фекально-оральный
Респираторный тракт	Аэрогенный
Кровь	Кровяной
Наружные покровы	Контактный
Зародышевые клетки	Вертикальный

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	

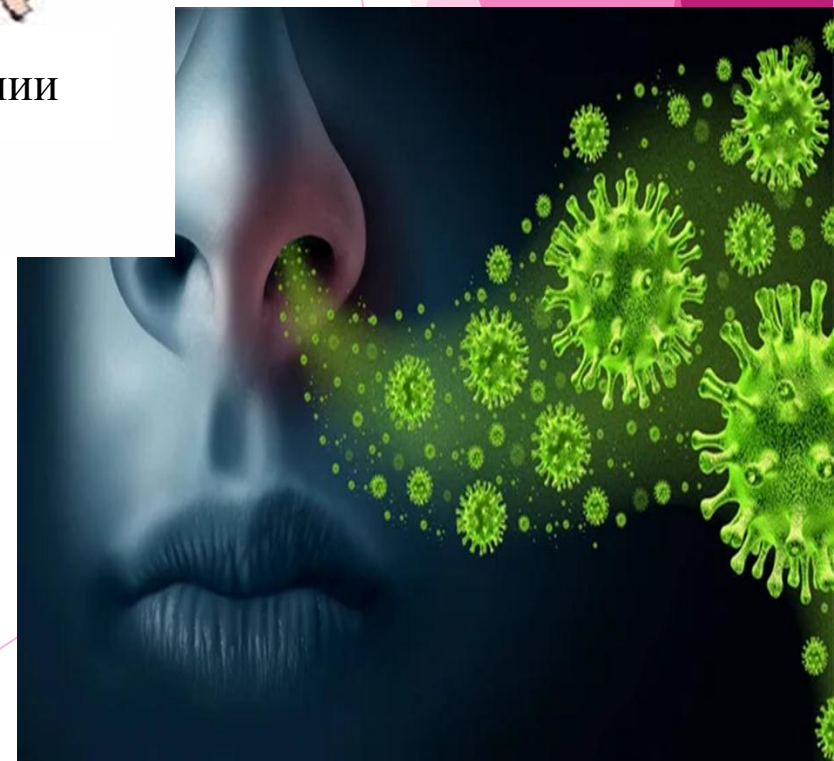


Эндемии

Спорадические
случаи

Эпидемии

пандемии



Противоэпидемические мероприятия

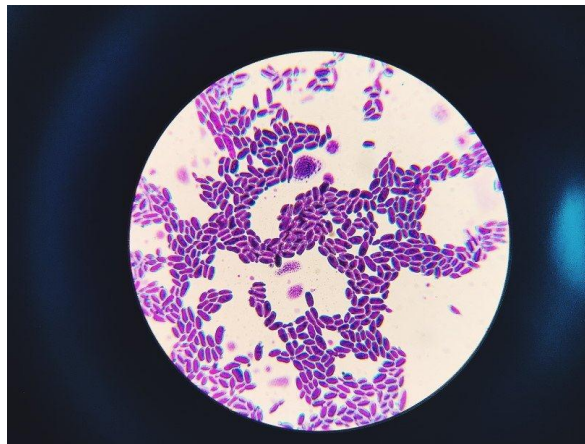
- ▶ Должны быть направлены на все 3 звена эпидемического процесса:
 1. На источник инфекции (госпитализация, изоляция, санация)
 2. На разрыв механизмов и путей передачи инфекции (санитарный надзор, дезинфекция, дезинсекция)
 3. На создание искусственного иммунитета в восприимчивом коллективе (вакцины,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

Методы микробиологической диагностики

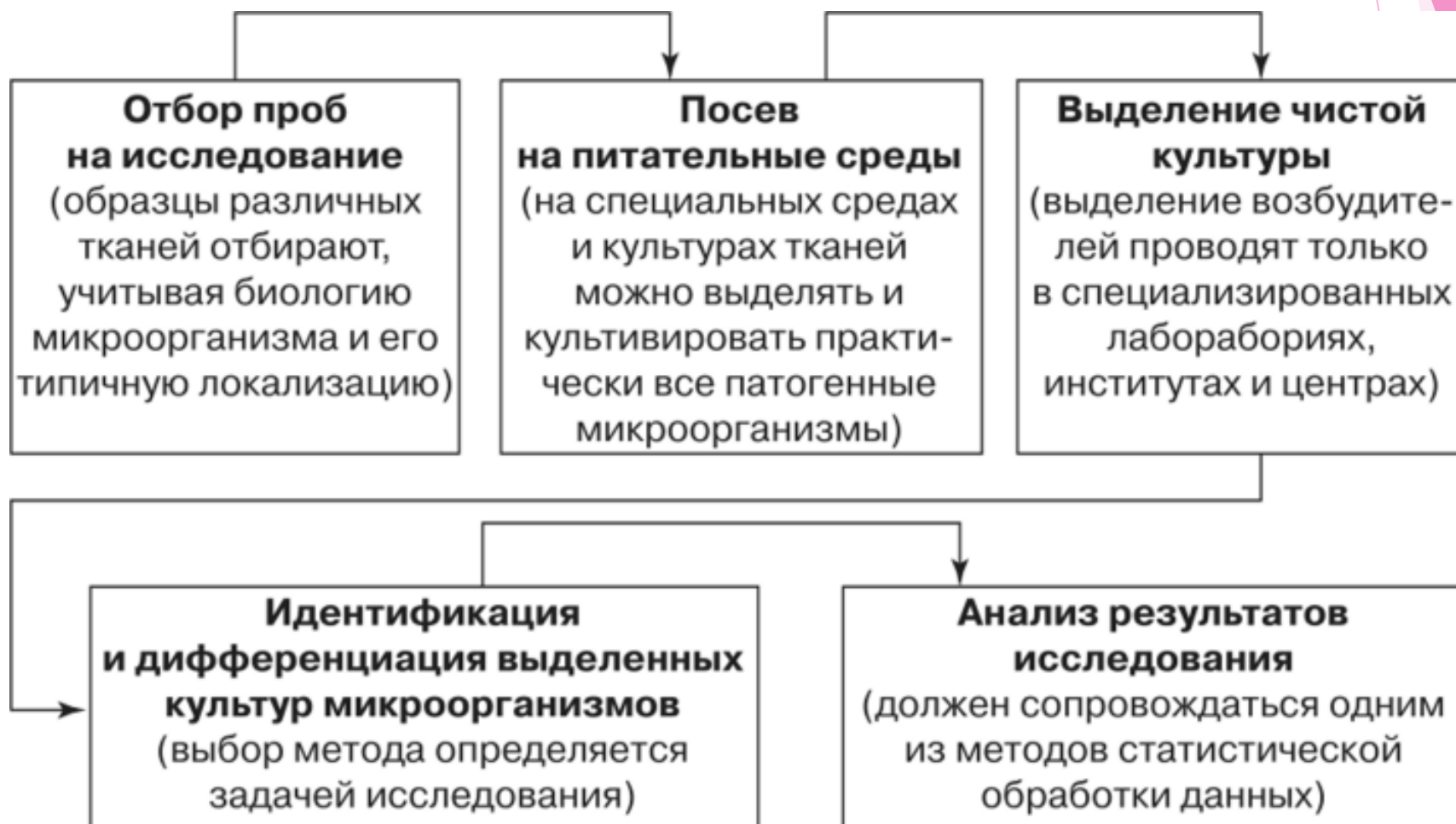
Микроскопические (с использованием приборов для микроскопии определяют форму, размеры, взаиморасположение микроорганизмов, их структуру, способность окрашиваться определенными красителями)	Микробиологические (выделение чистой культуры микроорганизмов и ее идентификация)	Иммунологические (серологические, аллергологические) (используются для выявления возбудителей или антител к ним)
	Биологические (заражение лабораторных животных с воспроизведением инфекционного процесса на чувствительных моделях (биопроба))	Молекулярно-генетические (ДНК- и РНК-зонды полимеразная цепная реакция (ПЦР) и др.)

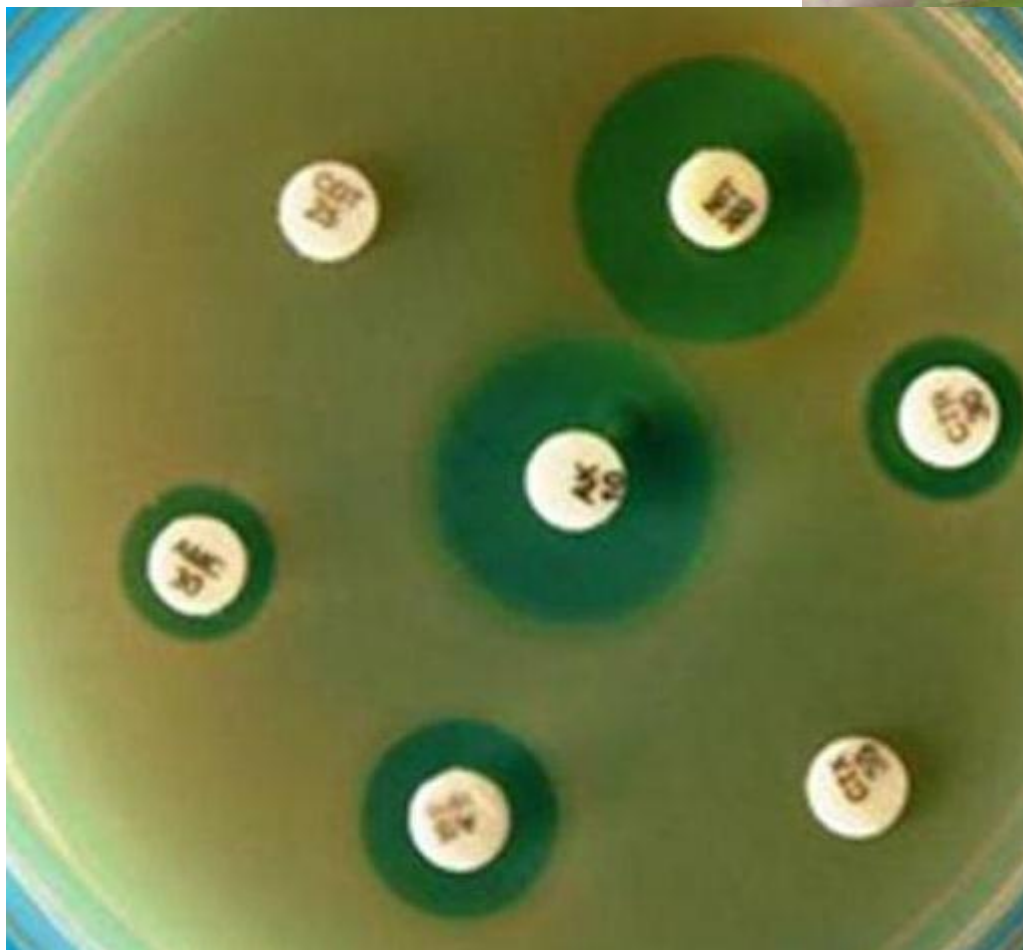
Микроскопический метод исследования

- ▶ Цель – идентификация микроорганизмов до определенным таксономических единиц по морфологическим и тинкториальным свойствам
- ▶ Основные задачи:
 - ▶ 1. Определить морфологию микроорганизмов
 - ▶ 2. Определить тинкториальные свойства микроорганизмов
 - ▶ 3. Определить наличие или отсутствие микроорганизма в исследуемом материале

