

**НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ
от "а" до "я" (приложение)**

Активные формы кислорода (АФК)

- Активные формы кислорода (АФК):*
- супероксидный анион-радикал, супероксиданион (O_2^-)
 - протонированная форма супероксиданиона (HO_2)
 - синглетный кислород
 - гидроксильный радикал ($HO\cdot$)
 - перекись водорода (H_2O_2)
 - пероксинитрит ($ONOO\cdot$)
- АФК образуются в основном в нейтрофилах (за счет активности НАДФ-оксидазы, МПО, ксантиноксидазы, фосфолипазы A2), эозинофилах (с участием МПО /ЭПО - эозинофильной пероксидазы/, фосфолипазы A2) и тромбоцитах (фосфолипаза A2). Самыми токсичными являются $OH\cdot$ и гипохлориты (OCl).
- Действию АФК противостоят антиоксиданты - супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, мелатонин, витамины E, A, каротин и другие. АФК участвуют в расщеплении микробов в фаголизосомах, образовании гноя (повреждении тканей).

Альфа-1-антипротеазный ингибитор

(альфа-1-антитрипсин)
Альфа-1-антитрипсин является главным ингибитором трипсина и других протеиназ, которые из поджелудочной железы могут попадать в кровь. Белок (протеин) острой фазы воспаления (ПОФ). Молекулярная масса (М.) низкая - 54 кД, поэтому легко покидает русло крови, выходит в интерстиций и взаимодействует с протеиназами ткани. Период полувыведения 6 дней. Содержание - 2,4-4,0 г/л в норме (при воспалении повышается до 5-7 г/л). При развитии воспаления у взрослых концентрация повышается через 1-2 недели, у детей - на 1-3 сутки. Синтезируется гепатоцитами.

Содержание повышено (острофазная реакция)	Содержание снижено
<ul style="list-style-type: none"> - Острые и хронические инфекционные заболевания - Острый гепатит и цирроз печени в активной фазе - СКВ - Некротические процессы - Ишемический инсульт - Постоперационные состояния - Вакцинация - Злокачественная опухоль с метастазами - Лимфогранулематоз - Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> - Нephротический синдром - Тяжелые гастроэнтеропатии - Эмфизема легких (наследственный дефицит) - Ожоговая травма (дефицит отражает тяжесть ожоговых больных) - Болезни печени <ul style="list-style-type: none"> -- Криптогенный гепатит у детей (наследственный дефицит)

Свойства

- Угнетает активность трипсина, химотрипсина, эластазы, коллагеназы, тромбина, плазминогена, ренина, нейтральных лизосомальных протеаз, в некоторой степени - калликреина. Составляет приблизительно 90% антипротеолитической ферментативной активности сыворотки. Защищает ткани легких от разрушения эластазой нейтрофилов.
 - Блокирует фибринолиз (это ухудшает микроциркуляцию в поврежденных тканях)
 - Препятствует деструкции тканей, уменьшает явления ДВС-синдрома. Усиленно расходуется при заболеваниях, сопровождающихся распадом тканей.
- При недостаточности альфа-1-антитрипсина не тормозится эластаза нейтрофилов, расщепляются соединительнотканые структуры, развиваются деструктивные процессы и воспаление. Чаще поражается соединительная ткань легких, где разрушаются межальвеолярные перегородки и вместо отдельных альвеол появляются обширные полости (легочная эмфизема). Лечение: инфузии данного ингибитора (проластина), экстрагированного из плазмы крови.

Альфа-1-антихимотрипсин

Белок острой фазы воспаления. М. 68 кД. Антипротеаза, инактивирующая в частности, катепсин G. Синтезируется гепатоцитами. Содержание повышается при травмах, инфаркте миокарда, инфекциях, неогенезе.

Альфа-2-макроглобулин

БОФ. Молекула макроглобулина состоит из 4 идентичных субъединиц, две из которых посредством дисульфидных связей образуют димер, а два димера, соединенные связями нековалентной природы, формируют нативную молекулу белка. Молекулярная масса субъединицы составляет около 170 кД, а молекулы макроглобулина - около 725 кД.

Синтезируется вне печени. Содержится в цитозоле клеток, плазме крови, лимфе, моче, слоне, спинномозговой и синовиальной жидкости, т.е. практически во всех биологических жидкостях организма. Концентрация - 2-4 г/л. Локальный дефицит макроглобулинов приводит к развитию воспаления.

Свойства

- Антипротеазная активность (в отношении пламина, тромбина, калликреина, ферментов классического пути активации комплемента).
- Макроглобулины связывают гидролазы без блокирования активного центра, что отличает их от серпинов, которые полностью ингибируют активность ферментов. Ковалентное связывание фермента происходит внутри т.н. "ловушки" макроглобулина.
- Период полувыведения не превышает 1,5 минут (комплекс серпин-протеиназа циркулирует часами). Выведение происходит через макроглобулиновый-липопротеиновый рецептор (LRP), или CD91, выполняющий функции основного рецептора эндцитоза на многих клетках.
- Белок-"мусорщик". Удаляет все чужеродные лектины, ряд эндогенных и экзогенных компонентов.
- Переносчик гормонов пептидной природы, биогенных аминов и металлов
- Иммуномодулятор
- Нативный макроглобулин регулирует активность цинк-зависимого гормона тимулина, управляет биосинтезом ИЛ-2 в тимусе.
- Комплексы макроглобулина с антигенами вирусов увеличивают продукцию антител в десятки раз по сравнению с иммунизацией свободными капсидными белками.
- Макроглобулины образуют комплексы с ЦИК, вирусами, подавляя их инвазивные свойства.
- Влияние на рост опухолей
- Рост злокачественных опухолей практически во всех случаях сопровождается секрецией гидролаз, разрушающих окружающие ткани. Дефицит макроглобулинов и серпинов приводит к интенсивному метастазированию.

Амилоид

- Белки острой фазы /БОФ/ воспаления.
- **Амилоид А** (сывороточный амилоид А; SAA)
Синтезируется гепатоцитами. Аполипопротеин.
 - **Амилоид Р** - сывороточный амилоид Р (SAP, пентраксин 2, РТХ2) БОФ, родственный СРБ.
Аполипопротеин; транспортный белок.
Сывороточный амилоид Р (SAP) связывает зимозан грибов, С4bp, фибронектин, гистоны, хроматин.
Синтезируются гепатоцитами. Уровень в норме, как и СРБ, очень низкий (30-70 мкг/мл сыворотки). Концентрация в 2-4 раза повышена при ревматоидном артрите, коллагенозах, амилоидозах.
- Свойства*
- Противовоспалительные свойства
 - При связывании с хроматином и гистонами активирует комплемент по классическому пути.
 - Участие в формировании фибрилл амилоида
 - Ингибирует эластазу (препятствует "разборке" амилоида)
 - Участвует в элиминации модифицированного ЛПВП, ЛПВП-связанного холестерина из циркуляции (опсонические свойства).

Белки острой фазы воспаления (БОФ; БОВ)

БОФ (acute-phase protein) включают примерно 20 белков, содержание которых резко меняется в острую фазу воспаления.

БОФ - адаптивные белки; отсутствие синтеза БОФ при воспалении (к примеру, у недоношенных новорожденных) является плохим прогностическим признаком.

Условно к БОФ можно отнести глюкокортикоиды, провоспалительные пептиды (ИЛ-1, ФНО-альфа, ИЛ-8, ИФ-гамма, ИЛ-6 ...). Вазопрессин и другие молекулы, концентрация которых также резко меняется в острую фазу воспаления (вернее, даже определяет само развитие воспаления).

БОФ

- | | |
|--|--|
| <p>"позитивные"
(концентрация которых значительно повышается)</p> <ul style="list-style-type: none"> * <i>Очень сильные БОФ</i>
(концентрация увеличивается в 20-1000 раз) <ul style="list-style-type: none"> - СРБ - амилоид А * <i>Сильные БОФ</i>
(содержание увеличивается в 2-5 раз) <ul style="list-style-type: none"> - фибриноген - гаптоглобин - орозомукоид (альфа-1-кислый гликопротеин) - α-1-антитрипсин (=альфа-1-антипротеазный ингибитор) - α-1-антихимотрипсин * <i>Слабые БОФ</i>
(уровень увеличивается на 30-60% /в 1,5 раза/) <ul style="list-style-type: none"> - антитромбин-III - церулоплазмин - С3, С4, С1s, С2, В, С5, С6, С9, С1-ин | <p>"негативные"
(концентрация которых снижается при воспалении)</p> <ul style="list-style-type: none"> - преальбумин - трансферрин - апо(протеин)А1, апоА2 - гистидин-обогащенный гликопротеин (гистидин является "уборщиком" гидроксильного радикала) - интер-α-антитрипсин - α2-HS-гликопротеин |
|--|--|

БОФ делят на 3 группы

- | | | |
|---|---|---|
| <p><u>Белки системы комплемента</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - С1-ин (С1-ин-активатор) - С1 - С3 - С4 - С5 - С9 - Фактор В | <p><u>Белки со специфическими функциями</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Фибриноген - С-РБ (С-реактивный белок) - Ингибиторы ферментов - СОД (супероксид-дисмутаза) - Амилоид Р - ЛПС-связывающий белок - Альфа-1-кислый гликопротеин (орозомукоид) - Манноза-связывающий белок - АПОА1, апоА2 | <p><u>Транспортные белки</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Преальбумин - Гаптоглобин - Гемопексин - Церулоплазмин - Трансферрин |
|---|---|---|

Содержание БОФ

	В норме	При ост-ром вос-палении	Функции
СРБ	до 10 мкг/мл	> 30 мкг/мл	Опсоническая, активация комплемента
Амилоид А	до 30 мкг/мл		Связывание холестерина
С3-компонент комплемента	100 мг% (1 г/л)	2-3 г/л	Опсоническая
С4-компонент комплемента	(550-1200) мг/л		растворение ЦИК
С1q-субкомпонент комплемента	200-500 мкг/мл		Опсоническая
Фибриноген	100%		-"- , торможение образования ЦИК, стимуляция иммунного ответа
Орозомукоид (Om)	2-4,5 г/л	6-10 г/л	Свертывание крови (ограничение инфекционного очага), морфогенез (фиброз)
Трансферрин	550-1400 мг/л = мкг/мл	1,5-3 г/л	Транспортный белок
Гемопексин	0,6-0,9 г/л		Уровень повышен при неогенезе
Церулоплазмин	3030±350 мкг/мл		Торможение ПОЛ (за счет связывания Fe ²⁺)
СОД	200-600 мкг/мл	1-2 г/л	- " -
Гаптоглобин (Hr)	0,3-0,6 г/л	3-6 г/л	- " -
α-2-макроглобулин	1-3 г/л (0,6-2,7) г/л		связывание катепсинов В, Н, I
	2150±150 мкг/мл		Антипротеазные

α -1-антитрипсин (α -1-антипротеазный ингибитор)	(500-2500 мг/л) 2,5-4,0 г/л	5-7 г/л	свойства - " -
α -1-антихимотрипсин	550-1400 мкг/мл 300-600 мкг/мл		
Антитромбин-III C1-In, ф. I, ф. H Преальбумин	210-300 мг/л 300±20 мкг/мл		- " - Транспорт витами- нов, гормонов /61/

Гаптоглобин

Белок острой фазы воспаления (БОФ).

