# Патогенность и вирулентность микроорганизмов

Мишанина Людмила Александровна

**Патогенность (болезнетворность)** (от греч. pathos - страдание, genos - происхождение) - видовой полидетерминантный признак возбудителя, характеризующий его потенциальную способность вызывать инфекционный (инвазионный) процесс у чувствительного к нему хозяина.

## **Патогенность** характеризуют следующие **признаки**

1. **Потенциальность** может реализоваться при определенных условиях: наличии восприимчивого макроорганизма; определенном влиянии факторов внешней среды.
2. **Видовой признак** проявляется в отношении особей одного вида. Патогенность появилась в ходе эволюции микроорганизма и приспособления его к паразитированию в организме человека.

3. **Полидетерминантность** контролируется совокупностью хромосомных генов и мобильных генетических элементов (плазмид, транспозонов, умеренных фагов). Острова патогенности бактерий - нестабильные фрагменты ДНК некоторых микроорганизмов, где локализованы хромосомные и (или) плазмидные гены, отвечающие за высокий уровень патогенности.

Характеристика островов патогенности:

1) располагаются в геноме патогенных бактерий вблизи генов, кодирующих тРНК, которая часто действует как мишень для интеграции с чужеродной ДНК;

2) отсутствуют в геноме непатогенных бактерий того же или близкородственных видов;

3) составляют 5–20 % генома, содержат до 200 генов, кодирующих один или более фактор патогенности (капсулу, адгезины, инвазины, белки секреторных систем, токсины);

4) могут утрачиваться и передаваться другим микроорганизмам;

5) способны к горизонтальной внутиривидовой и межвидовой передаче, поэтому имеют высокую степень гомологии и часто отличаются соотношением Г+Ц от остальной части генома, что свидетельствует о чужеродном происхождении таких вставок;

6) имеют мозаичное строение, т.к. их участки приобретены в разное время от разных хозяев, структура ОП отражает этапы эволюции микроорганизмов и их хозяев;

7) в состав ОП входят мобильные элементы (IS-последовательности, транспозоны, умеренные фаги), гены подвижности, кодирующие интегразы, транспозазы, участки инициации считывания;

8) в состав геномных ОП входят гены, необходимые для осуществления конкретных функций микроорганизма (получение питательных веществ, резистентность к антибиотикам, патогенность).

4. **Специфичность -** способность вызывать типичные для данного вида возбудителя патоморфологические и патофизиологические изменения в определенных тканях и органах при естественных для него способах заражения.

Специфичность определяется:

– биологическими особенностями возбудителя;

– локализацией возбудителя в организме;

– избирательным поражением тканей и органов.

5. **Динамичность**: патогенность может приобретаться (при определенных условиях патогенными для человека могут быть истинные сапрофиты), изменяться (патогенность одних микроорганизмов может ослабляться, а других усиливаться) и утрачиваться.

**6. Качественная категория.**

Классификация микроорганизмов по степени патогенности:

1) **облигатно-патогенные** способны преодолевать защитные механизмы макроорганизма и вызывать инфекционные заболевания у восприимчивых людей. С одной стороны, основная цель патогенных бактерий - размножение. С другой - бактерии не стремятся убивать хозяина, т. к. в большинстве случаев смерть хозяина означает и гибель микроорганизма;

2) **условно-патогенные** обнаруживают как в окружающей среде, так и в составе нормальной микрофлоры разных биотопов организма человека. При пассивном проникновении (через поврежденную кожу и слизистые) во внутреннюю среду и в стерильные зоны мочевых, дыхательных и половых путей в большой инфицирующей дозе и (или) при резком снижении местного и общего иммунитета УПМ вызывают заболевания. УП представители нормальной микрофлоры находятся с макроорганизмом в отношениях мутуализма, комменсализма или нейтрализма. Их существование обеспечивает естественную резистентность организма и антагонизм к патогенным штаммам. Однако в определенных условиях (иммунодефицитные состояния, травмы, операции) они могут вызывать эндогенные инфекции;

3) **непатогенные** - сапрофиты (греч. sapros - гнилой, phytos - растение) питаются органическими веществами от отмерших организмов, являются симбионтами человека: живут в кишечнике, на коже, на слизистых, где обеспечивают защиту (конкурентным способом не дают патогенным бактериям заселить эти участки) либо участвуют в переваривании пищи и синтезе витаминов. Например, молочнокислые бактерии в кишечнике питаются его содержимым и задерживают развитие гнилостных бактерий.

7. Генотип патогенного микроорганизма фенотипически проявляется **вирулентностью**.

**Вирулентность** - биологическое свойство микроорганизма, характеризующее меру патогенности конкретного штамма патогенного возбудителя (степень фенотипического проявления патогенности в момент исследования). Вирулентность определяет способность микроорганизма в определенной дозе вызывать определенные заболевания.