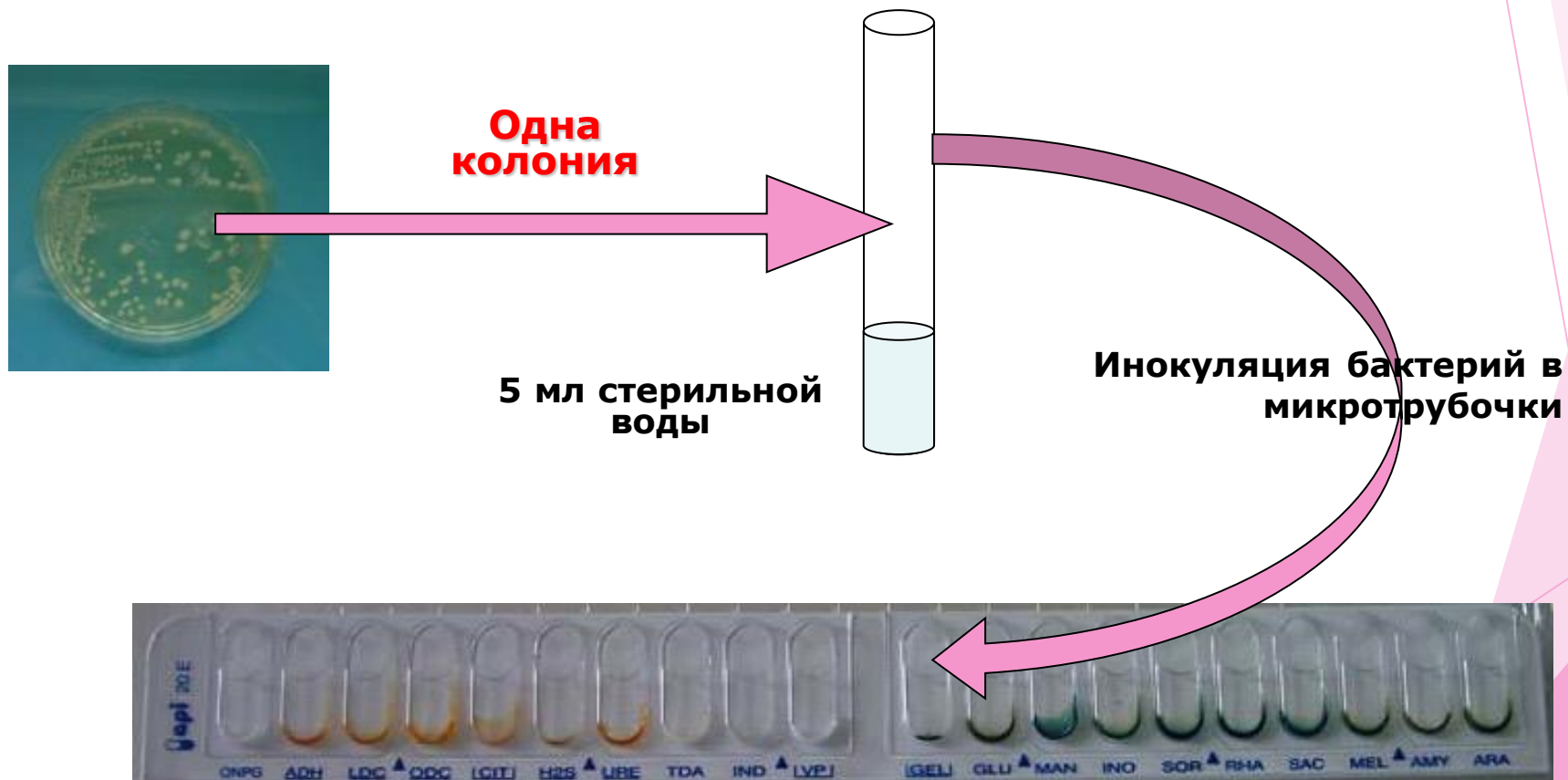


Культуральный метод





Этапы идентификации посредством системы API



Автоматизированный микробиологический
анализатор *Vitek-2 Compact* фирмы BioMérieux
(США)



Матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация MALDI-TOF

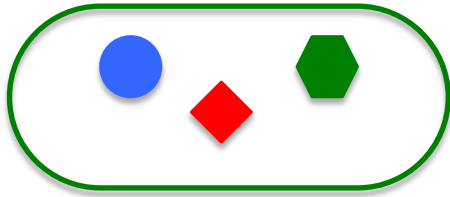
- ▶ Автоматизированная система основанная на масс спектрометрии

принцип

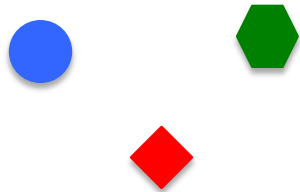
- ▶ Физическое определение клеточных белков с помощью масс-спектрометрии + сравнение полученного спектрального профиля с базой данных

MALDI-TOF

Бактерия

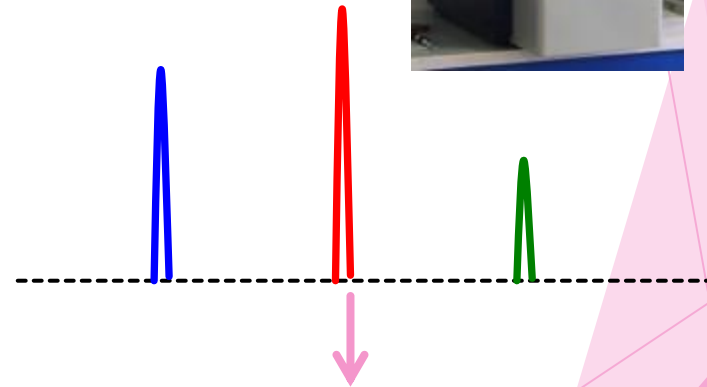


Лизис клетки

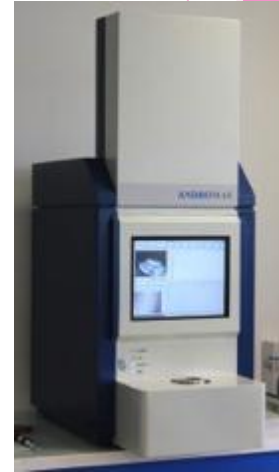


Экстракция молекул

Детекция молекул и
получение масс-
спектра



Сопоставление
полученного спектра с
базой данных и
идентификация



Биологические методы исследований направлены на определение наличия токсинов возбудителя в исследуемом материале и на обнаружение возбудителя (особенно при незначительном исходном содержании в исследуемом образце). Методы включают заражение лабораторных животных исследуемым материалом с последующим выделением чистой культуры патогена либо установлением факта присутствия микробного токсина и его природы.



Иммунологические методы (серологические)



Серологические методы выявления специфических антител (АТ) и антигенов (АГ) возбудителя — важный инструмент в диагностике инфекционных заболеваний. Особую ценность они имеют в тех случаях, когда выделить возбудитель невозможно. Особое значение имеют методы выявления микробных АГ. В значимых количествах они появляются уже на самых ранних сроках, что делает их идентификацию важным инструментом экспресс-диагностики инфекционных заболеваний, а их количественное определение в динамике инфекционного процесса служит критерием эффективности проводимой антимикробной терапии

Иммунологические методы (аллергологические)

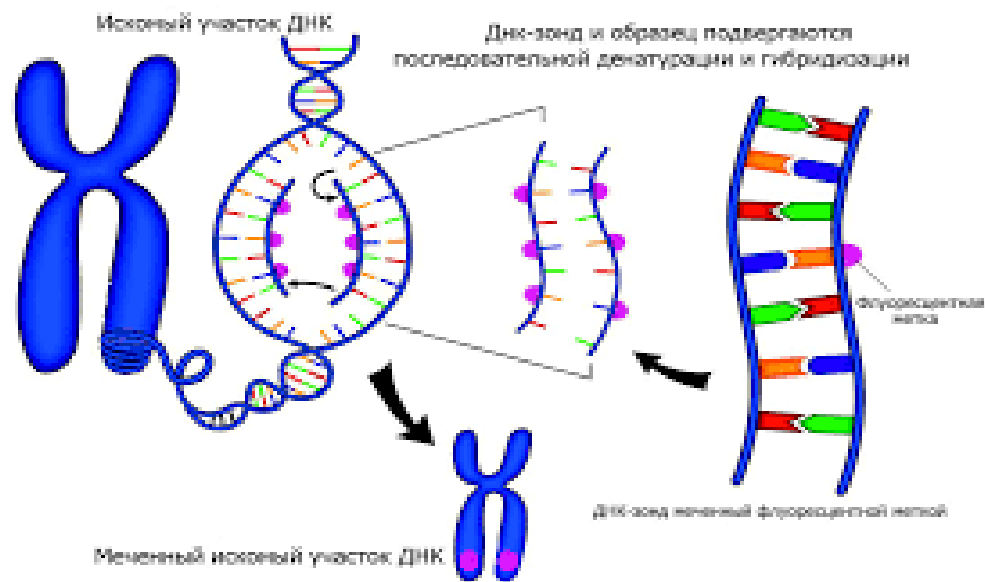
АГ многих возбудителей обладают сенсibiliзирующим действием, что используют для диагностики инфекционных заболеваний, а также при проведении эпидемиологических исследований.

Наибольшее распространение нашли кожно-аллергические пробы, включающие внутрикожное введение АГ (аллергена) с развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Кожные пробы нашли применение в диагностике таких заболеваний как сар, мелиодриоз, бруцеллез.



Молекулярно-генетические методы.

- ▶ ДНК- и РНК-зонды, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и др. являются высокоточными современными методами исследования. Они широко применяются для диагностики инфекционных болезней.



ИММУНИТЕТ

- ▶ *(лат. immunitas -освобождение от чего либо, неприкосновенность)*
- ▶ 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.

Виды иммунитета

- ▶ *Врожденный или видовой иммунитет* — генетически детерминированный признак (*это невосприимчивость людей ко многим заболеваниям животных*)
- ▶ *Приобретенный иммунитет* (адаптивный)
(формируется в течение жизни индивидуума, не передается по наследству)

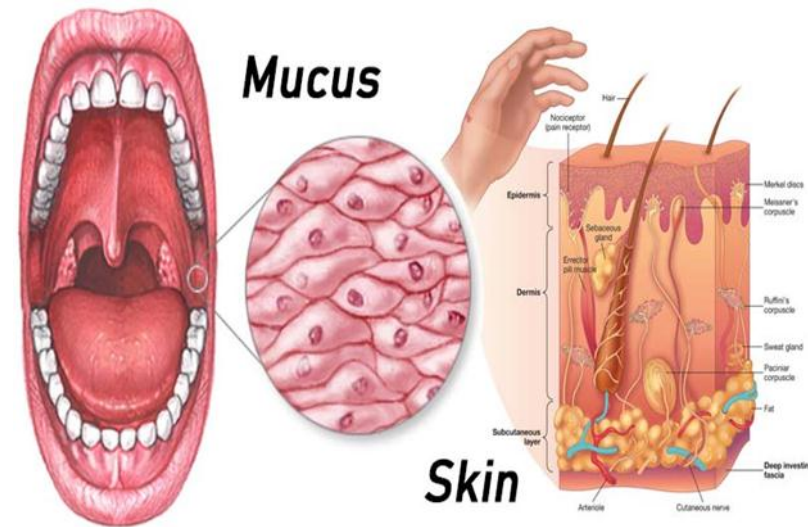


Формы иммунитета

- ▶ Антибактериальный
- ▶ Антивирусный
- ▶ Антитоксический
- ▶ Антифунгальный
- ▶ Антипаразитарный
- ▶ Трансплантационный
- ▶ Противоопухолевый
- ▶ Стерильный и нестерильный иммунитет