Биохимия

Гаптоглобин (Hr) - альфа-2-глобулин; гликопротеин, содержащий 16% углеводов (в бета-цепи молекулы). Белок плазмы крови.

Состоит из двух идентичных тяжелых бета-цепей (M. по 40 кД) и двух легких альфа-цепей (с M. по 9,1 кД).

Разделяют 3 типа белка:

- Hr 1-1 (M. 85 кД) 100 кД
- Hr 1-2 200 кД
- Hr 2-2 (M. 160 кД) 400 кД (у человека один из них)

Период полувыведения - 4 дня.

Синтез, содержание

Синтезируется в печени, селезенке, ЛУ, тимусе. Концентрация в сыворотке - 100-300 мг%, однако лица с фенотипом Hr 2-2 имеют тенденцию к более низкому содержанию (иногда отсутствию) гаптоглобина в крови. Уровень гаптоглобина отражает степень деструкции тканей.

При концентрации ниже 25 мг% можно предположить диагноз гемолитической болезни.

Свойства

Антиоксидантное действие обусловлено способностью связывать гемоглобин, появляющийся при гемолизе эритроцитов, что резко ограничивает способность гемоглобина инициировать развитие свободнорадикальных реакций.

- Основная физиологическая функция гаптоглобина состоит в связывании находящегося в кровеносном русле внеэритроцитарного гемоглобина и в транспортировке его в клетки ретикулоэндотелиальной системы. Комплексы Hb-Hr распадаются в основном в гепатоцитах. Период полувыведения из крови - 10-20 минут.
- Препятствует потере железа через почки. [Комплексы Hb-Hr не фиксируются клубочками почек; то есть гаптоглобин защищает орган от повреждающего действия гемоглобина и предотвращает гемосидероз почек.]
- Связывание с продуктами распада клеток, в т.ч. с протеазами (например, катепсином B, D, некоторыми компонентами АПК).
- Антиферментативная активность (в частности, в отношении лизосомальных тиоловых протеаз, катепсинов B, H, I).

Гемопексин

Гемопексин - белок плазмы крови, связывающий свободный гемоглобин (геминовые простетические группы) и транспортирующий его в печень для высвобождения железа. Связывание гема резко ограничивает возможность развития свободнорадикальных реакций. Антиоксидант.

Синтезируется гепатоцитами.

Способен формировать комплексы с широкой группой железосодержащих веществ (гемоглобином, миоглобином, каталазой и др.) и тем самым препятствовать потере железа через почечный фильтр.

Содержание гемопексина уменьшается в крови при гемолизе, заболеваниях печени и почек и увеличивается при воспалениях.

Гранзимы

Гранзимы - сериновые протеазы. При проникновении в клетку активируют другие сериновые протеазы - каспазы. Каспазы через посредников приводят к активации эндонуклеазы, деградации ДНК и запуску апоптоза. Гранзим B (GrB) является главным компонентом ЦТЛ.

Дефензины

Дефензины (дефенсины, defensins; от англ. "defense" - защита) - катионные цистеинсодержащие пептиды с антимикробными свойствами.

Синтезируются в нейтрофилах и клетках эпителия слизистых оболочек (тонкого кишечника). Количество дефензинов особенно велико в нейтрофилах (составляют 50% белков первичных /азурофиль-

ных/ гранул). Активация нейтрофилов приводит к быстрому высвобождению дефензинов. В нормальной плазме присутствует очень низкий уровень данных катионных пептидов (от неопределяемых величин до 50-100 нг/мл); в условиях сепсиса содержание может возрасти до 10 мг/мл и выше.
У человека описано 4 молекулы дефензинов (human beta defensins /HBD/) нейтрофилов: HNP-1 - HNP-4 (defensin human neutrophil peptide).

Свойства

- Антимикробные свойства в отношении ряда бактерий, грибов и вирусов (бифидобактерии к дефензинам резистентны)
- Дефензины - богатые аргинином белки, поэтому сорбируются на отрицательно заряженных мембранных структурах различных микроорганизмов (ЛПС, кислых фосфолипидах, тейхоевых кислотах). За счет гидрофобных сайтов встраиваются в липидный слой клетки и нарушают проницаемость оболочек.
- Хемотаксическая активность
- Связывание с гепарином (отсюда некоторое снижение антикоагулянтной активности при выбросе дефензинов нейтрофилами).

ЕКК

(естественные клетки киллеры; = NK-клетки)

...

Интерфероны

Интерфероны (ИФ) - секреторные видоспецифичные белки, обладающие противовирусной, противоопухолевой и иммунорегуляторной активностью. Интерфероны - главные цитокины, ответственные за усиление активности CD8 клеток (Тс) и противовирусную защиту. Предполагаемый механизм антимикробного действия: торможение экспрессии рецептора для трансферрина (без железа угнетается метаболизм клеток и репродукция внутриклеточных паразитов).

ИФ используются для лечения онкологических, инфекционных заболеваний (ИФ-альфа, ИФ-бета), ряда аутоиммунных болезней (ИФ-бета). Длительное введение рекомбинантных ИФ стимулирует образование у 30% больных антител к ИФ.

Биохимия

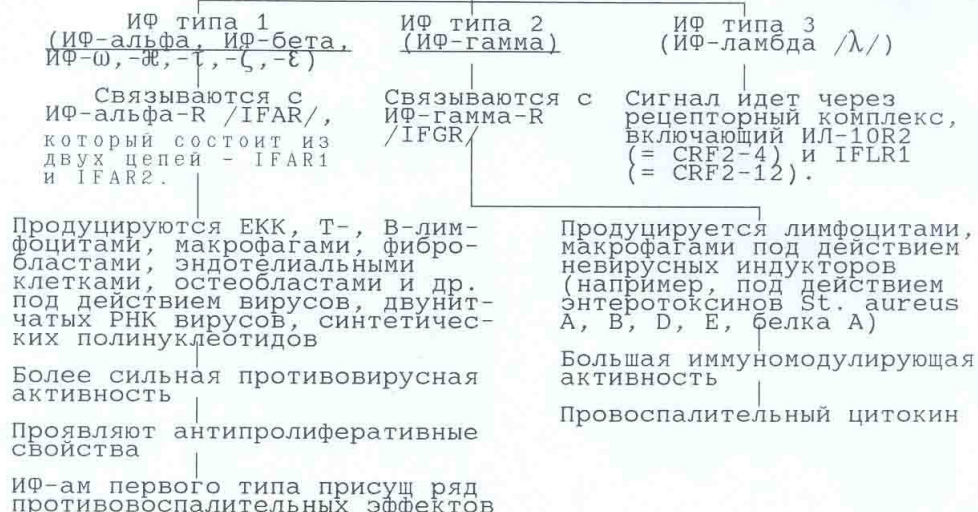
Интерфероны - гетерогенные (более 20 разновидностей) гликопротеины с молекулярной массой от 16 до 45 кД.

Концентрация в крови - 2 МЕ/мл. У грудных детей концентрация ИФ несколько выше.

Стимуляторы синтеза интерферонов

- Нуклеиновые кислоты
- Имитаторы НК - сополимеры типа поли(Г), поли(Ц) и др.
- Фрагменты собственной ДНК, двуниевой РНК
- Вирусы, бактерии, эндотоксины и др.

Три типа ИФ /IF/
(в зависимости от рецептора, через который проходит сигнал)



Свойства

Ведущими свойствами считаются антимикробный (антипролиферативный) антивирусный и антибактериальный и иммуномодулирующий эффект. После удаления гена ИФ-гамма развиваются множественные дефекты в иммунной системе.

- Иммуномодулирующие свойства
 - Стимуляция Th1 (клеточного иммунного ответа), важных в противоопухолевой, противовирусной защите
 - Торможение Th2, т.е. гуморального иммунного ответа
 - Ингибция роста, размножения клеток и внутриклеточных микробов (вирусов, бактерий, простейших, паразитов)
Наиболее чувствительными к ИФ являются РНК-содержащие вирусы, в частности, вирус везикулярного стоматита.
 - Усиление синтеза и экспрессии
 - HLA антигенов I и II классов,
 - молекул адгезии (что способствует дифференцировке опухолевых клеток, то есть они теряют свойство иммортализации)
 - p53 (отсюда повышение апоптической активности пораженных или опухолевых клеток)
 - Подавление активности нормальных и злокачественных клеток
- Все классы ИФ значимы в отношении РНК-вирусной инфекции.

Получение

- Выделение из культуры лейкоцитов, фибробластов и других клеток.

Схема получения: культуру клеток заражают одним из непатогенных для человека вирусов (вирусами Сендай, вирусами болезни Ньюкаста, везикулярного стоматита), через сутки центрифугируют, надосадок очищают аффинной хроматографией, далее проводят ультрафильтрацию, лиофилизацию, стандартизацию.

- Химический синтез активной части молекулы
- Включение гена ИФ в бактериальные клетки (*E.coli*) для получения рекомбинантного ИФ. ИФ выделяют из экстракта осадка клеток *E.c.* аффинной хроматографией на колонке с мНАТ к ИФ.

Схема получения: накопление рекомбинантного штамма (1-2 суток), отделение биомассы, разрушение структур, ресуспендирование в буфере, ультрафильтрация, аффинная хроматография супернатанта (надосадка) на колонке с моноклональными антителами. лиофильная сушка и стандартизация.

(Из крови ИФ не выделяют, так как для получения одного грамма ИФ необходимо обработать 100 тысяч литров сыворотки.)

Кателицидины

Кателицидины - семейство антимикробных белков. В основном обнаруживаются в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов.

Кателицидины содержатся в гранулах нейтрофилов как пропептиды, которые реализуются внеклеточно. Сериновые протеазы нейтрофила расщепляют предшественников полипептида во внеклеточном пространстве. При этом освобождается и активируется антибактериальный пептид. Ингибция нейтрофильных эластаз предотвращает активацию кателицидина и препятствует выведению бактерий из раны.

Катионный антимикробный белок (hCAP)18 является на сегодняшний день единственным идентифицированным человеческим кателицидином. hCAP18 (18 кД) также присутствует в субпопуляциях лимфоцитов и моноцитов, в сквамозном эпителии (рта, языка, пищевода, шейки матки и вагины), пульмонарном эпителии, кератиноцитах во время воспалительных кожных заболеваний и при эпидидимите.

Антибактериальный С-концевой hCAP18, LL37 (37 аминокислот), проявляет антимикробную активность как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий. У людей кателицидин LL37 обнаружен в нейтрофилах, лимфоцитах, яичках, дыхательном эпителии, коже и в различных вариантах слущивающегося эпителия. В кератиноцитах экспрессия кателицидин-гена индуцируется при воспалительных процессах. Недостаточность LL37 в слюне сочетается с заболеваниями периодаонта. LL37 проявляет хемотаксические свойства в отношении нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. Нормальное содержание LL37 в плазме составляет 1,2-1,8 мкг/мл. Во время инфекционных заболеваний концентрация повышается.