# Характеристика вирулентности

1. Индивидуальный (штаммовый) признак микроорганизма, количественное выражение патогенности.

2. Вариабельность.

Штаммы вида по этому признаку могут быть:

а) высоковирулентные: обладают способностью вызывать более тяжелые заболевания и быстрее распространяться среди людей, чем слабовирулентные;

б) умеренно вирулентные: вызывают заболевания у здоровых людей в более высоких инфицирующих дозах;

в) слабовирулентные: вызывают заболевания у людей со сниженной функцией иммунной системы;

г) авирулентные: не вызывают заболеваний.

3. Динамичность определяется совокупностью факторов патогенности; подвержена фенотипическому и генотипическому изменению; возможно естественное и искусственное снижение либо повышение вирулентности.

Снижение вирулентности (аттенуация) происходит при создании условий, неблагоприятных для размножения возбудителей, но не вызывающих их гибель.

Может быть:

а) генотипическое:

– мутации;

– рекомбинации;

– утрата внехромосомных факторов наследственности (плазмид, транспозонов, IS-последовательностей);

б) фенотипическое:

– многократное пассирование культур микроорганизмов через организм маловосприимчивых или иммунных животных и людей;

– неблагоприятные условия культивирования при воздействии химических, физических и биологических факторов: отсутствие в питательной среде некоторых веществ или наличие веществ, угнетающих рост, высокие или низкие температуры культивирования, воздействие УФ или гамма-излучения.

**Количественный критерий вирулентности** - минимальное количество микроорганизмов, которое при определенном способе заражения животных определенного вида, веса и возраста в течение заданного времени вызывает гибель определенного количества животных или заболевание. Оценка степени вирулентности осуществляется в условиях эксперимента на животных и не может быть целиком распространена на инфекционную патологию у людей.

# Показатели, характеризующие степень вирулентности:

а) Dcl (Dosis certe letalis) - наименьшая доза микробных клеток, являющаяся смертельной для всех 100 % животных, взятых в опыт;

б) Dlm (Dosis letalis minima) - наименьшая доза микробных клеток, которая при определенном способе заражения вызывает гибель 95 % восприимчивых подопытных животных определенного вида, веса и возраста в течение заданного времени;

в) LD50 (Dosis letalis 50 %) - доза микробных клеток, вызывающая гибель 50 % зараженных животных, является более точной дозой для сравнения относительной вирулентности различных бактерий;

г) ИД50 (инфицирующая доза 50 %) - доза микробных клеток, которая вызывает клинически проявляющуюся локальную или генерализованную инфекцию у 50 % особей. Вирулентность связана с токсигенностью (способностью образования токсинов) и инвазивностью (способностью проникать в ткани хозяина, размножаться и распространяться). Токсигенность и инвазивность имеют самостоятельный генетический контроль, часто находятся в обратной зависимости (возбудитель с высокой токсигенностью может обладать низкой инвазивностью и наоборот).

Каждому патогенному виду микроорганизмов присущ свойственный только ему набор конкретных материальных субстратов - **факторов патогенности**.

В роли факторов патогенности выступают:

– структурные компоненты микробной клетки (белки, полисахариды, липиды и их комплексы);

– ферментные системы;

– бактериальные токсины;

– метаболиты, выделяемые в среду.

Факторы патогенности обеспечивают основные этапы инфекционного процесса:

– проникновение паразита в макроорганизм и адаптацию его там;

– адгезию - способность бактерий прикрепляться к клеткам макроорганизма;

– колонизацию - размножение бактерий на поверхности клеток макроорганизма;

– инвазию - проникновение бактерий через слизистые и соединительнотканные барьеры макроорганизма в подлежащие ткани;

– агрессию - подавление неспецифической и иммунной защиты макроорганизма;

– повреждение клеток и тканей экзотоксинами, эндотоксинами, ферментами обмена веществ и ферментами-токсинами;

– переход возбудителя к другому хозяину.

# Классификации экзотоксинов

## I. По молекулярной организации экзотоксины делятся на 2 группы:

1. **Состоящие из двух фрагментов**: имеют бифункциональную АВ-структуру: ферментативно активная субъединица А (активатор, имеет большую молекулярную массу) нековалентно связана с транспортной субъединицей В (имеет меньшую молекулярную массу), непосредственно взаимодействующей со специфическим рецептором клетки-мишени. Токсическая группа А проникает внутрь клетки и блокирует метаболические реакции. Высокая токсичность белковых токсинов объясняется особенностью строения участков их молекул, имитирующих структуру макромолекул организма, поэтому по механизму действия они являются антиметаболитами. Типичную АВ-структуру имеют ST-токсины, термолабильный токсин E.*coli*, холерный токсин и экзотоксин бордетеллы коклюша.