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

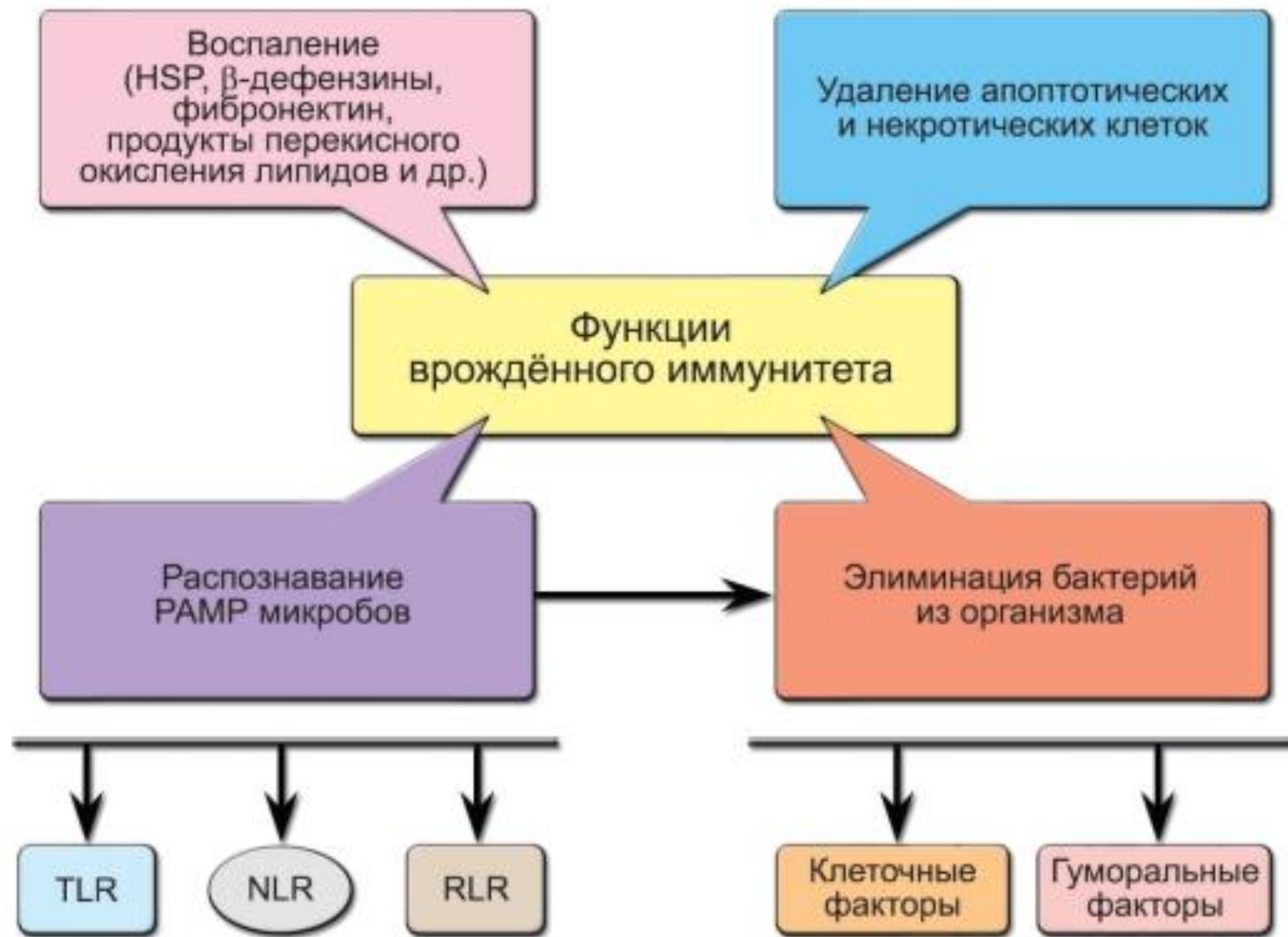
Физико-химические барьеры:

- ▶ **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.

Факторы II линии защиты врожденного иммунитета

Имунобиологические 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



Клетки врожденного иммунитета



Эозинофилы



Натуральные
киллеры



Нейтрофилы



Моноциты/макрофаги



Базофилы

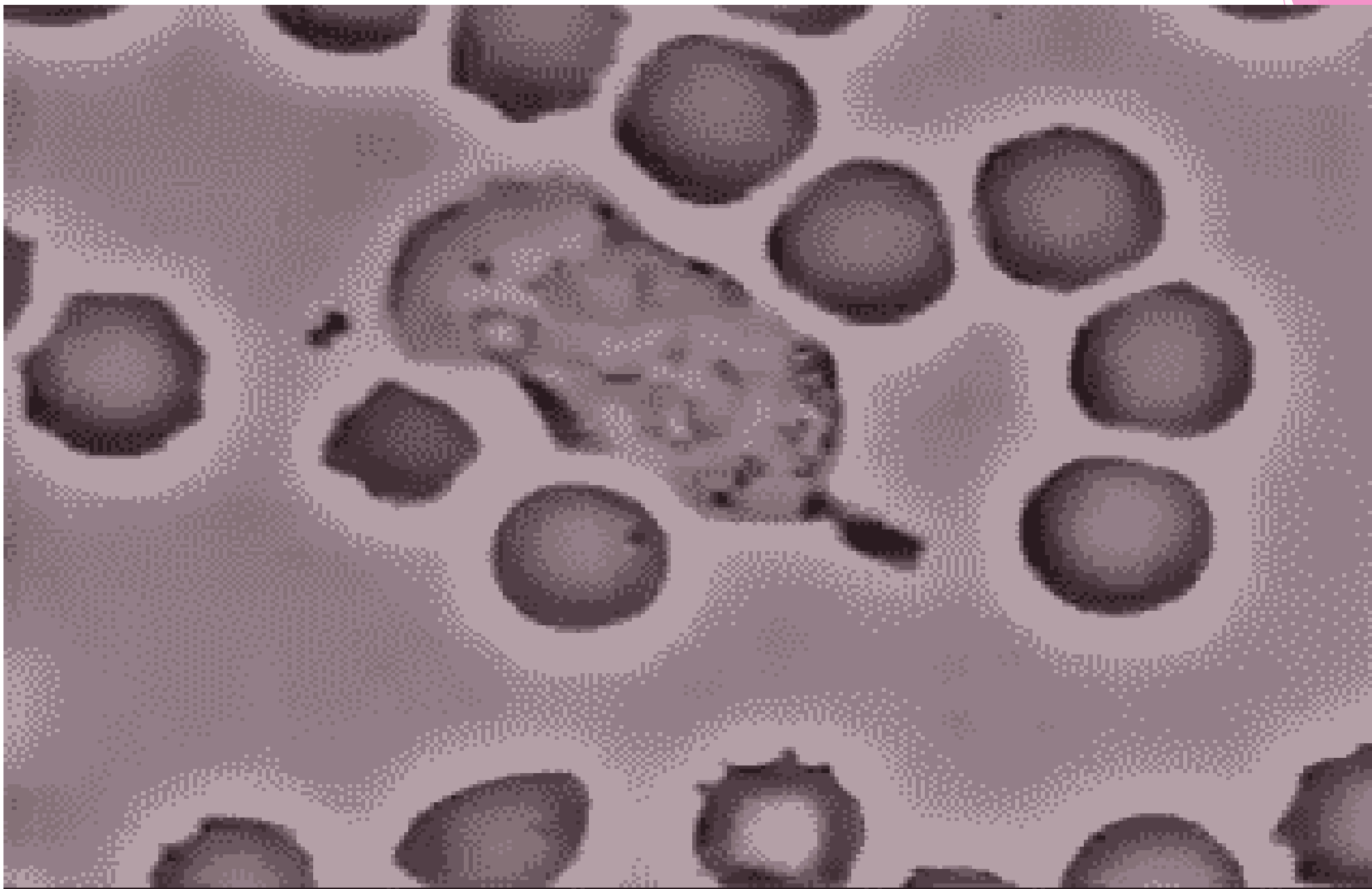
клетка	локализация	функции
Нейтрофил	Кровь/ткани	Фагоцитоз, внутриклеточный киллинг, противомикробная защита
Мононуклеарные фагоциты	Кровь/ткани	Фагоцитоз, внутриклеточный киллинг, процессинг и презентация
Дендритные клетки	Ткани	Процессинг и презентация. Активация Т-клеток
ЕК-клетки	Кровь, печень, селезенка костный мозг	Разрушение вирусинфицированных и опухолевых клеток
Тучные клетки	Кожа, подслизистая оболочка	Активация воспалительных реакций при аллергиях и паразитозах
Базофил	Кровь	-----
Эозинофил	Кровь	Участие в аллергических реакциях и паразитозах

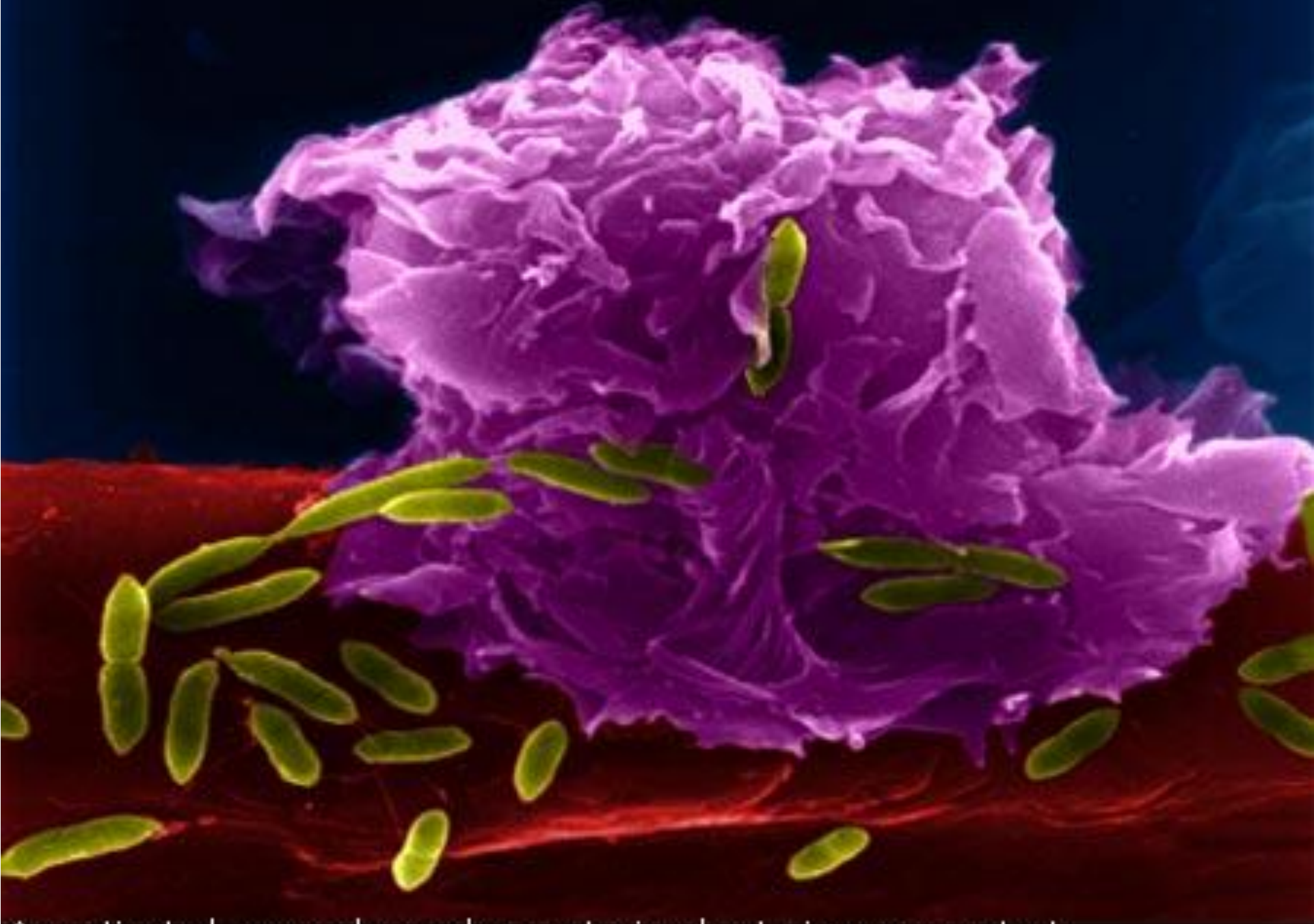
Особые клетки врожденного иммунитета - фагоцитирующие клетки (моноциты, макрофаги и нейтрофилы), их основные функции

- ▶ Фагоцитоз
- ▶ Синтез NO и перекисных радикалов
- ▶ Хемотаксис
- ▶ Продукция эффекторных молекул
- ▶ Бактерицидное действие
- ▶ Презентация антигена