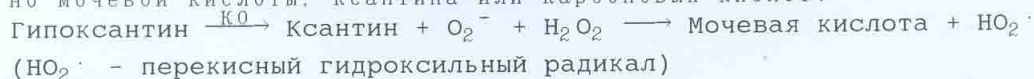
Катионные белки

К катионным белкам относятся дефензины (см.) нейтрофилов, лизоцим (см.), основной белок эозинофилов и др. Содержатся в гранулах эозинофилов, нейтрофилов и тромбоцитов. На 50% состоят из гидрофобных аминокислотных остатков и в избытке содержат аргинин и лизин. Проникают в оболочки клеток и повышают их проницаемость. Вызывают агрегацию лигандов (в т.ч. бактерий).

Многие микробы (анаэробные бактерии, кишечные палочки и сальмонеллы и др.) устойчивы к катионным белкам.

Ксантиноксидаза

Ксантиноксидаза /КО/ - фермент класса оксидоредуктаз (КФ 1.2.3.2), катализирующий окисление ксантина, гипоксантина и альдегидов с поглощением кислорода и образованием соответственно мочевой кислоты, ксантина или карбоновых кислот.



Лактоферрин

Лактоферрин (белок семейства трансферринов /негемовых ферропротеидов/) - железосодержащий (Fe³⁺) гликопротеин с М. 77 кД. Способен транспортировать Fe, Cu, Zn. Относится к хелаторам клеток.

Впервые был обнаружен в молоке коров (отсюда название). Содержание в молоке до 1-6 мг/мл.

Является основным железосвязывающим белком слизистых оболочек млекопитающих.

Лактоферрин - главный компонент вторичных (специфических) гранул нейтрофилов. Секретируется нейтрофилами, эпителиальными клетками (молочных желез), клетками железистого эпителия, костного мозга.

Содержится в молоке, сыворотке крови, моче, слюне и ликворе. Защищает новорожденного в ранние сроки постнатального периода.

Свойства

- Связывание и перенос ионов Fe³⁺
- Антимикробные (хелатирует железо из бактерий, что лишает микробы возможности размножаться)
- Физиологический регулятор гранулопоэза (ингибирует пролиферацию клеток ретикулума (ремнантов /остатков/ липопротеинов очень низкой плотности)
- Иммуномодуляция
- Лактоферрин индуцирует выход ионов калия из кишечных палочек и диссипацию (= рассеяние) трансмембранного электрического потенциала.

Лектины

Лектины - гликопротеины, способные связываться с определенными моносахаридными звеньями в полисахаридах и гликопротеидах. Лектин-зависимый фагоцитоз - самый древний механизм утилизации ряда чужеродных субстанций.

Свойства

- Связывание и удаление (посредством индукции фагоцитоза) из кровотока вирусов, ЛПС, иммунных комплексов, образованных IgA и IgG, факторов роста, трансферрина, транскобаламина, ЛППП. Рецепторы лектинового типа имеются на фагоцитах клеток печени и селезенки. Идентифицировано около десятка С-лектиновых рецепторов: DEC205 (CD205), рецептор маннозы (CD206), лангерин (CD207) и т.д. С-лектиновые рецепторы участвуют в распознавании дендритными клетками углеводной части гликоконъюгатов (гликопротеинов, гликолипидов).
- Обеспечение специфических межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, особенно у растений.
- Индукция агглютинации и пролиферации клеток (рецепторы для лектинов есть, в частности, на лимфоцитах)

Примеры

- Con A (конканавалин А из семян Canavalin ensifermis) - митоген для Т-лимфоцитов
- Лектин лаконоса - митоген для Т- и В-лимфоцитов
- Джекалин (выделен из экстракта хлебного дерева) - митоген для Т-хелперов (CD4+); активатор В-лимфоцитов
- Фитогемагглютинин (ФГА) - митоген для Т-клеток. Получают из экстракта Phaseolus vulgaris или Phaseolus communis.
- Лектин клешевины (Ricin communis) - рицин - агглютиноген эритроцитов (вызывает при внутривенном введении мгновенную смерть).

Лизоцим

Лизоцим - фермент мурамидаза (М. 15 кД), расщепляющий клеточную стенку бактерий (бактерицидное действие). Открыт Флемингом в 1922г.
До 50% всего лизоцима организма человека сосредоточено в специфических гранулах ПМЛ.

Субстраты, содержащие лизоцим

- Лизоцим обнаружен у ряда микробов, в т.ч. вирусов (бактериофагов), синегнойной палочки (40% штаммов), патогенной кишечной палочки, стафилококков, некоторых сальмонелл.

- Соки растений

Животные и человек (нет лизоцима в СМЖ, моче, поту)

- Слезная жидкость (концентрация лизоцима высокая)

Лизоцим слезной жидкости обеспечивает устойчивость роговицы особенно к кокковой микрофлоре (в отношении некоторых кокков слеза действует в разведении в 10 млн раз).

- Слюна (у человека концентрация лизоцима низкая)

- Кровь

Уровень лизоцима наиболее высок в сыворотке новорожденного; держится на высоком уровне до 3 лет, затем с возрастом содержание падает до 2 мг/л.

- Слизистые оболочки

- Молоко

В женском молоке лизоцима в 100 тысяч раз больше, чем в коровьем.

- Яйца

Лизоцим полностью обеспечивает антибактериальную (противостафилококковую) активность свежих яиц.

- Икра разных рыб

Свойства

- Антимикробные свойства

Значение лизоцима как микробицидного фактора невелико в связи с весьма ограниченным антибактериальным спектром. К лизоциму чувствительны многие сапрофиты, некоторые патогенные и условно-патогенные (кокки) бактерии.

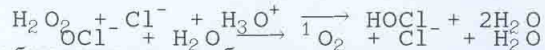
- Стимуляция репаративных процессов

- Снижение продукции активных форм кислорода (АФК). Отсюда противовоспалительные свойства.

- Иммуномодуляторные свойства

Миелопероксидаза

Миелопероксидаза (МПО; пероксидаза лейкоцитов; донор: H_2O_2 -оксидоредуктаза, КФ 1.11.1.7) - окислительный фермент, катализирующий пероксидацию хлоридов в гипохлориты (бактерицидные агенты).



При этом образуются наиболее разрушительные формы активного кислорода - OCl^- , O_2 , HO^+ , хлорамины. Физиологическое значение гипохлоритов - внутриклеточный киллинг микробов в фагоцитах.

$HOCl/OCl^-$ - сильный окислитель и хлорирующий агент. Вступает в реакцию с НК-ми, углеводами, аминокислотами, белками, деструктурирует ненасыщенные фосфатидилхолины.

Биохимия

МПО - H_2O_2 -оксидоредуктаза (КФ 1.11.1.7) - гемопротейн с М. 120-160 кД, состоящий из двух тяжелых (альфа; М. 55-63 кД) и двух легких (бета; М. 10-15 кД) субъединиц. Бета-субъединицы соединены единичной дисульфидной связью и содержат две ковалентно сцепленные железосодержащие протетические группы. При низких значениях pH (оптимум 5) образуются гипогалоиды - $HOCl$ (гипохлорит), $NOBr$, NOI (активные формы галогенов) посредством двухэлектронного окисления. [Поскольку гипохлориты зеленого цвета, они придают данный оттенок гною и мокроте.]

МПО обладает хорошей растворимостью в липидной фазе мембран. При высвобождении в процессе дегрануляции фермент преимущественно концентрируется на границе раздела фаз и участвует в создании микробицидного потенциала слизистых поверхностей тела человека.

Синтез

МПО - маркер клеток миелоидного ряда. Фермент обнаружен в цитоплазме всех гранулоцитов. Особенно высокая активность МПО в цитоплазме эозинофилов (эозинофильная пероксидаза /ЭПО; =МПО/).

В моноцитах МПО мало, в макрофагах и клетках лимфоидного ряда фермент отсутствует. В ходе трансформации моноцитов в макрофаги происходит почти полная потеря фермента; при этом способность макрофагов захватывать экзогенную МПО повышается. Нагрузка макрофагов экзогенной МПО *in vitro* приводит к существенному повышению их способности убивать *Pseudomonas aeruginosa*.

Синтез фермента проходит на стадии промиелоцита, после чего

МПО локализуется в азурофильных гранулах нейтрофилов. МПО составляет около 5% сухой массы нейтрофилов.

При инфекционной патологии уровень МПО (ПОЛ) чаще растет. При тяжелых состояниях больного содержание МПО в ряде случаев снижается, что проявляется падением показателя НСТ-теста.

Нормомикробиота

Нуклеазы

Нуклеазы - ферменты, расщепляющие НК (в т.ч. вирусов и иных микробов) и индуцирующие апоптоз. Эндогенные нуклеазы в зоне воспаления участвуют в патогенезе нейровирусных инфекций. Синтезируются нейтрофилами.

Орозомукоид

(α_1 -кислый гликопротеин, Om)

Белок острой фазы воспаления.

Биохимия

M. 40 кД. 44% массы составляет углеводный компонент. Молекула имеет очень высокий отрицательный заряд.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 3-5 дней.

Содержание

Содержание в норме - 550-1400 (по другим данным 600-900) мкг/мл, при воспалении уровень достигает 1,5-3 г/л (с максимумом на 3-4 сутки) и нормализуется через 1-2 недели после ликвидации воспалительного очага.

Содержание повышается при онкологических заболеваниях, после ожогов (в 2-3 и более раз). Синтезируется гепатоцитами.

Функция неизвестна. Транспортный белок. Образует комплексы с гепарином, гормонами, коллагеном.

Пентраксины

Пентраксины (РТХ) - лектины с формой циклических пентамеров и с высокой степенью гомологии. Классические короткие РТХ - СРБ и сывороточный амилоид Р (САР). Недавно открыт РТХ3.

Короткие пентраксины вырабатываются в печени, участвуют в распознавании патогена и запуске каскада цитокинов.

Длинные пентраксины вырабатываются в тканях вне печени и индуцируются с участием Toll-подобных рецепторов (TLR) и провоспалительных цитокинов.

Радикалы

Свободные радикалы - это атом, молекула или ее часть, либо частица вещества, имеющие неспаренный электрон на внешней орбите, обладающие парамагнетизмом и высокой реакционной способностью.

АФК (активные формы кислорода) - промежуточные продукты одностороннего восстановления молекулярного кислорода.

Радикалы могут быть

- нейтральными и заряженными (ион-радикал).

* с одним и большим числом неспаренных электронов (полирадикалы).

короткоживущими (доли секунды) и долгоживущими (до нескольких лет) при 25 С.

~ твердыми, жидкими, газообразными субстанциями.

Свободные радикалы являются реактивными химическими соединениями, образуемыми в процессе нормальных метаболических процессов; в избытке могут повредить липиды, белки и ДНК. Обладают микробицидным действием.

Радикалообразование интенсифицируется

- при активации фагоцитов (МПО, НАДФ-оксидаза, ксантинооксидаза, NO-синтеза /NOS/), например, в очаге воспаления;

- при метаболизме арахидоновой кислоты (как в циклооксигеназном, так и в липоксигеназном пути) в ЦПМ любой активированной клетки;

- при гемолизе эритроцитов (металлы с переменной валентностью /Fe/ являются индукторами радикалообразования).

Функции физиологические

1. Деструкция чужеродного материала в фаголизосомах; недостаток АФК в фаголизосомах может привести к хроническому сепсису.