2. **Составляющие единую полипептидную цепь.** Нейротоксины синтезируются в виде неактивных полипептидов с молекулярной массой до 150 кДа. Они высвобождаются при лизисе бактериальной клетки и активируются путем протеолитического расщепления незащищенной петли полипептида. Каждая активная молекула нейротоксина состоит из тяжелой (100 кДа) и легкой (50 кДа) цепочек, соединенных единичной дисульфидной связью. Тяжелая цепочка нейротоксинов содержит два домена: участок, ответственный за транслокацию токсина и область, регулирующую связывание токсина с клеткой. Легкие цепочки нейротоксинов содержат цинксвязывающие последовательности, необходимые для осуществления протеазной активности токсина, зависящей от ионов цинка.

**II. По степени связи с бактериальной клеткой** экзотоксины делятся на 3 класса:

1. **Секретируемые во внешнюю среду** (экзотоксин *C. diphteriae*; отечный, летальный токсин *B. anthracis*).

2. **Частично секретируемые и частично связанные с микроорганизмом** (тетаноспазмин *C. tetani*, нейротоксин *C. botulinum*).

3. **Связанные с микроорганизмом и попадающие в окружающую среду при разрушении клетки** (цито-, энтеро-, нейротоксин *S. dysenteriae*, «мышиный» токсин *Y. pestis*).

III. **По механизму действия** бактериальные токсины делятся на 6 групп:

1. **Мембранотоксины, повреждающие клеточные мембраны**: вызывают разрушение клеток в результате формирования пор. Формируя трансмембранные поры, они нарушают селективный вход и выход ионов через плазматическую мембрану (RTX-токсины Грам– бактерий, α-токсин *C. perfringens*, стрептолизин *S. pyogenes*, α-токсин *S. aureus* (одна из фракций экзотоксина, лейкоцидин)).

2. **Ингибирующие белковый синтез**: субстратами для этих токсинов являются фактор элонгации и рибосомальная РНК. Подавление белкового синтеза приводит в итоге к гибели клетки-мишени. Дифтерийный экзотоксин и экзотоксин А. *Pseudomonas* вызывают АДФ-рибозилирование фактора элонгации, нарушая синтез белка. *S. dysenteriae* серотипа 1 и *E. coli* вырабатывают ST-токсины, инактивирующие рибосомальную РНК и нарушающие ее взаимодействие с факторами элонгации. ST-токсины являются мощными цитотоксинами.

3. **Активирующие пути метаболизма, контролируемые вторичными мессенджерами:** нарушают синтез различных клеточных белков, не вызывая непосредственной гибели клеток. Активация или модификация вторичных мессенджеров под действием токсинов обусловливает нарушения процессов передачи сигналов, имеющих значение в поддержании разнообразных функций клеток (функциональные блокаторы).

4. **Суперантигены, активирующие иммунный ответ макроорганизма** (стафилококковые энтеротоксины серотипов A–E, G и H, пирогенные экзотоксины стрептококков группы A (серотипы A–C и F), суперантиген стрептококков группы A и стафилококковый суперантиген). Эти белковые молекулы напрямую связываются с рецепторами Т-лимфоцитов, что приводит к массивной пролиферации последних, которая сопровождается массивным высвобождением лимфоцитарных и моноцитарных цитокинов. Цитокины вызывают гипотензию, высокую температуру тела и диффузную эритематозную сыпь.

5. **Эксфолиатины *S. aureus***, влияющие на процесс взаимодействия клеток между собой и с межклеточными веществами, вызывают пузырчатку новорожденных (отслоение эпидермиса и образование сливающихся пузырей, жидкость в которых стерильна; фокус стафилококковой инфекции находится при этом вдали от места кожного повреждения, чаще всего в пупочной ранке).

6. **Эритрогенины *S. pyogenes***, вызывающие сыпь при скарлатине и покраснение кожи при внутрикожном введении восприимчивым людям.

# Эндотоксины

1. Липополисахаридные комплексы КС, главным образом Грам–бактерий, освобождаются только после гибели бактерий. Существенной частью эндотоксина считается липид А, однако токсические свойства эндотоксина определяются всей молекулой ЛПС, поскольку один липид А менее токсичен, чем молекула ЛПС в целом. Образование эндотоксинов присуще энтеробактериям, бруцеллам, риккетсиям, чумной палочке.

2. Менее токсичны, чем экзотоксины.

3. Неспецифичны: в сыворотке крови переболевших людей и при иммунизации животных различными ЛПС обнаруживаются антитела низкой специфичности и наблюдается сходная клиническая картина.

4. Действуют быстро.

5. Являются гаптенами или слабыми антигенами, обладают слабой иммуногенностью. Сыворотка животного, иммунизированного эндотоксином, обладает слабой антитоксической активностью и не нейтрализует эндотоксин.

6. Термостабильны, не инактивируются температурой, при нагревании активность эндотоксина повышается.

7. Не инактивируются химически (не переходят в анатоксины при обработке формалином).

Спасибо за внимание!