ФАГОЦИТОЗ

- ▶ Механизм фагоцитоза состоит в поглощении, переваривании, инактивации инородных для организма веществ, специализированными клетками – фагоцитами.
- ▶ Фагоциты участвуют в процессе специфического иммунитета путем представления антигена иммунокомпетентным клеткам (презентация)



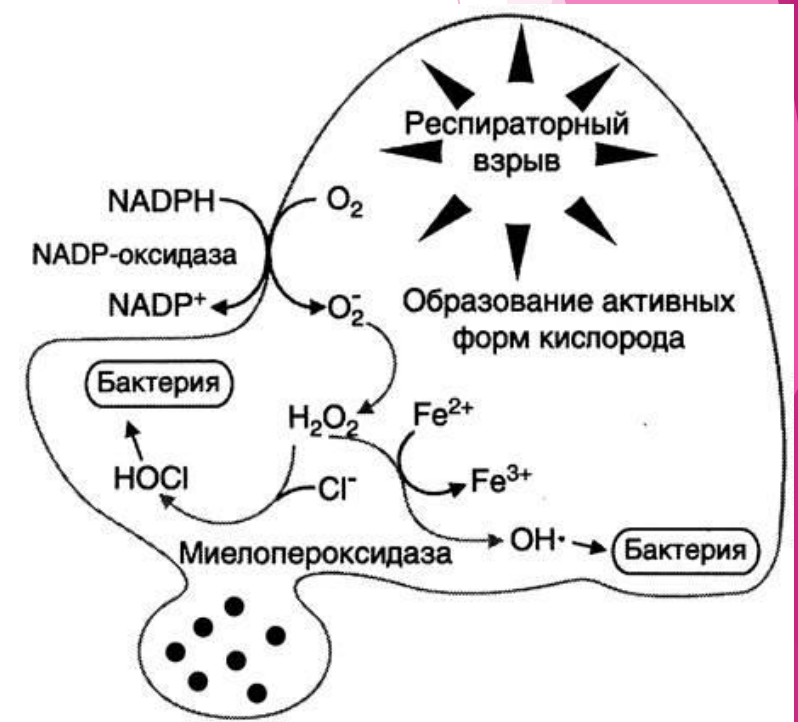
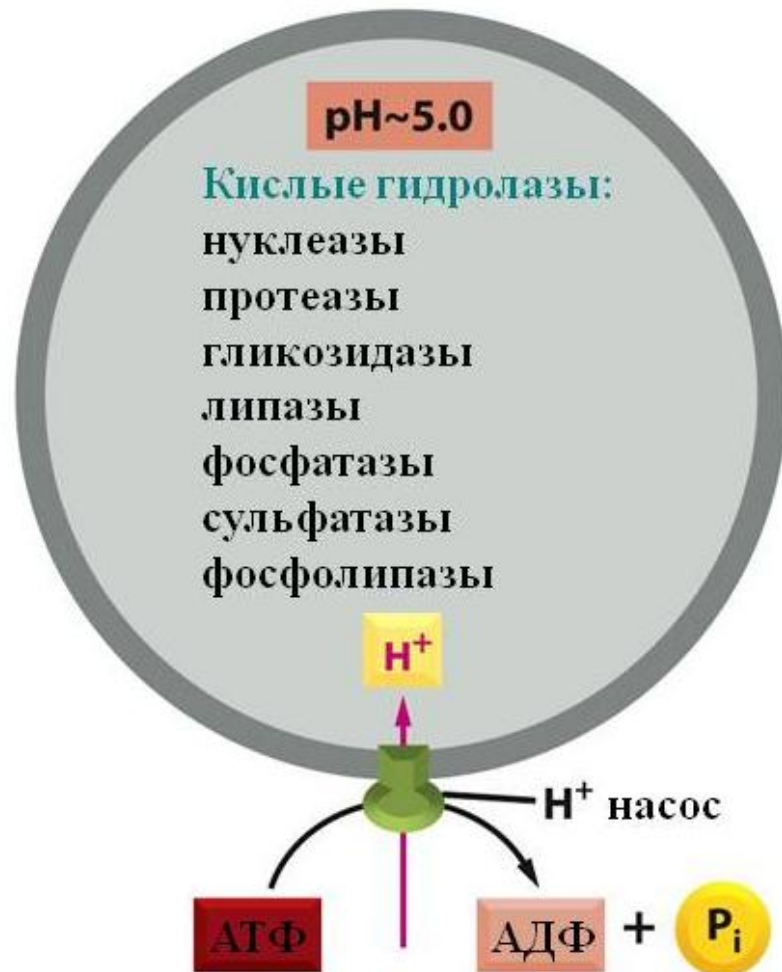


An activated macrophage phagocytosing bacteria upon contact
Photo: courtesy of Dennis Kunkel

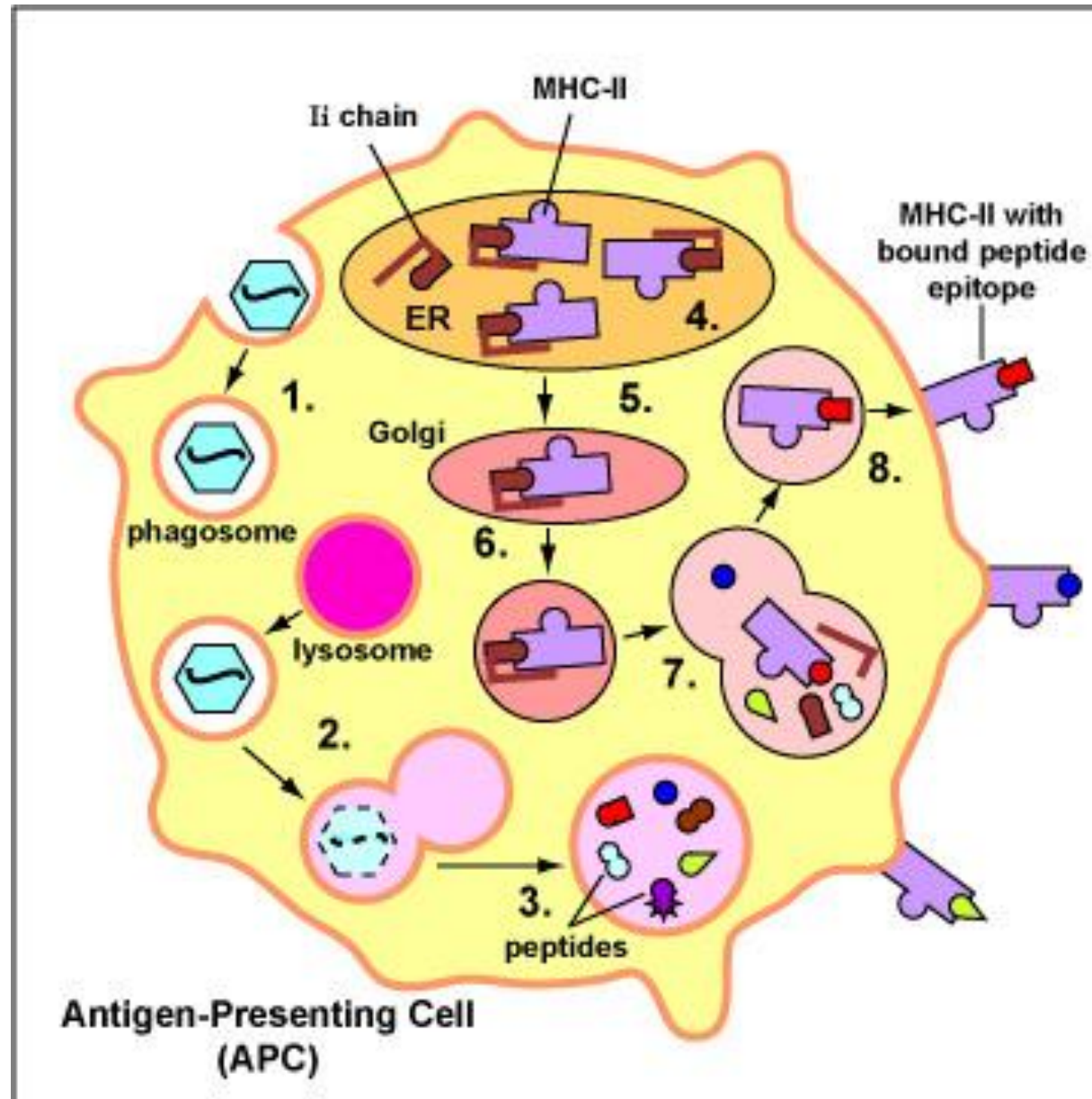
СТАДИИ ФАГОЦИТОЗА

- ▶ Хемотаксис
- ▶ Адсорбция
- ▶ Поглощение (образование фагосомы)
- ▶ Образование фаголизосомы и уничтожение объекта (переваривание)

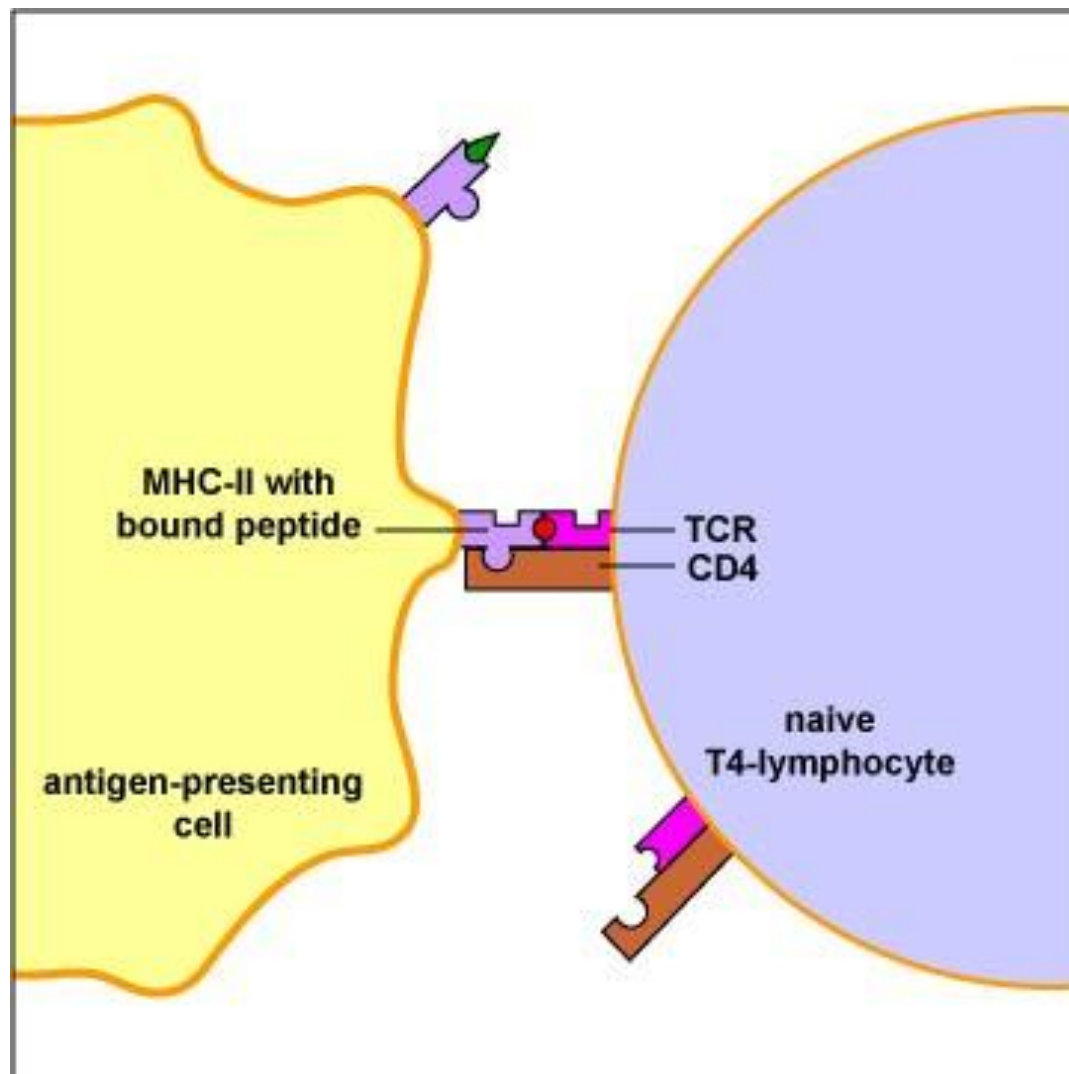
- **Кислород - зависимый механизм** (свободные радикалы O_2^- , $HClO$, OH^- , NO^- , H_2O_2 ,)
- **Кислород - независимый механизм**- литическое действие ферментов лизосом (лизоцим, лактоферрин, дефензины, эластаза,