2. Инактивация ксенобиотиков, токсинов (в печени)

3. Регуляция вязкости мембраны (через метаболизм арахидоновой кислоты=АК).

- Результатом перекисного окисления липидов является ограничение подвижности всей толщи мембраны.
4. Разборка мембранных структур в процессе регенерации (ионы переменной валентности /титан, железо, медь, цинк/ ускоряют заживление ран)
 5. Роль в синтезе гормонов и простагландинов

Функции патологические

- Деструктивные процессы
 Неконтролируемое окисление липидов может играть патогенетическое значение при многих заболеваниях и токсикозах. Окислительный стресс ассоциируется с сепсисом, шоком, искусственной вентиляцией легких, органной дисфункцией, ТГС, хирургическими вмешательствами, острофазным ответом; входит в патогенез аноксии, диабета 2-го типа, реперфузионных повреждений, болезни Альцгеймера, астмы, ревматоидного артрита, острой дыхательной недостаточности, хронического гранулематоза, поражения радиацией, солнечных ожогов, рассеянного склероза, болезни Паркинсона, отравления ксенобиотиками, металлами и пр. ПОЛ участвует в атерогенезе, старении; опосредует деструктивные процессы (ЦПМ, белков) в очаге воспаления, при ишемии и реперфузии.

Появление радикалов приводит к нарушению и ослаблению гидрофобных связей в мембранах. Жирно-кислотные цепочки с возникшими в них гидрофильными кислородсодержащими группировками будут выталкиваться из гидрофобного окружения и приближаться или входить в контакт с внешней водной фазой. Это способствует разрывлению ЦПМ и появлению в ней гидрофильных пор с изменением ее свойств.

- Мутагенный, онкогенный эффект
- Индукция апоптоза эндотелиальных клеток
- Разобщение окисления и фосфорилирования

Свободнорадикальное окисление (СРО) тормозится антиоксидантами.

Оксиданты Индукторы ПОЛ	Антиоксиданты
<ul style="list-style-type: none"> - Fe²⁺ (Fe-аскорбат) - Cu - Миелопероксидаза /МПО/ - Ксантиноксидаза - НАДФ-оксидаза - NOS (NO-синтаза) [NO + O₂ · → ONOO[·]] Оксид азота (NO) Диоксид азота (NO₂) Пероксинитрит (ONOO[·]) - Гипероксия (O₂) Озон (O₃) - Индукторы метаболизма арахидоновой кислоты ФАТ, ИЛ-1, ФНО → АК - Витамин D - НЖК (ненасыщенные жирные кислоты) - Ионизирующая радиация - УФ облучение - Свободные радикалы табачного дыма - Загрязнители воздуха (ксенобиотики) 	<ul style="list-style-type: none"> - Селен - Витамины E, A, C (в "отсутствии" железа) - Мелатонин эпифиза - Насыщенные жирные кислоты /ЖК/ холестерин, ЛПВП, фосфолипиды - Каталаза, пероксидаза, СОД (супероксиддисмутаза) - Гистидин - Гепарин SH-содержащие соединения: <ul style="list-style-type: none"> - цистеин, цистин, тиолы, метионин - восстановленный глутатион - селен-содержащие ГПО (глутатионпероксидазы) Хелаторы ионов металлов переменной валентности <ul style="list-style-type: none"> - ферритин - трансферрин - лактоферрин - церулоплазмин Фитопрепараты <ul style="list-style-type: none"> - Флавоноиды (соя) - Кверцетин - Чай - Бета-каротин
+ Активаторы лейкоцитов	+ Ингибиторы лейкоцитов

Снижение базисной продукции мелатонина (одного из ведущих антиоксидантов организма) в эпифизе ведет к недостаточному образованию его метаболита - эндогенной ацетилсалициловой кислоты. /63/ Высокое содержание салициловой кислоты во фруктах и овощах обуславливает угнетение транскрипции циклооксигеназы-2 - ключевого фермента, вызывающего воспаление при многих патологических состояниях и участвующего в онкогенезе. Салициловая кислота снижает риск развития заболеваний органов кровообращения, колоректального рака, рака легкого, поджелудочной железы и болезни Альцгеймера.

У вегетарианцев уровень салициловой кислоты в крови в 12 раз выше по сравнению с обычно питающимися людьми, но несколько меньше, чем у лиц, принимающих аспирин.

Ревматоидный фактор

Ревматоидный фактор (RF-фактор; РФ) - аутоантитела классов IgM, IgG и IgA против фрагментов IgG человека. Попадая в кровь, образуют ИК с IgG, оседающие главным образом в синовиальной оболочке суставов.

Антитела IgG к IgG довольно редко обнаруживаются у здоровых детей, но определяются у большинства больных ювенильным ревматоидным артритом /ЮРА/, реже у больных системной красной волчанкой /СКВ/.

Антитела к IgG обнаруживаются и у больных с IgE-зависимой аллергической патологией, что снижает диагностическую ценность выявления анти-IgG.

Система комплемента

...

Трансферрины

Трансферрины (в т.ч. лактоферрин /см./) - железосвязывающие белки ("негативные" белки острой фазы воспаления /БОФ/).

Виды трансферринов:

- Серотрансферрин - трансферрин сыворотки крови и других секретов
- Лактотрансферрин - обнаружен в молоке, нейтрофилах
- Овотрансферрин - обнаружен в яйцах

Синтезируется печенью, особенно под действием ИЛ-6.

Биохимия

Трансферрины - гликопротеины /gp/ с M. 80 кД. Имеют два Fe³⁺ связывающих сайта. Трансферрин, присутствующий в плазме крови, в физиологических условиях насыщен железом только на 20-30%, поэтому содержание свободных ионов железа в плазме крови ничтожно мало. Связанное с трансферрином железо не участвует в инициации ПОЛ.

Свойства

- Транспорт железа к клеткам эритрона
- Антимикробные свойства (связывают железо питательной среды, ограничивая тем самым поступление железа в клетки)
- Усиление фагоцитоза и естественной цитотоксичности

Фагоцитоз

(см. эндоцитоз)

Фактор некроза опухолей-альфа

(ФНО-альфа; TNF; кахектин)

ФНО-альфа - провоспалительный цитокин (индуктор ПОЛ, ССК, апоптоза), который обладает противопухоловой активностью, индуцирует септический шок и лихорадку и вовлекается во многие патологические процессы.

M. 17 кД. Период полураспада - 6 минут.

Синтез

Стимуляторы синтеза	Ингибиторы синтеза и действия ФНО
- ИЛ-1	- АТ к ФНО-альфа
- ИЛ-2, ИФ-гамма (цитокины Th1)	- ФНО-связывающие протеины I и II
- Радиация, ультрафиолетовое облучение /УФО/	- ИЛ-4, ИЛ-10 (цитокины Th2)
- Бактерии и их продукты	- ИЛ-6
- Вирусы	- ТФР-бета
- Имунные комплексы	- P _g E _o
- Активные формы кислорода	- Ретиноевая кислота
- Комплемент /?/	- Дексаметазон
- Ингибиторы циклооксигеназы	- Циклоспорин

ФНО-альфа синтезируется моноцитами, макрофагами (особенно активизированными ЛПС или БЖ), лимфоцитами (Th1), ЕКК, другими клетками (гранулоцитами, фибробластами, тучными, гладкомышечными клетками, клетками глиальных опухолей, яичников, астроцитами, купферовскими клетками, клетками и адипоцитами и др.).

В норме ФНО-альфа обнаружен только в фагоцитах.

Свойства

ФНО-альфа обладает сильным провоспалительным, прокоагулянтным и катаболическим действием, антимикробной, иммуностимулирующей и противопухоловой активностью. ФНО-альфа активирует лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, эндотелий, фибробласты, хондро-

циты, остеокласты, нервные клетки; стимулирует деление клеток, супрессирует липогенез (вызывает кахексию), вызывает повышение температуры, приводит к падению кровяного давления. ФНО предлагается использовать для лечения онкологических и инфекционных заболеваний.

* **Организменный уровень**

- Длительное введение ФНО-альфа в довольно высоких дозах (0,6 мг/кг) животным приводит к
 - диарее,
 - капилляротоксикозу (вероятнее, за счет стимуляции ради-калообразования /гибели ЭК/),
 - отеку легких,
 - гипотонии (падению АД вследствие действия, в частности, оксида азота /NO/),
 - шоку (ФНО-альфа, разрушая слизистую кишечника, резко повышает уровень ЛПС в кровотоке; ЛПС активируют систему комплемента, вызывают шок и еще большее повреждение толстого кишечника; дефицит С5 предотвращает шок),
 - ацидозу.
- У человека длительная выработка ФНО-альфа может привести к
 - учащению дыхания (тахипноэ) [через активацию метаболизма арахидоновой кислоты и повышенный синтез лейкотриенов],
 - системной резорбции костей и суставов,
 - угнетению всех ростков кроветворения с анемией, лейко-и тромбоцитопенией и, как результат, кровоточивости,
 - истощению белков и липидов (кахексии /крайнему истощению организма/)
 - снижению устойчивости к инфекциям,
 - летальному исходу, поэтому ФНО-альфа называют "летальным фактором".
- ФНО-альфа является основным гуморальным фактором, обуславливающим развитие септического шока. В сочетании с интерфероном ФНО-альфа повышает активность NO-синтазы и наработку активных метаболитов азота. NO (оксид азота) является вазодилататором и способствует падению артериального давления.

* **Клеточный уровень**

- * Антимикробное действие (за счет индукции ПОЛ, ИЛ-6 /ИЛ-6 стимулирует синтез БОФ - опсонинов/)
- Индукция апоптоза
 - ФНО-альфа в высокой концентрации может вызывать апоптоз клеток, особенно опухолевых и гепатоцитов; этот эффект проявляется и при воспалении.
- *Цитотоксическое/цитостатическое действие на опухоль.*
 - Механизмы:
 - Индукция апоптоза
 - ФНО-альфа вызывает фрагментацию ядерной ДНК опухолевых клеток (ИЛ-1 убивает опухолевые клетки с рецепторами к нему)
 - Повышение синтеза ИФ (противоопухолевого фактора)
 - Запускает экспрессию тканевого фактора, что повышает коагуляционный потенциал в местах воздействия (нарушение трофики вследствие тромбообразования).
 - Усиление активности ЕКК
 - Индукция экспрессии на опухолевых клетках онкогенов
 - Вызывает изменения в эндотелиальных клетках /ЭК/, которые сопровождаются микрососудистой патологией, геморрагическим некрозом, развитием фиброза, демиелинизацией.
 - Стимуляция многих клеток
 - Повышение продукции макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФАТ, КСФ, лейкотриенов /ЛТ/, простагландинов /P_g/, TX A₂, NO (вазодилататора), активных форм кислорода (O₂, ONOO /пероксинитрита/), экспрессии антигенов HLA.
 - Активация фосфолипазы A₂, ПОЛ (стимуляция метаболизма арахидоновой кислоты)
 - Активизация ПОЛ может сопровождаться разрушением нейтрофилов и повреждением эндотелиальных клеток. (Обнаженный коллаген базального слоя сосудов запускает внутренний путь свертывания крови. При истощении антикоагулянтов это приведет к развитию тромбозов.)
 - При септицемии наблюдается сверхпродукция ФНО с последующим поражением сердца, сосудов и других органов, развитием септического шока.
 - Гиперкоагуляционный эффект (стимуляция экспрессии тканевого фактора /стимулятора внешнего пути ССК/ эндотелиальными клетками, моноцитами/макрофагами, астроцитами в ЦНС)
 - ФНО-альфа влияет на биосинтез и секрецию лептина и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 в жировой ткани. Участвует в делипидизации адипоцитов, апоптозе клеток жировой ткани.

Фибрин

Система гемостаза - один из важнейших элементов врожденного иммунитета, направленная на ограничение очага воспаления. Выпотевание плазмы в интерстиций и последующее свертывание тромбозит распространение микробов. Фибрин инициирует формирование гранулемы.

Аналогичную фибриновой сеть могут формировать нейтрофилы из хроматина (т.н. нейтрофильная экстрацеллюлярная ловушка /trap/ - NETs). В сети высокая концентрация сериновых протеаз и анти-микробных компонентов.

Фибронектины

Фибронектины (от англ. "fibra" - волокно, "necter" - связывать) - гликопротеины, участвующие в элиминации ряда чужеродных субстанций), а также регуляции морфогенеза, клеточной адгезии.

Фибронектины - группа нерастворимых при сниженной температуре (на холоду) гликопротеинов с М. 400-450 кД; димеры (с М. по 220

кД **Виды фибронектинов**

- плазменные (растворимые)
- соединительной ткани (матриксные, нерастворимые; основной компонент соединительнотканного матрикса и тканевых жидкостей)
- эпителиальных клеток слизистых оболочек (рецепторы ряда бактерий)

Синтезируются гепатоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами, нейтрофилами, тромбоцитами, миоцитами, эпителиальными клетками слизистых оболочек.

Концентрация в сыворотке крови - 300 мг/л. Высокий уровень фибронектина в организме сопутствует периоду мобилизации защитных сил организма. Концентрация фибронектина после его тотального удаления восстанавливается через 2 дня. Фибронектин в моче - показатель процессов фиброобразования в почке при нефрите.

Содержание увеличивается при воспалении; уменьшается при ожогах, инфекционных процессах (вторичное уменьшение /истощение/), сепсисе, хирургических вмешательствах, ТГС-синдроме. Стабильно низкий уровень фибронектина ассоциируется с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Рецепторы к фибронектину есть на макрофагах и нейтрофилах.

Свойства

- Опсоническая функция - опосредование фагоцитоза
- Удаление фибронектина из крови приводит к снижению ее фагоцитирующих свойств в 2 раза. Фибронектины называют белками - "мусоросборщиками".
- Регуляция образования соединительной ткани
- Фибронектин, ковалентно связанный с фибрином, служит аттрактором для фибробластов, мигрирующих к участку повреждения и заполняющих рану в процессе ее заживления. Протеолиз фибронектина при ДВС-синдроме или фибринолизе ведет к образованию фрагментов, стимулирующих освобождение нейтрофилами эластазы, и повреждению эндотелия.
- Участие в формировании криопреципитатов (фибронектин-фибрин, фибронектин-C1q) при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системном склерозе

Церулоплазмин

Церулоплазмин (СР; CERU; ферроксидаза; КФ 1.16.3.1) - медьсодержащий гликопротеин голубого цвета, обладающий свойствами фермента ферроксидазы (К.Ф. 1.16.3.1), то есть ускоряющий окисление двухвалентного железа кислородом воздуха. Это свойство может использоваться для его определения.

Синтезируется гепатоцитами (синтез регулируется ионами меди). Уровень возрастает при воспалении, у больных шизофренией, при меланоме.

Биохимия

М. 132 кД. В составе молекулы белок содержит 16% углеводов и 0,32% меди (по 2 атома на каждую из 4 полипептидных цепей).

Белок существует в нескольких генетически обусловленных формах. Период полувыведения (T_{1/2}) - 4 дня.

Свойства

- Транспорт меди и поддержание его баланса в организме.
- Антиоксидантные свойства
- В физиологической концентрации ингибирует ПОЛ на 50%.
- Переводит двухвалентное железо в безопасное трехвалентное, инактивирует супероксиданион (O₂⁻).
- Тормозит агрегацию тромбоцитов
- Стимулирует эритропоэз
- Ингибирует размножение некоторых вирусов

Эластаза

- Эластаза - сериновая протеаза нейтрофилов.
Оптимум ферментативного действия в зоне pH 8-9.
- Свойства*
- Расщепляет эластин, коллаген, фибриноген, фибрин, C3, C5 компоненты комплемента, кининоген, гемоглобин, протеогликианы.
 - Низкая антимикробная активность

Эндоцитоз

Эндоцитоз - поглощение и внутриклеточное переваривание (с последующим экзоцитозом) микробов, чужеродных и отмерших тканей организма, поврежденных клеток.

Типы реакций эндоцитоза

- * **Пиноцитоз** - поглощение частиц размером до 0,1 мкм (до 100 нм) без потребления мембраны (липопротеинов, вирусов).
- * **Кэппирование** (кэппинг) /от англ. "cap" - шапка, шапкообразование/ - организованное движение диффузно распределенных молекул в плоскости мембраны, приводящее к их накоплению (шапка под люминисцентным микроскопом) на одном или нескольких участках мембраны с последующим втягиванием (поглощением) внутрь. Кэппинг - рецептор-зависимый эндоцитоз. Время кэппинга - 10 минут.
- * **"Zip-лайк механизм"** ("zipper-like mechanism") - процесс попадания объекта внутрь клетки по типу "застежки молнии". Вокруг поглощаемого объекта (иерсиний и др.) мембрана вокруг бактерии "растегивается", затем после поглощения "застегивается".
- * **Фагоцитоз** (от слов греч. "phagos" - пожираю, "cytos" - клетка) - процесс поглощения с окружением объекта и формированием фагосомы.
Путем фагоцитоза захватываются частицы более 0,5 мкм. Клетки могут поглощать значительную часть своей плазматической мембраны (до 50% поверхности в час). После 50%-ой утилизации мембраны при фагоцитозе с утратой большинства поверхностных маркеров восстановление ее происходит после лаг-фазы продолжительностью 4-8 часов и требует интенсивного синтеза РНК и белка (фосфолипидов, холестерина).
Подавление фагоцитоза может привести к инфекционным заболеваниям, паразитарным инвазиям, злокачественным новообразованиям (тумороцидный эффект макрофагов - ПОЛ), гемобластозам.

К фагоцитирующим клеткам относятся все лейкоциты, кроме лимфоцитов, а также макрофаги и их производные. Способностью фагоцитировать обладают и другие клетки, к примеру, эндотелиальные, однако переваривающая способность у них отсутствует или слабая.

Наибольшая "перерабатывающая" активность в отношении чужеродных субстанций у нейтрофилов. Для этого в данных клетках существует мощные радикалообразующие ферменты - миелопероксидаза, НАДФ-оксидаза и ксантиноксидаза. При наследственной неполноценности НАДФ-оксидазы у детей развивается хроническая гранулематозная болезнь. Нейтрофилы называют даже "самоубийцами" из-за способности пожертвовать собой (разрушить даже себя вместе с микробами) ради спасения организма.

Собственные "старые" клетки и белки утилизируются в основном системой мононуклеарных фагоцитов (СМФ). В этих клетках сосредоточены ферменты, способные расщеплять привычные для них белки, липиды, углеводы (нуклеиновые кислоты универсальны). Радикалов образуется мало, поэтому макрофаги часто представляют собой депо персистирующих микроорганизмов (незавершенный фагоцитоз) и разносят микробы по организму.

Отличить "свое" от "чужого" помогают опсонины - посредники фагоцитоза. К основным опсонинам относятся иммуноглобулины классов IgG, IgM-C3b, фрагменты компонента комплемента C3 (C3b, iC3b, C3b1, C3d и др.), С-реактивный белок (С-РБ), фибронектины и другие. Защитная роль антител внутренней среды организма в основном и заключается в активации функциональной активности фагоцитов.

Фагоциты

Макрофаги (моноциты в крови)

Невысокое содержание МПО (от МПО моноциты избавляются в процессе трансформации в макрофаги.)
Фагоцитоз протекает медленнее, чем у ПМЛ.

Нейтрофилы

Высокое содержание МПО (адаптивно растет при воспалении)
Имеют запас гликогена, поэтому обеспечивают основную защиту в анаэробных условиях (в очагах гнойного воспаления при острых инфекциях).

В макрофагах не обнаруживаются лактоферрин и катионные белки.

Способны активироваться несколько раз; активируют лимфоциты (в отношении синтеза лимфокинов); развивается макрофагально-лимфоцитарное воспаление

Снижение числа нейтрофилов ниже 25% от нормы опасно для жизни.

Активируются раз "в жизни" (под действием радикалов деструктурируются сами и окружающая ткань /+ "соседние" нейтрофилы/, развивается гнойное воспаление

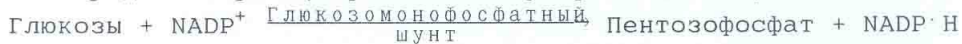
Показателем защитной функции ПМЛ является уровень щелочной фосфатазы (при воспалительных процессах возрастает), величина НСТ-теста (отражает интенсивность радикалообразования, т.е. степень завершенности фагоцитоза)

Бактерицидный механизм

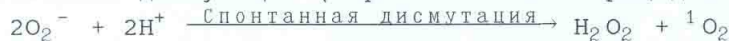
В процессе поглощения объекта изменения в ЦПМ вызывают взрыв метаболической активности клеток - активируется НАДФ-Н-оксидаза, которая растормаживает гексозомонофосфатный шунт. В результате ряда реакций образуются активные формы кислорода, обладающие микробицидной активностью. Среди них перекись водорода (H₂O₂), которая в сочетании с миелопероксидазой и ионами галогенов образует мощную бактерицидную систему, убивающую бактерии за счет галогенирования их клеточной стенки. При наследственном дефекте в гене, кодирующем НАДФ-оксидазу, не образуются активные формы кислорода, в результате резко снижается противомикробная защита организма.

Основные стадии превращений продуктов "кислородного взрыва"

1) Кислородный взрыв (образование супероксидантов)



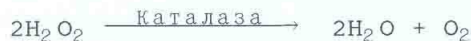
2) Спонтанная дисмутация (образование бактерицидных агентов)



3) Превращения, катализируемые миелопероксидазой (образование бактерицидных продуктов с участием галогенов)



4) Инактивация



С-реактивный белок
(С-РБ, СРП, CRP /C-reactive protein/)

СРБ - лектин антигалактанового типа. СРБ выделил O.Avery в 1929 году. Данный белок высокоаффинно связывал полисахарид С пневмококков (отсюда название фактора). Время полужизни (T_{1/2}) - 4 часа. Имеет структуру пентамеров (пентаксинов): состоит из пяти идентичных субъединиц с М. по 23,5 кД. Общая М. 118 кД. Размер молекулы 8 x 1,5 нм. СРБ является белком, который связывает ионы кальция. Кальций изменяет конформацию СРБ. Синтезируется гепатоцитами и некоторыми другими клетками (эндотелиальными, Т-лимфоцитами). Высокая концентрация наблюдается при кортикостероидной терапии и воспалительных процессах. Уровень СРБ в крови повышается через 3-6 часов воспаления и удваивается примерно каждые 8 часов. С концентрацией СРБ в сыворотке достоверно позитивно коррелируют величина СОЭ, лейкоцитоз, сдвиг влево в лейкоцитарной формуле. Синтез не зависит от эндогенных гормонов, поэтому содержание СРБ при беременности не увеличивается.