Процессинг



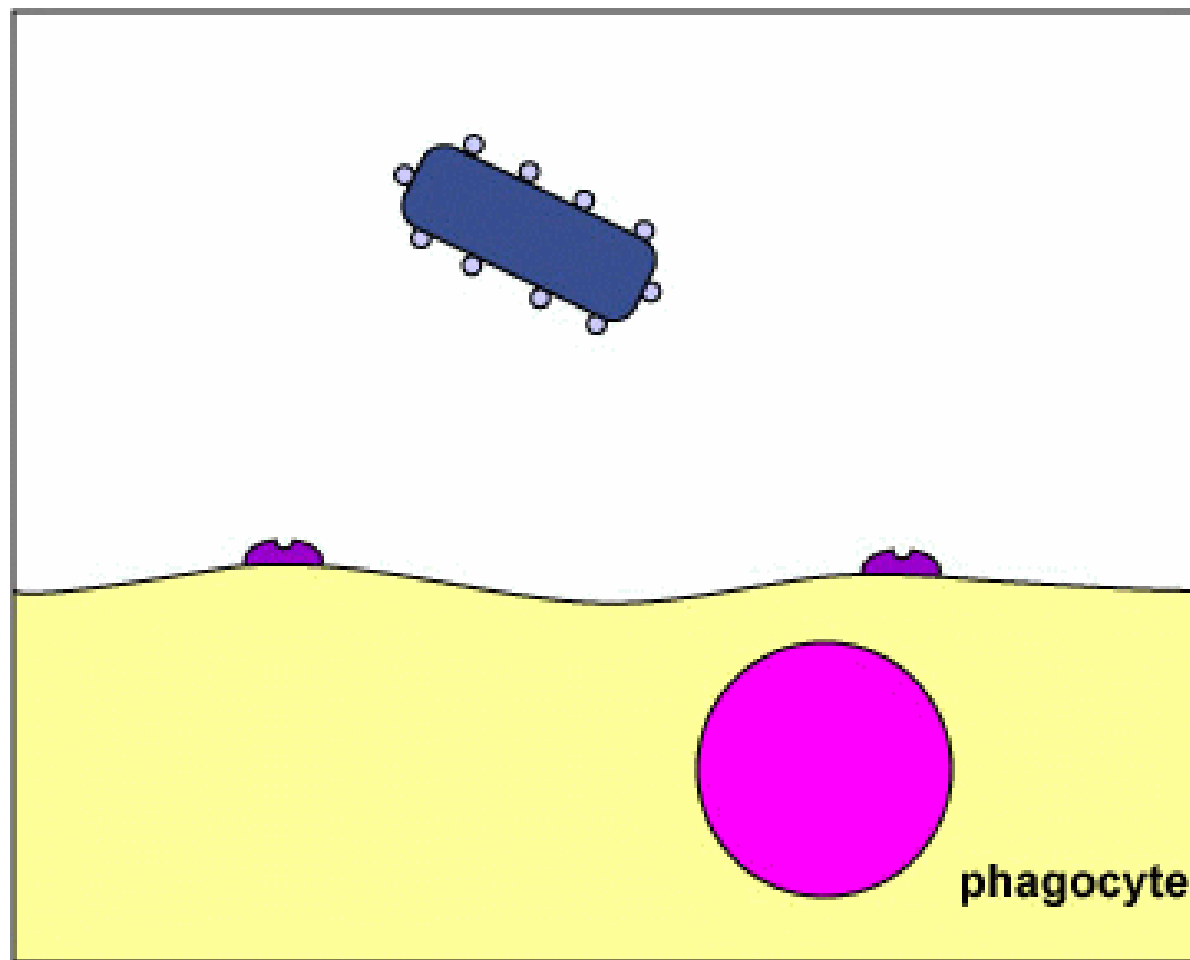
Презентация



Исходы фагоцитоза

- ▶ Полное внутриклеточное переваривание микробных клеток - завершённый фагоцитоз
- ▶ Приживание и активное размножение бактерий внутри фагоцита - незавершённый фагоцитоз
- ▶ Многие факультативные и облигатные внутриклеточные паразиты не только выживают внутри фагоцитов, но и способны размножаться или персистировать

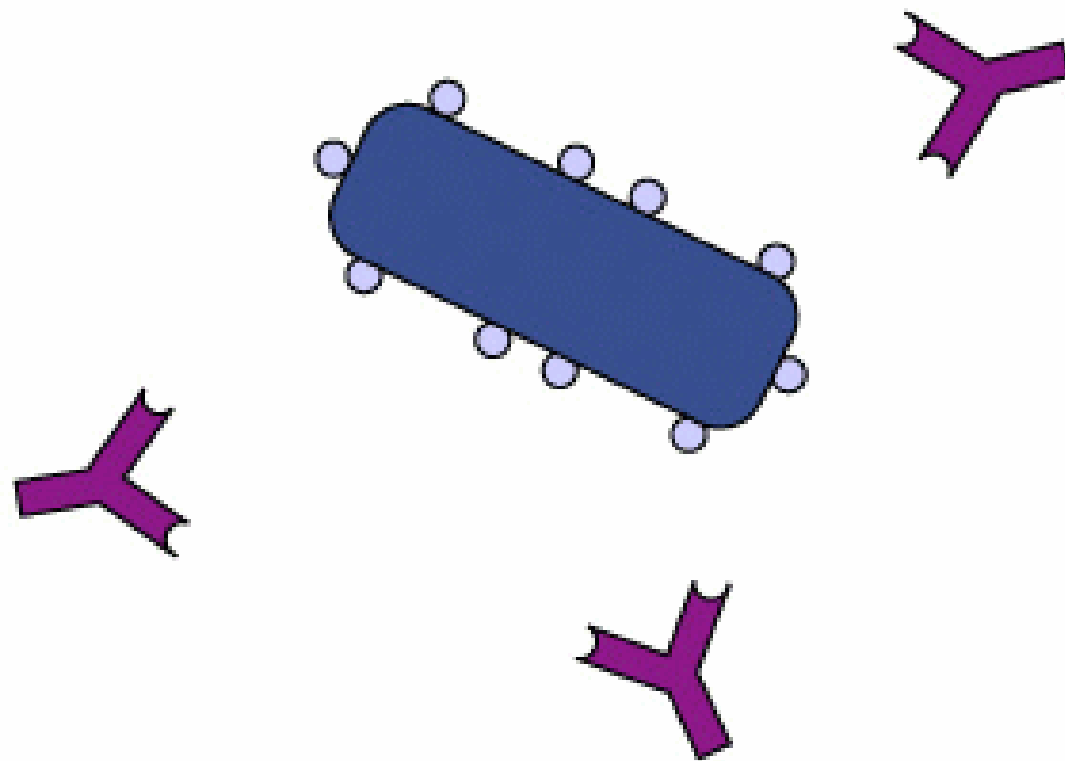
Фагоцитоз



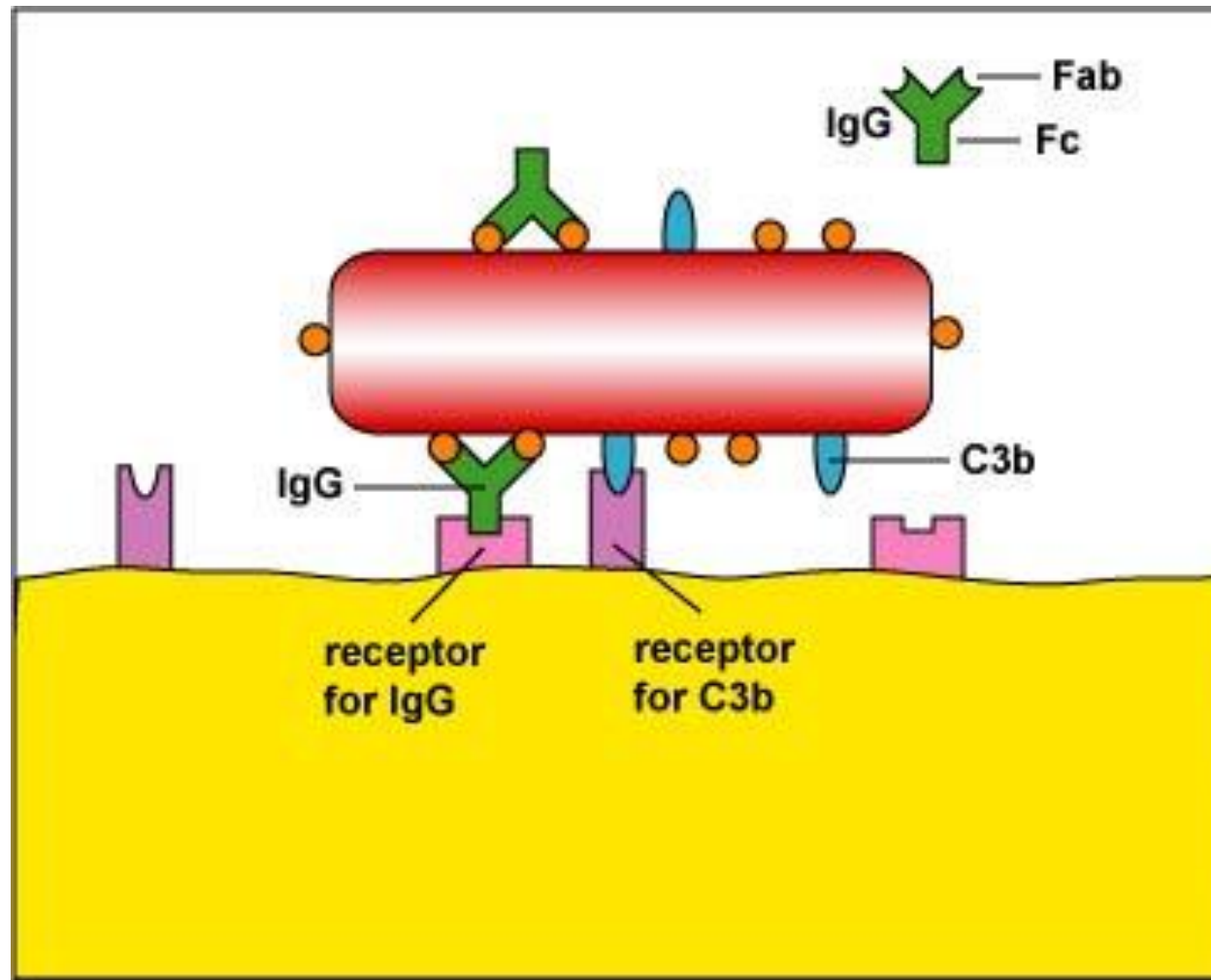
Опсонизация

Опсонины (антитела, C3b, фибронектин, сурфактант) обволакивают микроорганизмы и делают поглощение более эффективным.