Содержание

- Концентрация повышается с возрастом.
- В нормальной сыворотке методом кольцепреципитации СРБ не определяется (содержание до 10 мг/л (= мкг/мл)).
 - Во время воспаления и при деструкции тканей (инфекция, опухолевый процесс) концентрация увеличивается в 20 раз и более (до 200 мкг/мл и более).

Свойства

- Участие в неспецифической защите организма
 - Опсонин (через рецепторы к СРБ и фрагментам комплемента); участие в детоксикации организма.
 - Белок-"мусоросборщик".
 - СРБ стимулирует продукцию супероксидного аниона в моноцитах, увеличивает синтез ИЛ-1-альфа, бета, ФНО-альфа.
- Комплекс СРБ-лиганд активирует систему комплемента
- СРБ за счет поливалентности способствует реакциям преципитации и агглютинации (поэтому возможны артефакты в реакции агглютинации с микробами).

NO

(окисел азота)

NO - монооксид азота - бесцветный нестабильный газ, умеренно растворимый в воде и в органических растворителях. Сниженное содержание NO сопровождается повышением тонуса сосудов (NO - вазодилататор), свертываемости крови, способствуя тем самым развитию гипертензии, атеросклероза, тромбозов, ИБС (ишемической болезни сердца), инфекционных заболеваний и опухолевого роста.

Биохимия

NO - свободный радикал с периодом жизни молекулы 2-6 секунд (окисляется до двуокиси азота /NO₂/).

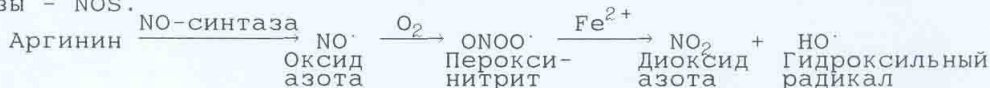
Три формы окиси азота

- 1) NO[•] (окись азота) - нейтральный свободный радикал. Активирует аденилатциклазу.
- 2) NO⁺ (нитросониевый катион). Вещество имеет канцерогенные и некоторые регуляторные свойства.
- 3) NO⁻ (нитроксильный анион). NO - липидорастворимый фактор, легко реагирует с несколькими ферментативными системами. NO инактивируется гемоглобином и другими Fe-содержащими белками.

Синтез

NO синтезируют активированные лимфоциты, фагоциты, эндотелиальные, тучные клетки, нейроны (выделяется из нервных окончаний), ДК, кератиноциты.

NO образуется из L-аргинина под действием фермента - NO-синтазы - NOS.



В водных растворах NO быстро превращается в нитрит (NO₂⁻) или нитрат (NO₃⁻). Донор NO - нитроглицерин.

Индукторы синтеза	Ингибиторы синтеза
<ul style="list-style-type: none"> - Th1-цитокины -- ФНО-альфа, ИЛ-1 - ЛПС - БТШ-90 - Избыток глутамата - In vitro добавление NaNO₂ <p>Синтез повышается при</p> <ul style="list-style-type: none"> * гипоксии, ишемии * физической нагрузке * воспалении * курении 	<ul style="list-style-type: none"> - Th2-цитокины -- ИЛ-10 (ингибирует NO-синтазу) -- ИЛ-4 - Глюкокортикоиды - Аскорбиновая кислота (в лейкоцитах человека) <p>Ингибиторы действия</p> <ul style="list-style-type: none"> - Гемоглобин, связанный с гаптоглобином

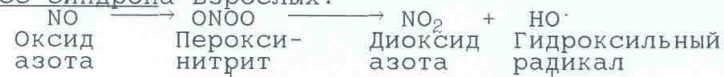
Свойства

Большинство физиологических эффектов оксида азота обусловлено активацией цитозольной гуанилатциклазы и повышение уровня цГМФ.

*** Организменный уровень**

- Про- и противовоспалительное действие NO зависит от клеточного и тканевого распределения, концентрации в микроокружении.
- Риск летального исхода у больных с инфарктом миокарда высок при уровне нитратов/нитритов в моче ниже 20 мкМ, в плазме - ниже 5 мкМ.

-- NO является одним из медиаторов в развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых.



↓ ↓

Активация ПОЛ,
бактерицидный эффект

NO - агрессор при системных хронических воспалениях, может способствовать канцерогенезу [радикалы - это мутагены]. NO связывается с кислородом с образованием **пероксинитрита** (бактерицидного агента). Отсюда роль NO в септическом шоке, ишемических повреждениях, язвенных повреждениях органов.

* **Системный уровень**

-- ЦНС (NO - нейромедиатор и нейромодулятор)

* **Клеточный уровень**

NO проявляет цитотоксическое, цитостатическое действие, участвует в защите от микробов (включая вирусы) и опухолевых клеток.

- Противоопухолевые свойства (ингибция в опухолевых клетках митохондриальных ферментов, ферментов цикла Кребса, синтеза ДНК).
- Антимикробные свойства (пероксинитрита)
- NO - фактор защиты от стафилококковых инфекций.
- Действие на ГМК (гладкомышечные клетки)
 - Вазодилатация (NO-дефицитная гипертония)
 - NO - селективный вазодилататор малого круга при легочной гипертонии у больных с приобретенными пороками сердца, в т.ч. при правожелудочковой недостаточности.
 - Индукция эрекции



- Подавление адгезии и агрегации тромбоцитов (противотромботическое свойство NO)
- Торможение активации тучных клеток
- Иммуномодуляция

Участие NO в патогенезе бронхиальной астмы связано с влиянием NO на дифференцировку Th2 клеток.

* **Биохимический уровень**

-- Действие на Fe-содержащие ферменты и белки (гуанилатциклазу, NOS, гемоглобин, митохондриальные ферменты, ферменты цикла Кребса, ферменты синтеза белка и ДНК). Отсюда торможение переноса кислорода, образования АТФ, расслабление ГМК сосудов, мышц ЖКТ.

Toll-рецепторы

Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors /TLRs/) играют важную роль в распознавании бактерий и вирусов. Через Toll-рецепторы макрофагов происходит утилизация ЛПС (TLR4), пептидогликана (TLR2) и бактериальной ДНК (TLR9).

Toll-рецепторы названы так благодаря их гомологии с белками Drosophila Toll, обеспечивающими природный иммунитет у растений и насекомых.

Toll-рецепторы состоят из мембранного домена, сходного с ЛПС-связывающим участком CD14, и цитоплазматического, гомологичного рецептору для ИЛ-1, с лейцинобогатыми повторами. У млекопитающих обнаружено 10 TLR. Каждая молекула TLR-1-TLR-10 взаимодействует с определенными продуктами патогенов.

Сигнальные пути, запускаемые через эти рецепторы, включают белок MyD88, серин/треониновые киназы и транскрипционный фактор NFkB.

Паттерны TLR

PAMP (pathogen-associated molecular pattern)

TLR	Распознаваемые паттерны
- TLR1	- Липопептиды и липопротеины внешних мембран бактерий
- TLR2	- Пептидогликаны грамположительных бактерий, липоарабиноманнан <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , ЛПС лептоспир (<i>Leptospira interrogans</i>) и <i>Porphyromonas gingivalis</i> .
- TLR3	- Вирусная двунитевая РНК (днРНК; = dsRNA - двуспиральная РНК). [TLR3 экспрессируют ЕКК.]
- TLR4	- ЛПС грамотрицательных бактерий; липотейхоевая кислота БТШ-60 (HSP-60), белок адгезии F РСВ (респираторного синцитиального вируса). [TLR4 после связывания с лигандом (ЛПС) активизируют через транскрибирующий фактор NF-κB многие гены. В клетках повышается синтез провоспалительных молекул - ФНО-альфа, ИЛ-1, хемокинов.]
- TLR5	- Флагеллин жгутиков бактерий
- TLR6	- Липопептиды микоплазм
- TLR7	- Гетероциклические антивирусные и иммуностимулирующие соединения
- TLR9	- Неметилированные участки бактериальной ДНК [TLR9 активируется повторами CpG (цитозин-гуанин), которые появляются в ДНК бактерий.]
- TLR10	- ?

С TLR связываются и окисленные ЛПНП, порины менингококков, зимозан дрожжей, гликофосфатидилинозитол трипаносом.

Toll-подобные рецепторы обнаружены на фагоцитирующих, тучных клетках, базофилах, эпителиоцитах, эозинофилах, активированных дендритных клетках.

Узнавание микробных компонентов приводит к активации врожденных иммунных реакций, которые провоцируют воспалительные реакции и развитие адаптивного иммунитета.

Дефицит Toll-рецепторов у ЛПС-гипореактивных мышей коррелирует с резистентностью к септическому шоку и повышенной чувствительностью к грамотрицательным патогенам.

НОРМОФЛОРА
(микробиота)

Нормофлора человека является важнейшим неспецифическим звеном защиты макроорганизма, не относящемся ни к врожденному, ни к приобретенному иммунитету.

Микробы проникают в организм человека в основном через слизистые оболочки, поэтому поддержание микробиоты является ведущим фактором в профилактике инфекционных заболеваний. Даже в норме основное внимание иммунной системы нацелено на микробиоту пищеварительного тракта (в силу огромной площади слизистых и высокой микробной нагрузки на организм).

- В условиях патологии
- при дисбактериозе кишечника основные "силы" (и "внимание") иммунитета перебрасываются на эту область;
 - при наличии инфекционного воспаления во внутренней среде организма только лишь нормализация микрофлоры кишечника освобождает от "работы" значительные резервы организма. Отсюда позитивный эффект лечения множества заболеваний восстановлением и поддержанием нормального микробного пейзажа организма.

На рубеже 21 века сформировалось представление о микрофлоре организма человека как еще одном органе, покрывающем в виде "чужака" кишечную стенку, другие слизистые оболочки и кожу человека. Этот "орган" весит у взрослого человека около 2 кг и насчитывает порядка 10^{14} клеток. Примерно столько же (10^{14}) собственных клеток в организме человека. На один живой микроб в ротовой полости приходится 4, в кишечнике - 10 мертвых.

Анаэробы превышают количество аэробов
- на коже в 10 раз (особенно в складках, промежности),
- в ротовой полости в 100 раз,
- в толстом кишечнике в 1000 раз.
Соотношение анаэробы/аэробы выше у здоровых людей. Аэробы способны индуцировать отложение коллагена (возможно, провоцируя фибринообразование).

Микробиота кожи и слизистых индивидуальна. Однойцевые близнецы имеют более сходную микрофлору, чем разнояцевые.

Внутренняя среда организма (кровь, лимфа и тканевая жидкость) условно считается стерильной. Норма - обнаружение 4-5 бактерий в мазке крови. Практически все лица инфицированы в той или иной степени вирусами простого герпеса (ВПГ-1), вирусами Эпштейна-Барра (ВЭБ), цитомегаловирусами (ЦМВ), токсоплазмами и рядом других микробов.

Роль микробов в организме человека

1. **Обеспечение колонизационной резистентности**
Формирование экосистем (кожи, уха, кишечника, ротовой полости и т.д.) предотвращает заселение (контаминацию) данного биотопа посторонними (в т.ч. патогенными) микробами.
Блокада реализуется конкуренцией за питательный субстрат, синтезом бактериоцинов, лизоцима, H_2O_2 , органических кислот (бифидо- и лактобактерий способны локально снизить pH до 4-5), метаболитов, препятствующих размножению посторонней микрофлоры.
2. **Пищеварительная функция** (ферментативная, регуляция всасывания, регуляция моторики ЖКТ)
3. **Метаболическая (в частности, синтетическая) функция**
 - Стимуляция синтеза БАВ (биологически активных веществ)
 - Витаминосинтетическая функция
 - Регуляция газового состава, водно-солевого, белкового обмена, метаболизма аминокислот, желчных кислот
 - Летучие жирные кислоты (ЛЖК) микробного происхождения - основной источник энергии эпителиальных клеток кишечника. При диете, богатой растительной клетчаткой, образование ЛЖК увеличивается. ЛЖК являются иммуносупрессантами. Во внутренней среде организма максимальная концентрация ЛЖК 800 мм/л. ЛЖК обеспечивают 20-25% энергетических потребностей человека и 70-80% - жвачных животных. Масляная кислота может защищать от развития рака кишечника.
4. **Дезинтоксикационная (антитоксическая) функция**
Нормальная микрофлора - это прекрасный биосорбент, "вторая печень", адсорбирующая на себе токсины, соли тяжелых металлов и прочие соединения. Нормофлора выполняет антимуtagenную роль, разрушая некоторые канцерогенные вещества в кишечнике (например, трипельфосфаты).
6. **Иммуномодулирующая (в основном - иммуностимулирующая) - поддержание высокого уровня лизоцима, иммуноглобулинов, интерферона**
[У гнотобиотических животных иммунная система не развита.]
 - *Lactobacterium casei* индуцируют значимую выработку ИЛ-12 мононуклеарами крови человека и экспрессию транскриптов ИЛ-15 в культуре клеток эпителия тонкого кишечника человека.
 - Пониженному уровню бифидофлоры и высокой степени дисбактериоза кишечника соответствует снижение соотношения CD4/CD8 клеток.
 - Микробы регулируют продукцию IgA в слизистой кишечника, активизируют фагоцитоз, увеличивают продукцию ИФ (главным образом ИФ-альфа), ИЛ-10 и иных цитокинов.
- **Антиаллергическая функция**
Нормальная микрофлора способна разрушать ряд биологически активных веществ /БАВ/, продуцирует диаминооксидазу, инактивирующую гистамин. [При ряде дисбиозов гистамин, наоборот, синтезируется.]

В соответствии с "гигиенической гипотезой" предполагается связь между повышением в популяции частоты аутоиммунных и аллергических заболеваний и эффективной разработкой мероприятий, направленных на улучшение здоровья и санацию. При снижении бактериальной нагрузки возможен дисбаланс Th1 и Th2 ответа и дефицит регуляторных T-клеток, что может служить предпосылкой к иммунопатологии.

Микрофлора организма человека

(в таблице описана лишь часть микрофлоры)

Отдел тела	Облигатная (аутохтонная, резидентная, индигенная) микрофлора (в основном непатогенные микроорганизмы) 95% комменсалов	1. Факультативная (аллохтонная) и транзиторная (контаминантная) микрофлора 2. Индукторы дисбиоза (и заболеваний) 5% оппортунистов	Факторы защиты организма (первая линия обороны от чужеродной микрофлоры)
------------	---	---	--

Кожа

Является самым крупным органом человеческого тела. Ее вес у взрослых составляет около 5 кг, а площадь 2 м² (от 1,5 до 2,3 м²).

Содержание бактерий - 10²-10⁵/см²; при интенсивном пототоделинии размножение микробов усиливается. Имеются люди с постоянно высоким, либо с постоянно низким числом микроорганизмов на коже.

- На спине 300 бактерий/см² (правильнее обозначать в КОЕ - колониеобразующих единицах, поскольку далеко не все бактерии растут на питательных средах)
- в области предплечья, живота, бедер, между лопатками 10⁴,
- на лбу, в области подмышек 10⁵ КОЕ/см²
- на коже головы и в области подмышек 10⁶ КОЕ/см²

- Лактобактерии
- Дифтероиды (=коринебактерии)
- Пропионибактерии
- Эпидермальный стафилококк
- Бактероиды
- Дрожжеподобные грибы (кандиды)
- Микобактерии
- *Bacillus subtilis* (сенная палочка) - селективный деконтаминант

Запаху "подмышек" способствуют коринформные бактерии и кокки. После использования неомицина (подавляет Г+ флору) развивается Г- флора и запах не появляется

- 1) Микрофлора воздуха
 - Микрококки
 - Сарцины
 - *Acinetobacter anitratus* (сем. *Neisseria*)
 - Actinomyцеты
 - 2) Индукторы дисбиоза:
 - Золотистый стафилококк (у 5% лиц)
 - Пиогенный стрептококк
 - Пневмококки
 - Кандиды (у 3-5% лиц)
- Г+ (грамположительные)
Г- (грамотрицательные бактерии)

- Механическая непроницаемость многослойного ороговевающего эпителия кожи
- Липидный слой
- Кислоты (рН 4,2-5,6)
-- жирные
-- уксусная
-- молочная
Чем ниже рН, тем выше бактерицидный эффект.
- Фунгицидные и бактерицидные соединения потовых и сальных желез
- Обнаружен лизоцим

Ухо наружное

- Стафилококки
- Дифтероиды
- Псевдомонады (СГП)
- Грибы

- 1) Микрофлора кожи, воздуха
- 2) Микрофлора волос

- Механическая непроницаемость эпителия
- Липидный слой
- sIgA

Дыхательные пути (ВДП, НДП)

НДП (нижние дыхательные пути) ниже голосовой щели в норме стерильны

ВДП:
- Стафилококки (носовая полость)
- Стрептококки
- Микрококки
- Дифтероиды
- Нейссерии

Микрофлора зева и воздуха

- Движения ресничек мерцательного эпителия
- Отделение слизи (мокроты)
- Рефлекс кашля и чихания
- sIgA
- Лизоцим

Слизистые оболочки глаза

<p>У 20-50% людей стерильны У остальных лиц: - Дифтероиды - Пропионибактерии - Диплококки - Стафилококки - Bacterium xerosis</p>	<p>1) Микрофлора воздуха, кожи 2) Индукторы дисбиоза: - СГП (синегнойная палочка) - Пневмококки - Кандиды - Аденовирусы</p>	<p>- Лизоцим (!) - Смыв слезной жидкостью - sIgA - Фагоцитоз - Комплемент</p>
<p>МВС (моче-выделительная система) В норме стерильна</p>	<p>(Допускается присутствие до 10000 бактерий в 1 мл мочи) Индукторы дисбиоза: - Протей - Кишечная палочка и другие микробы</p>	<p>- Смыв мочой - sIg A /?/ - Фагоцитоз /?/ - Лизоцим /?/ - При цистите - отслойка эпителиальных клеток</p>

Пищеварительный тракт

Ротовая полость (10^6 микробов в 1 мл; 100-400 видов; 30% микробного состава индивидуально)

<p>Анаэробные бактерии: - Бактероиды - Фузобактерии - Лактобактерии (H_2O_2) - Бифидобактерии - Пептококки - Пропионибактерии - Вейлонеллы - Спирохеты, в т.ч. Spirochaeta dentium, Spirochaeta buccalis - Лептотрихии (Leptotrix buccalis) - Актиномицеты Факультативные аэробы: - Оральные стрептококки (зеленящие) - Нейссерии (диплококки) - Дифтероиды - Микоплазмы Простейшие Вирусы</p>	<p>1) Факультативная флора: - воздуха - желудка, кишечника при дисбактериозах - иногда кожи 2) Индукторы дисбиоза: - Кандиды - Микрофлора кишечника (при низкой кислотности желудочного сока) - β-Стрептококки - Стафилококки - Клостридии - СГП (синегнойная палочка) - Фузобактерии - Кандиды - Вирусы Коксаки - Герпесвирусы</p>	<p>- Проглатывание микробов с пищей, питьем, слюной (срыв микробов в процессе жевания) - Экосистема, микробный антагонизм - H_2O_2 лактобактерий - Лизоцим - Слизь - sIgA - (Фагоцитоз в гипотоничной среде незавершенный) - Комплемент /?/ - Пероксидаза - Лактоферрин - Нуклеазы (РНказы, ДНКазы)</p>
<p>Пищевод (обедненная флора) Облигатная флора отсутствует</p>	<p>1) Микрофлора ротовой полости 2) Патогенная флора: - кандиды - герпесвирусы</p>	<p>- " - - Перистальтика</p>
<p>Желудок (обедненная флора) Кислотоустойчивая флора: - Лактобактерии - Фузобактерии - Сарцины - Bacillus subtilis (сенная палочка) - Дрожжи</p>	<p>- до 10^3 бактерий/мл 1) Микрофлора ротовой полости (в норме погибает под действием HCl) 2) - Геликобактеры (Helicobacter pylori) вызывают гастрит и язвенную болезнь - Цитомегаловирусы</p>	<p>- Соляная кислота (pH 2-3 при переваривании белковой пищи) - Пепсин - Отделяемая слизь - sIgA - Рвотный рефлекс - Перистальтика</p>
<p>Тонкий кишечник (обедненная флора; количество микробов увеличивается по мере приближения к толстому кишечнику; от 10^2 в двенадцатиперстной кишке /ДПК/ до 10^5 в подвздошной кишке в 1 мл содержимого) - Диплококки</p>	<p>1) Ротавирусы,</p>	<p>- Желчь</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Лактобактерии - Энтерококки (кишечные стрептококки) - <u>Актиномицеты</u> - Бифидобактерии - Кишечная палочка 	2) Микрофлора толстого кишечника Рота- и энтеровирусы в инфекционной дозе	<ul style="list-style-type: none"> - Ферменты (трипсин, химотрипсин, РНКазы, ДНКазы) - <u>sIgA</u> - Перистальтика (диарея) - рецепторы для бактерий-? - Отделяемая слизь - Случивание эпителия
---	--	---

Толстый кишечник (10^9 /у младенцев до 10^{12} / бактерий в 1 мл; более 600 видов микробов)
 Доминирует анаэробная микрофлора (1:1000).
 До 50-80% объема фекалий составляют микробы.
 Сочетание разных микробов индивидуально.