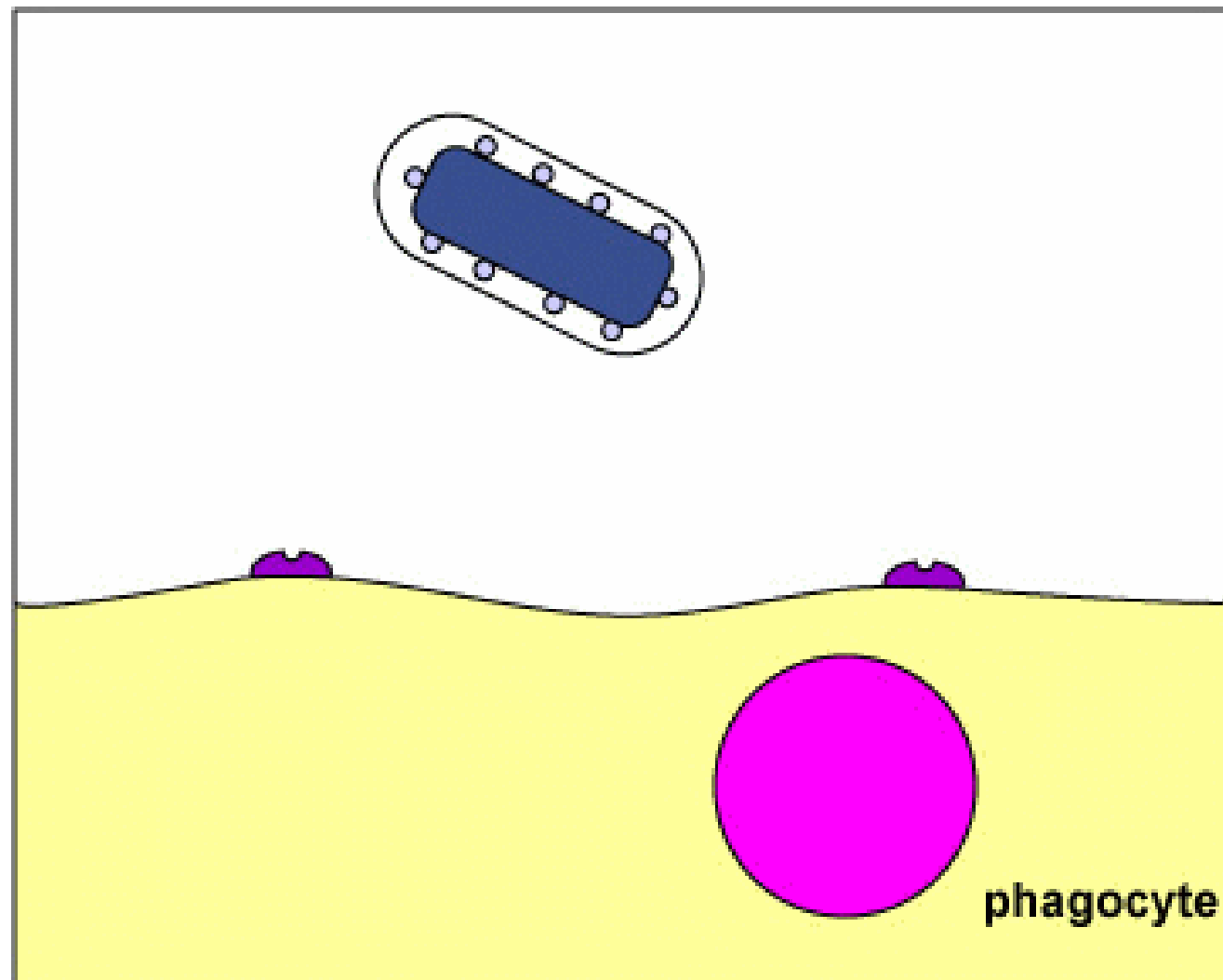
Механизм активирующего действия опсонинов основан на связывании комплекса антиген – антитело с рецепторами к Fc фрагментам иммуноглобулинов на поверхности фагоцитов.



Опсонизация



Капсула бактерий предохраняет от фагоцитоза



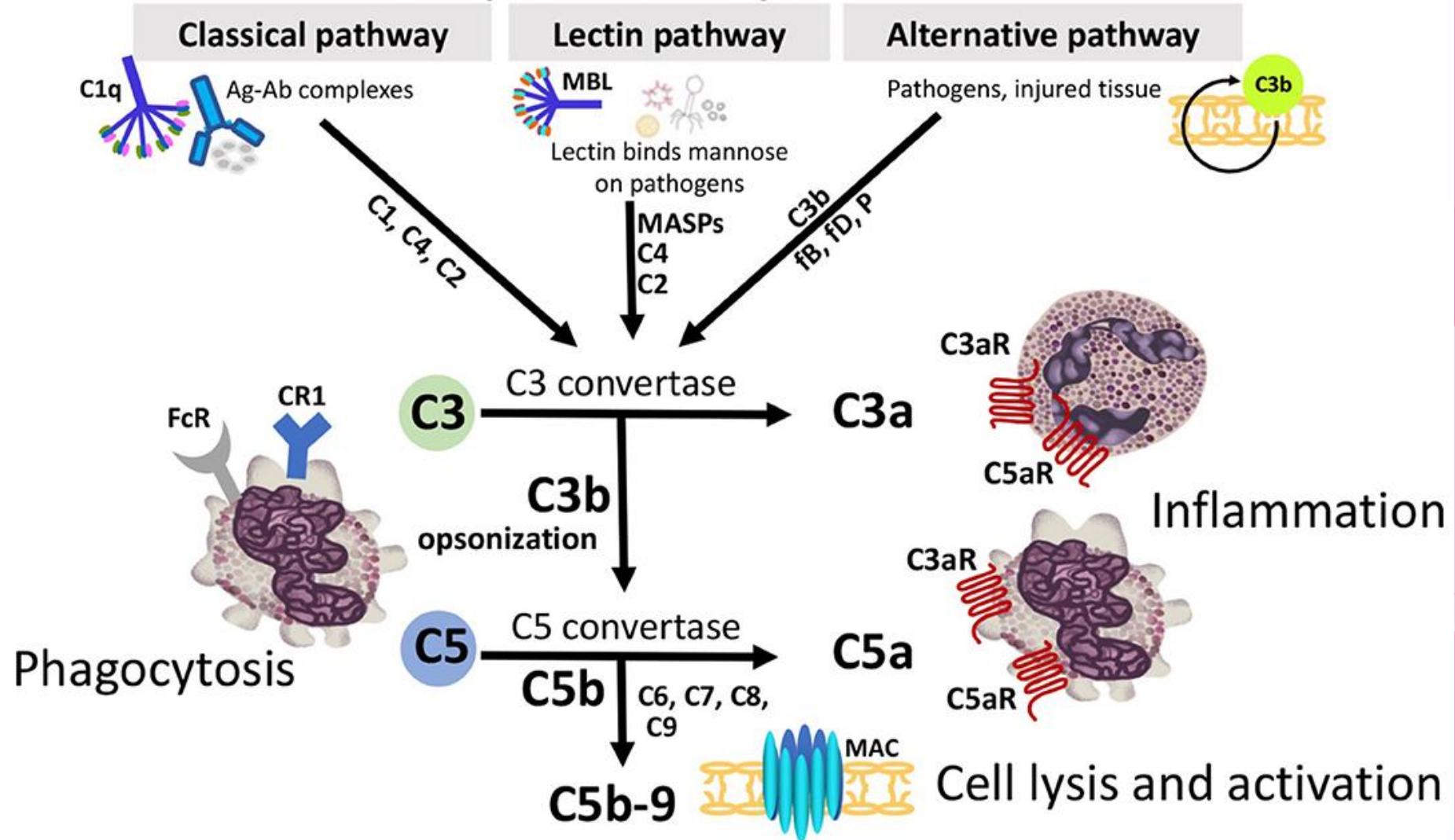
Гуморальные факторы неспецифического иммунитета

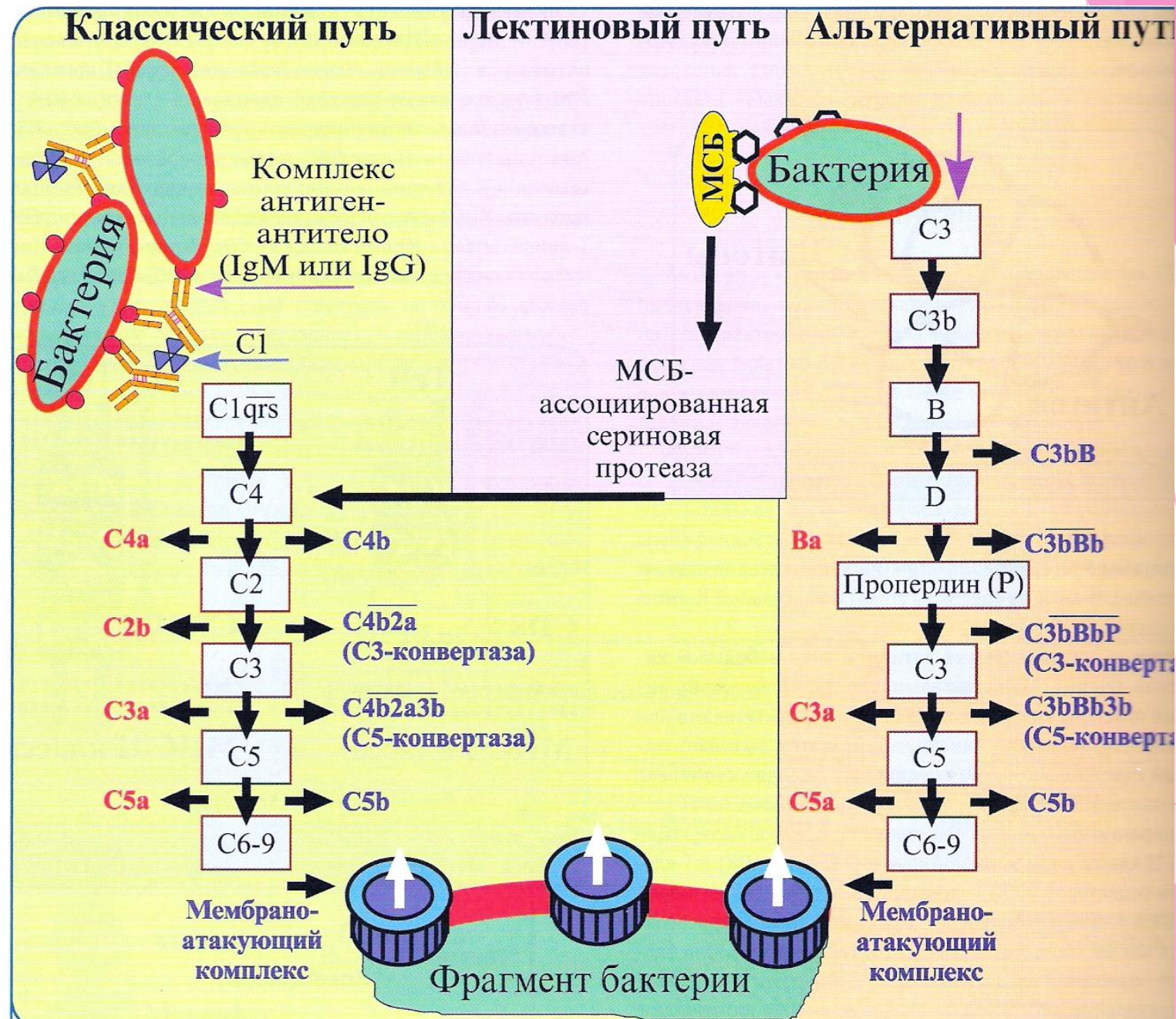
- ▶ **Лизоцим** - открыт в 1909 г. П.Л. Лащенко, выделен и изучен в 1922 А.Флемингом
- ▶ Протеолитический фермент мурамидаза
- ▶ Синтезируется макрофагами, нейтрофилами, и др. и содержится во всех жидкостях и тканях организма (отсутствует в СМЖ, и передней камере глаза)
- ▶ Механизм действия лизоцима сводится к разрушению гликопротеидов клеточной стенки бактерий, что ведет к гибели бактерий