<p><u>Анаэробы (99%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Бифидобактерии - Лактобактерии - Бактероиды - Кишечный стрептококк - Вейлонеллы - Пептококки - Клостридии - Спирохеты <p><u>Факультативные анаэробы:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Кишечная палочка (Е.с. L+) - Стрептококки -- Энтерококки - Стафилококки - Актиномицеты <p>Дрожжи Простейшие, вирусы</p>	1)? (из продуктов) 2) Индукторы дисбиоза: - Протеи - Гемолитические стафилококки и стрептококки - Кампилобактеры - Клостридии - Кандиды - Энтеровирусы - Патогенные простейшие - Индукторы ОКИ -- Клебсиеллы -- Лактозонегативная кишечная палочка (Е.с. L-) -- Шигеллы -- Сальмонеллы	<ul style="list-style-type: none"> - Экосистема (колониальная резистентность) - Перистальтика, диарея - <u>sIgA</u> - Отделяемая слизь, срыв эпителия - Ферменты -- протеазы -- нуклеазы -- лизоцим - Растворимые рецепторы эпителия для бактерий - Интерфероны - Катионные пептиды (дефензины) - Бактериофаги
--	---	--

Половые органы
 (доминирует анаэробная микрофлора - 1:100)

<p>Уретра</p> <ul style="list-style-type: none"> - Микобактерии смегмы - Лактобактерии - Бактероиды - Фузобактерии - Пептококки - Spirochaeta refringens - Сапрофитная трепонема 	1) Микрофлора кожи 2) Уреаплазмы Трихомонады Вирусы герпеса Гонококки Хламидии	
---	---	--

<p>Матка</p> <p>В норме стерильна</p>	1) Папилломавирусы 2) Герпесвирусы (ВПГ-2)	<ul style="list-style-type: none"> - sIgA (в т.ч. к сперматозоидам) - Лактоферрин - Фагоцитоз
<p>- Шейка матки</p> <ul style="list-style-type: none"> -- верхний отдел стерилен -- нижний отдел: 		- " -
<p>- Маточные трубы</p> <ul style="list-style-type: none"> -- верхние отделы стерильны -- нижний отдел: 	1) Микрофлора влагалища (с меньшим разнообразием видов) 1) Микоплазмы, уреаплазмы 2) Хламидии	- " -

Влагалище

До 10 лет в идеале стерильно, позднее за счет эстрогенов контаминация лактобактериями
 - Молочно-кислые бактерии (палочки Дедерляйна) - до 95%
 - Бифидобактерии
 - Молочно-кислые стрептококки
 - Бактероиды
 - Пептококки
 - Пептострептококки
 - Фузобактерии
 - Вейлонеллы
 - Дифтероиды
 - Клостридии

- 1) Микрофлора кожи
 - Staphylococcus epidermidis
 - 2) Индукторы дисбактериоза и заболеваний
 - Микоплазмы (в т.ч. уреаплазмы)
 - Мобилункус
 - Гарднереллы
 - Кандиды
 - Хламидии
 - Гонококки
- После менопаузы развивается дисбактериоз (снижение концентрации эстрогенов)

- Молочная кислота (pH 4), продуцируемая лактобактериями (в норме H₂O₂ +)
 - H₂O₂
 - Отделяемая слизь
 - Лактоферрин
 - Лизоцим
 - sIgA, IgG
 (В вагинальном секрете содержание IgG в 2-10 раз превышает уровень IgA)

- Фагоциты (при воспалении)

- У здоровых девочек до момента менархе микрофлора представлена в основном пептококками, пропионибактериями, бифидобактериями, зубактериями, реже бактероидами.
- В возрасте 20-40 лет 90% от общего содержания микробов (1) в секрете вагины (влагалища) женщин составляют лактобактерии (0,5), бифидобактерии (0,3), Lactococcus lactis (0,2). Рецепторы для лактобактерий экспрессируются под действием эстрогенов, поэтому кислая среда влагалища поддерживается в возрасте 14-45 лет.
- У женщин в период менопаузы и постменопаузы доминируют пептококки, пептострептококки, бактероиды, зубактерии. Содержание лактобактерий резко уменьшается.

Степени чистоты влагалища

	I степень Норма 12-40 лет	II степень	III степень	IV степень
	Норма	Дисбиоз	Дисбиоз	Дисбиоз
Соотношение палочек Дедерляйна (лактобацилл) с другими бактериями	1:0	1:0,01	1:1	0:1
pH	4	5-6	6-7	7-8
Количество лейкоцитов в мазке	Нет	Единичные лейкоциты	Есть лейкоциты	Сплошь лейкоциты

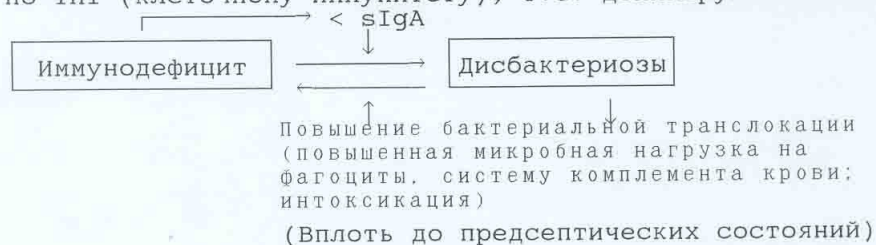
1	2	3	4
[Молоко]	В норме стерильно В донорском грудном молоке численность бактерий колеблется в пределах 10 ⁵ -10 ⁶ микробных клеток в 1 мл молока. /71/	1) - Молочно-кислые бактерии - Стрептококки 2) Индукторы дисбиоза - Стафилококки - Протей - Стрептококки	IgA IgG Лизоцим Лактоферрин Фагоциты Интерфероны pH-казеина ДНК-казеина Бифидогенные факторы Противостафилококковый фактор и др.

Состав микрофлоры наружной поверхности грудной железы практически неотличим от микроорганизмов, заселяющих кожные покровы человека. Наиболее обсемененным участком является сосок, где плотность микробных клеток достигает 10⁶/см². Количество молочнокислых бактерий колеблется от 8 до 720 тысяч на 1 см² (в среднем 3 x 10⁵/см²). Высеваются молочно-кислые стрептококки, микрококки, эпидермальный стафилококк, ацинетобактер, колиформные бактерии, ферментирующие грамотрицательные бактерии (синегнойная палочка /СГП/). При дисбактериозе чаще обнаруживается золотистый стафилококк.

Онтогенетический аспект эубиоза

С иммунологических позиций формирование микробиоценозов начинается задолго до рождения ребенка с процесса формирования иммунологической толерантности, т.е. снижения ответственности (вплоть до неответственности) иммунной системы плода на микрофлору организма матери.

При беременности развивается прогрессирующий иммунодефицит /ИД/ по Th1 (клеточному иммунитету), т.е. доминируют Th2.



С 20 по 22 неделю гестации микрофлора беременной перестраивается и приобретает "детский фон", т.е. повышается микробная масса бактерий, характерных для детского возраста.

В первые 7 суток после родов функция иммунной системы и микрофлора женщины обычно восстанавливается до обычного среднего уровня. Однако у современной женщины не происходит микробной стабилизации в указанные сроки и изменения регистрируются еще в течение 2-3 месяцев после родов.

Иммунная система младенца не должна реагировать на нормофлору, если встречалась с антигенами микробиоты в процессе беременности и в первые часы после родов.

Дети, родившиеся от матерей с дисбактериозом влагалища имеют микробиологические нарушения в 100% случаев и риск возникновения заболеваний у них в 6-7 раз выше, чем у детей с нормальной микрофлорой.

В процессе родов и в первые сутки после рождения младенец обсеменяется микрофлорой матери и окружающей среды. Кожа после рождения заселяется за 30 минут - 2-3 часа. В данный период обязателен контакт с матерью - кормление грудным молоком. Если это время упустить, то засев на 60% отличается от должного.

В момент рождения ребенка его кишечник стерил. У детей, находящихся на естественном вскармливании, происходит заселение кишечника бифидобактериями и молочно-кислыми стрептококками. Количество анаэробов в микрофлоре кишечника увеличивается сверху вниз, достигая максимума в толстой кишке. Микрофлора в кишечнике должна сформироваться за 5-7 суток.

Развитие бифидофлоры стимулируют вещества, находящиеся в молозиве, поэтому чем раньше прикладывается ребенок к груди, тем быстрее идет и заканчивается становление бифидофлоры. Нормальная флора кишечника, состоящая на 85-98% из бифидобактерий, является надежным барьером от проникновения условно-патогенных микробов в кровь и внутренние органы.

После прекращения вскармливания (к году) состав микрофлоры кишечника приобретает сходство с микробиотой взрослого человека.

* Пожилые лица

С возрастом

- постепенно снижается количество бифидофлоры, лактобактерий;
- появляются эшерихии со слабовыраженными ферментативными свойствами, протей;
- увеличивается число грамположительной, гнилостной и гное-родной флоры.

Чем раньше из кишечника исчезают бифидобактерии, тем меньше живет человек. У долгожителей и людей, предпочитающих молочно-овощной рацион, бифидобактерии сохраняются до 80-90 лет.

Результаты бактериологического исследования фекалий

Анализ № _____ " ____ " _____ 200_г.
 ФИО, возраст _____
 Учреждение, направившее материал _____

№ пп	Наименование микроорганизмов	В норме из Взрослые	1г фекалий Дети до 1 года	Результаты исследований
Пункт 1-6 - облигатные микробы (снижение - 1 ст. дисбактериоза)				
1.	Бифидобактерии	$10^8 - 10^{10}$	$10^9 - 10^{12}$	
2.	Бактероиды	$10^8 - 10^{10}$	$10^8 - 10^{10}$ xx	
3.	Молочно-кислые палочки	$10^6 - 10^9$	$10^6 - 10^{10}$	
4.	Молочно-кислые стрептококки	$10^6 - 10^7$	$10^6 - 10^8$	
5.	Энтерококки	$10^5 - 10^7$	$10^5 - 10^7$	
6.	Эшерихии с нормальной ферментативной активностью	$10^6 - 10^8$	$10^6 - 10^7$	
Пункт 7-10 - дополнительная микрофлора (присутствие обязательно)				
7.	Стафилококки (эпидермальный, сапрофитный)	10^{2x}	10^{4x}	
8.	Стафилококки коагулазо-положительные	10^{2x}	10^2	
9.	Прочая кокковая флора			
10.	Дрожжеподобные грибы	10^{2x}	$10^2 - 10^{3x}$	
Пункт 11-16 - УПМ (рост - 2 и 3 степень дисбактериоза)				
11.	Эшерихии лактозонегативные	10^4 или 10%	10^4 или 10%	
12.	Эшерихии со сниженной ферментативной активностью	10^4 или 10%	10^4 или 10%	
13.	Эшерихии с гемолитической активностью	10^4 или 10%	10^4 или 10%	
14.	Бактерии рода Proteus	10^{2x}	10^{4xx}	
15.	Другие УПМ (энтеробактерии)	10^{4x}	10^{4x}	
16.	Спороносные анаэробные палочки	10^{2x}	$0-10^2$	
Пункт 17 - патогенные бактерии (рост - инфекционное заболевание)				
17.	Патогенная микрофлора семейства Enterobacteriaceae	0	0	
18.	Прочие микроорганизмы			

Примечание: x - могут обнаруживаться у части практически здоровых людей;
 xx - обнаруживается у незначительной части детей старше 3-6 месяцев.

Заключение: _____

Дата выдачи результата: " ____ " _____ 200_г.

Врач, проводивший исследование _____