Комплемент

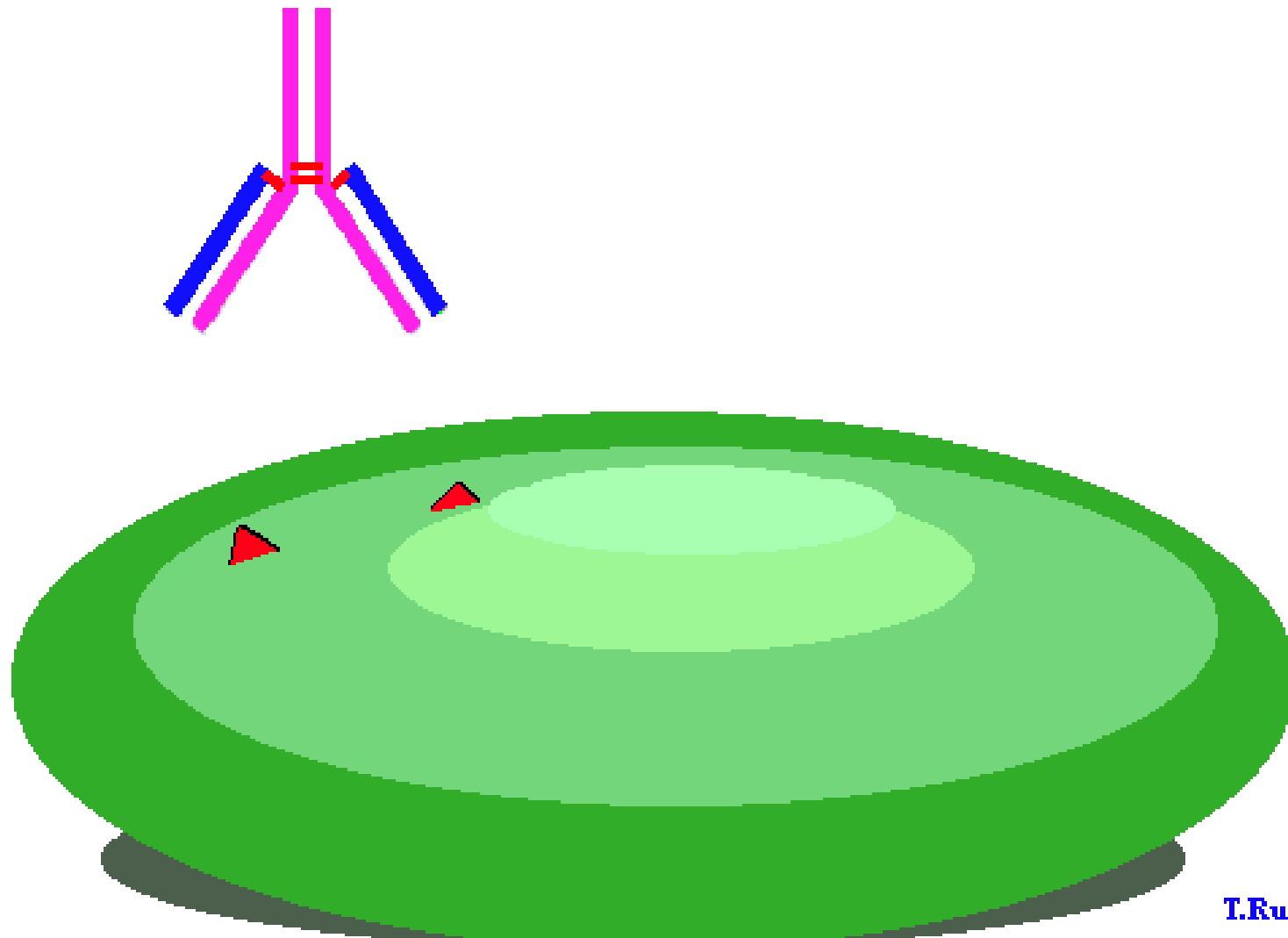
- ▶ **Комплемент был открыт в 1899 фр.иммунологом Ж. Борде. Представляет собой сложный комплекс белков сыворотки крови, находящийся в неактивном состоянии. Белки комплемента относятся к глобулинам, и составляют 5-10% от всех белков крови**
- ▶ **Состоит из 9 основных компонентов (C1,C2...C9).**

Complement system





Активация системы комплемента



1

Функции компонента

- ▶ **Участие в лизисе микробных и других клеток (цитотоксическое действие)**
- ▶ **Обладает хемотаксической активностью**
- ▶ **Участвует в фагоцитозе**
- ▶ **Участие в анафилаксии**

Другие гуморальные факторы неспецифического иммунитета

- ▶ Интерферон
- ▶ Пропердин
- ▶ С-реактивный белок
- ▶ В-лизины
- ▶ Эритрин
- ▶ Лейкины
- ▶ Фибронектин

Интерфероны

- ▶ **Интерфероны** были открыты в 1957 г. Айзексом и Линдемманом как факторы, определяющие феномен *интерференции вирусов* - явления невосприимчивости, возникшей при первом контакте с вирусом, к повторному заражению другими вирусами.
- ▶ **Интерферон** – гликолипид с молекулярной массой 15-70 кД, синтезируемый клетками иммунной системы и соединительной ткани.
- ▶ Оказывают противовирусное, антипролиферативное (задерживает размножение опухолевых клеток) и иммунорегуляторное действие (стимуляция функций макрофагов, ЕК, выработки антител, образования комплемента, ИЛ-1 и ИЛ-2, экспрессии антигенов II класса МНС).

ИНТЕРФЕРОНЫ

- ▶ **I тип** включает ИФН- α и β -, продуцируемые инфицированными лейкоцитами и фибробластами. В настоящее время описаны еще три: *ИФН- τ/ϵ* ; *ИФН- λ* ; *ИФН- κ* . Механизм противовирусной защиты связан с активацией генов, блокирующих репродукцию вирусов (индукция протеинкиназы R, которая нарушает трансляцию вирусной мРНК и запускает апоптоз зараженных клеток; индукция эндонуклеазы, вызывающей деструкцию вирусной нуклеиновой кислоты)
- ▶ **II тип** – *ИФН- γ* , продуцируется Т-лимфоцитами и ЕК после антигенной стимуляции. Продукция его усиливается при заражении вирусами или под влиянием индукторов.

Белки острой фазы и теплового шока

Пентраксин 3 секретируется макрофагами, дендритными, эпителиальными клетками и фибробластами при их активации провоспалительными цитокинами

СРБ связывается с полисахаридом бактерий, фосфорилхолином некоторых грам(+)бактерий и грибов, и способствует их фагоцитозу. Активирует комплемент, связывает продукты распада эукариотических клеток, обезвреживает и удаляет их

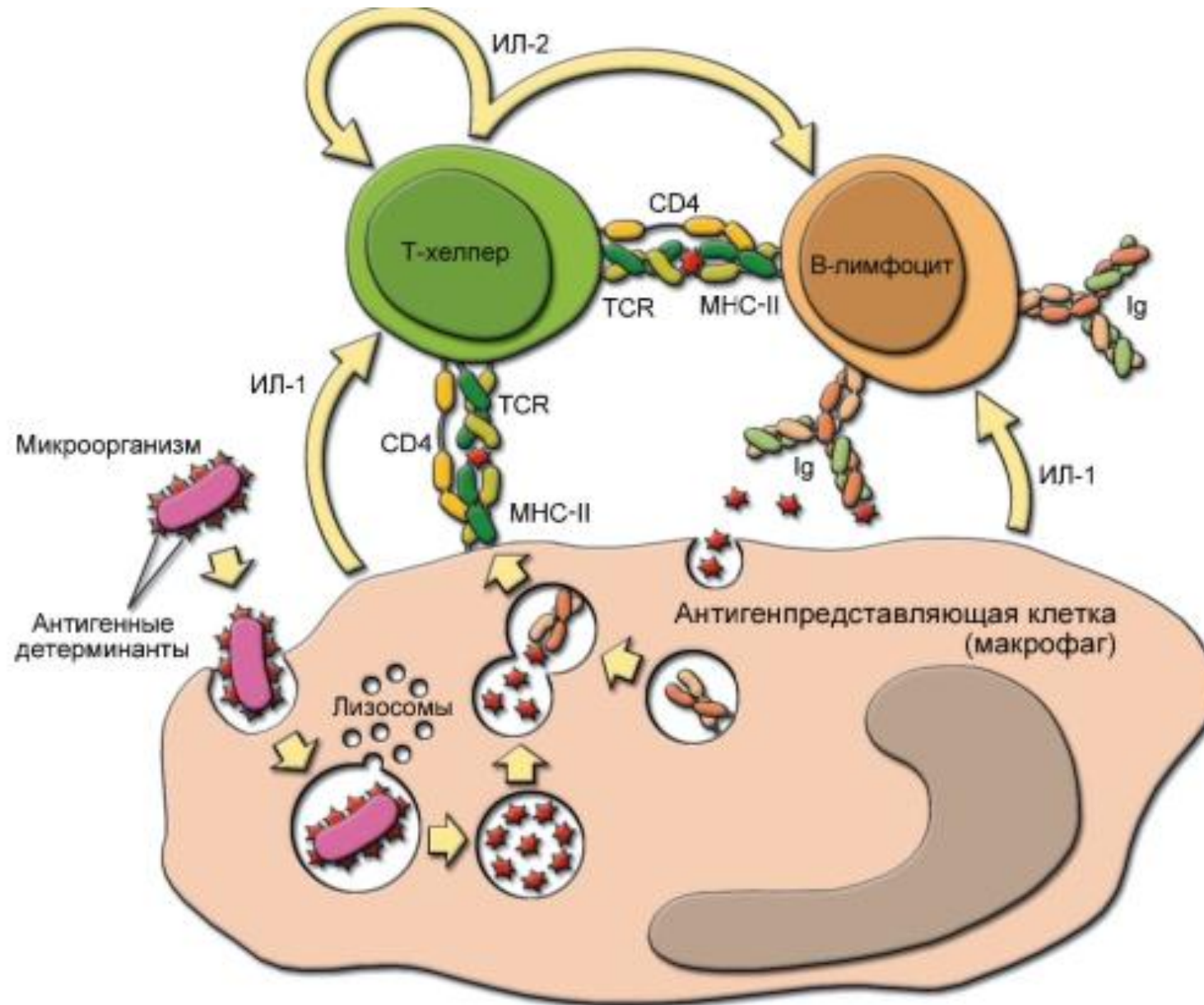
Дефенсины – катионные белки секретируемые нейтрофилами, эпителиальными клетками, формируют поры в мембране микробов и вызывают их лизис

HSP—стимулируют активацию и созревание АПК, синтез цитокинов. Участвуют в повышении термотолерантности и возникновении аутоиммунных болезней

Взаимодействие клеток иммунной системы

- ▶ Необходимым условием функционирования иммунной системы является **межклеточная кооперация**.
- ▶ Для связи между собой клетки используют растворимые факторы, действующие дистантно, а также прямой контакт.
- ▶ Основу межклеточной кооперации составляет **рецептор-лигандное взаимодействие**.
- ▶ Одним из универсальных способов коммуникации клеток иммунной системы между собой и другими клетками организма является синтез растворимых факторов, в частности **цитокинов**.

Взаимодействие иммунокомпетентных клеток в ИММУННОМ ответе



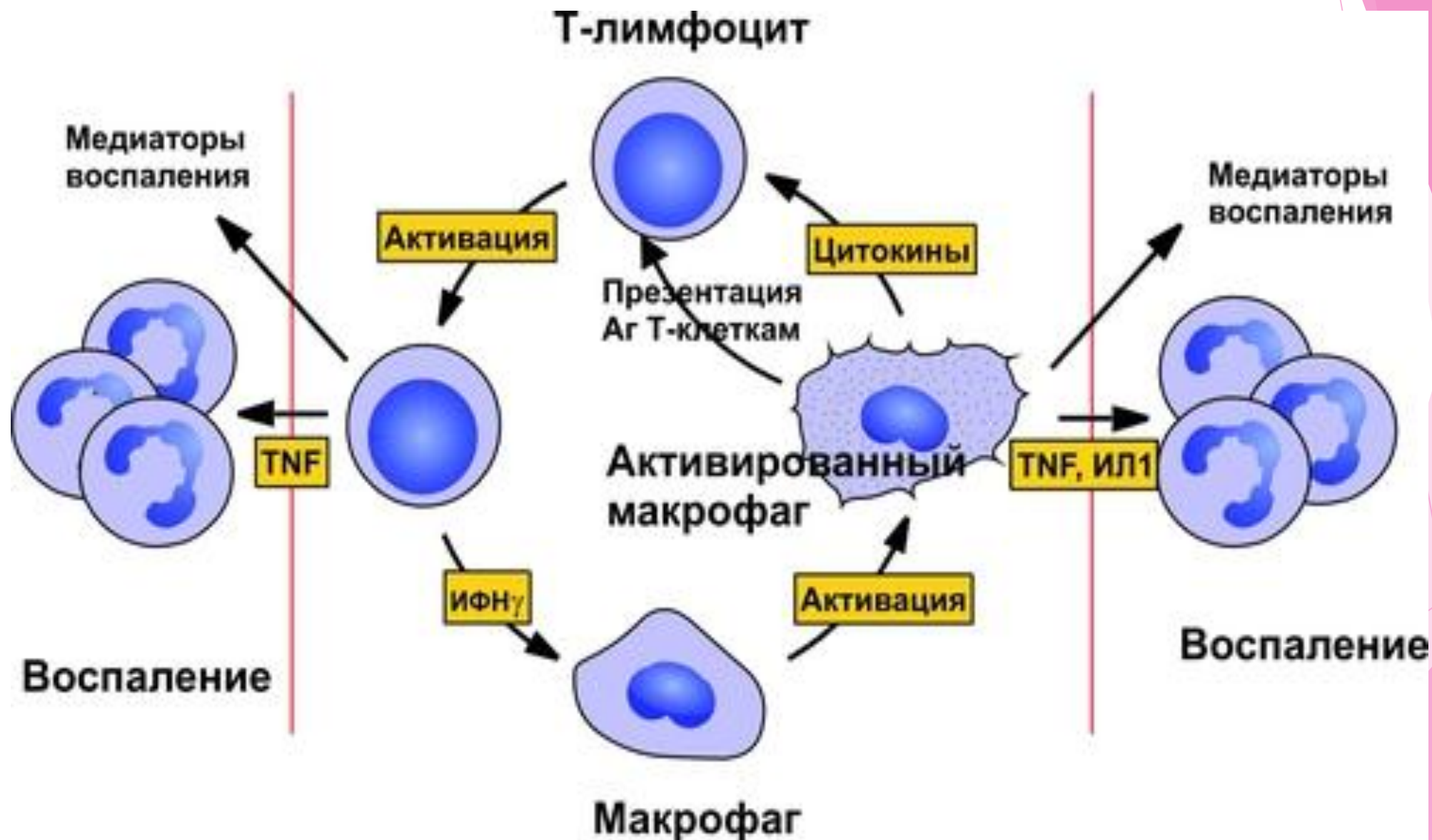
Виды цитокинов

- ▶ Интерлейкины (ИЛ 1-7, 9-23)
- ▶ Колонiestимулирующие факторы (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, SLF)
- ▶ Факторы некроза опухолей (α -ФНО, β -ФНО)
- ▶ Интерфероны (α ИФН, ВИФН, γ ИФН)
- ▶ Хемокины (ИЛ-8, MIP, MCP)

Функции цитокинов

- медиаторы доиммунного воспаления (ИЛ-1, 6, 12, ФНО)
- медиаторы иммунного воспаления (ИЛ-5, 9, 10, γИФН)
- регуляторы пролиферации и дифференцировки лимфоцитов (ИЛ-2, 4, 13)
- факторы роста клеток, или колониестимулирующие факторы (ИЛ-3, 7, ГМ-КСФ)
- хемокины, или клеточные хемоаттрактанты (ИЛ-8)

Активация клеток иммунной системы



Воспалительная реакция

- ▶ Воспалительная реакция, вызываемая инфекционными агентами и компонентами поврежденных тканей, составляет основу неспецифического иммунного ответа.
- ▶ Активацию компонентов врожденного иммунитета, находящихся, как правило, в организме в неактивной форме, вызывают **медиаторы воспаления**.
- ▶ В результате воспалительной реакции к месту внедрения чужеродных агентов привлекаются и активируются **клетки иммунной системы** (фагоциты, а затем и лимфоциты).
- ▶ Они выделяют **медиаторы воспаления** и участвуют в защите от микробов и опухолей.

Медиаторы воспалительных реакций

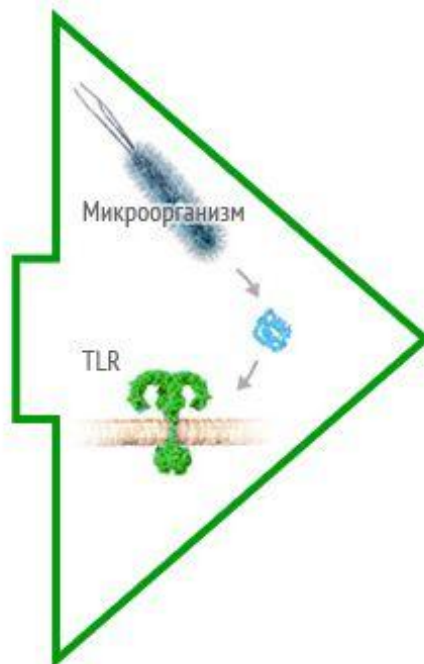


Заражение человеческого тела патогенными микроорганизмами – бактериями, вирусами, паразитами или грибами провоцирует двухступенчатый иммунный ответ.

1 Врожденный иммунитет

- быстрый
- блокирует инфекцию
- не имеет «памяти»

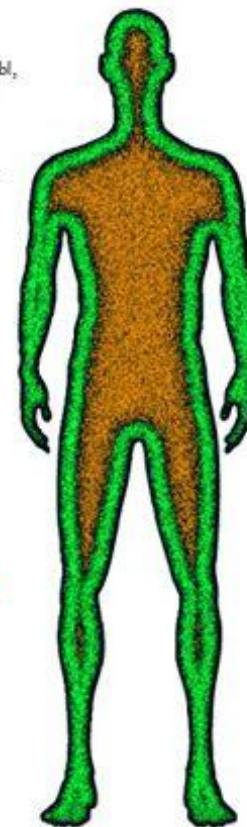
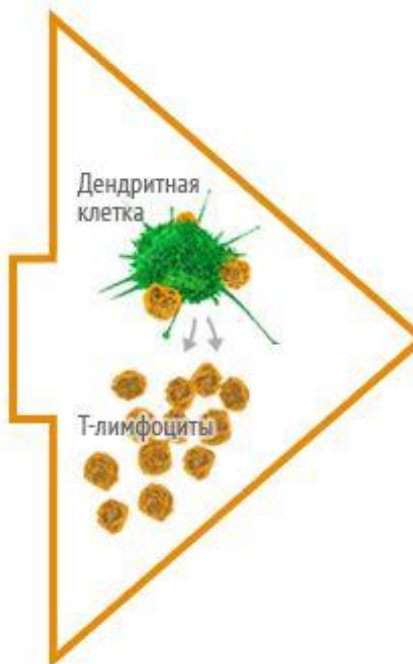
Компоненты микроорганизма связываются со специальным рецептором TLR, расположенным на клетках человеческого тела. Это активирует врожденный иммунитет: запускает воспалительный процесс и разрушение чужеродных микроорганизмов.



2 Адаптивный иммунитет

- более медленный
- очищает организм от инфекции, убивая её полностью
- «самообучается»

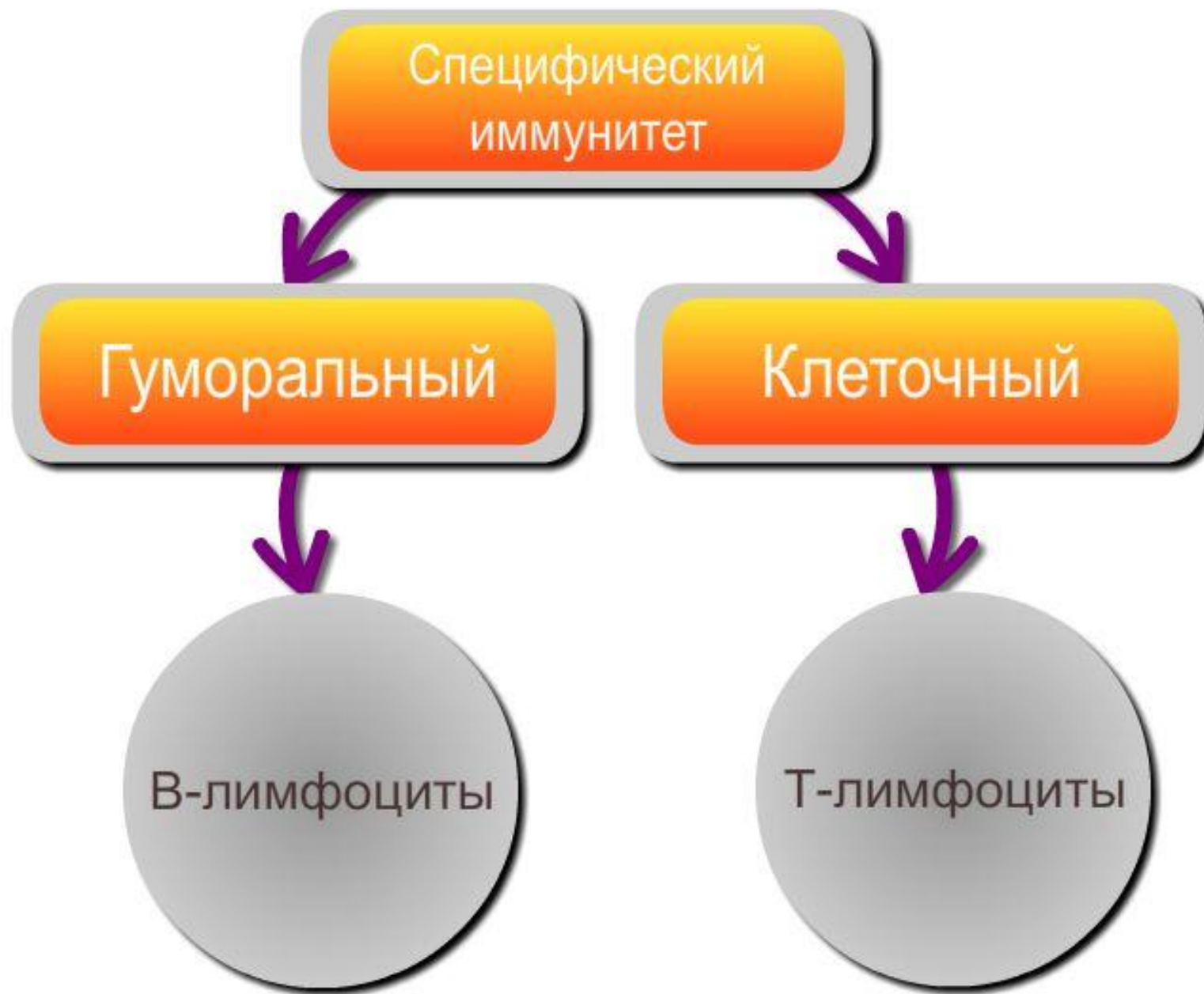
Дендритные клетки активируют Т-лимфоциты, которые запускают адаптивный иммунитет. Затем работает каскад иммунных реакций, формируются антитела и клетки-«киллеры».



Принцип адаптивного иммунитета

- ▶ Адаптивный иммунитет узкоспецифичен, поскольку он направлен против индивидуальных чужеродных молекул — **антигенов**;
- ▶ В адаптивном иммунитете эффекторные клетки не существуют заранее, а формируются в процессе иммунного ответа;
- ▶ В результате адаптивного иммунного ответа формируется иммунологическая память (память о встрече с антигеном), ускоряющая и усиливающая ответ на повторное поступление антигена.

Главными эффекторными клетками адаптивного иммунитета являются лимфоидные клетки - **лимфоциты**



Виды иммунитета

Активный

Естественный
врождённый или
приобретённый
после болезни



Искусственный
приобретённый под
действием вакцины



Пассивный

Естественный
полученный с
молоком матери



Искусственный
приобретённый под
действием лечебной
сыворотки

