

## 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)
- перекись водорода ( $H_2O_2$ )
- пероксинитрит ( $ONOO^-$ )

АФК образуются в основном в нейтрофилах, эозинофилах и тромбоцитах. Действию АФК противостоят антиоксиданты – супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, мелатонин, витамин Е, А, 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).

### Альфа-1-антихимотрипсин

Белок острой фазы воспаления. Антипротеаза, инактивирующая в частности, катепсин G. Синтезируется гепатоцитами.

- 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)

### Альфа-2-макроглобулин

БОФ. Синтезируется вне печени. Содержится в цитозоле клеток, плазме крови, лимфе, моче, слюне, спинномозговой и синовиальной жидкости, т.е. практически во всех биологических жидкостях организма. Локальный дефицит макроглобулинов приводит к развитию воспаления.

- Антипротеазная активность (в отношении плазмина, тромбина, калликреина, ферментов классического пути активации комплемента).
- Белок-"мусорщик".
- Переносчик гормонов пептидной природы, биогенных аминов и металлов
- Иммуномодулятор
- Макроглобулины образуют комплексы с ЦИК, вирусами, подавляя их инвазивные свойства.
- Влияние на рост опухолей- дефицит 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.

Свойства

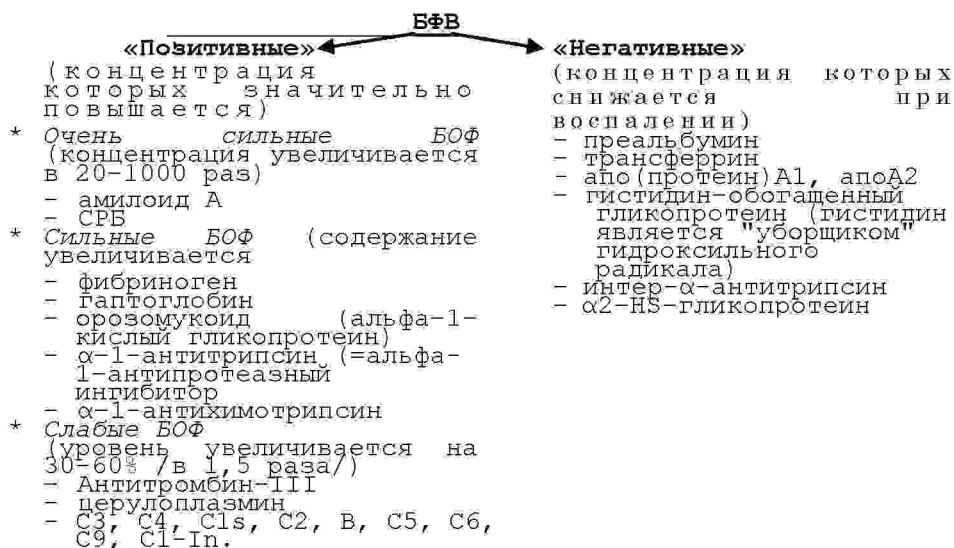
- Противовоспалительные свойства
- Активация системы комплемента по классическому пути.
- Участие в формировании фибрилл амилоида
- Ингибирует эластазу (препятствует "разборке" амилоида)
- Участвует в элиминации модифицированного ЛПВП, ЛПВП-связанного холестерина из циркуляции (опсонические свойства)

### 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).



**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 НЬ-Нр распадаются в основном в гепатоцитах. Период полувыведения из крови - 10-20 минут.
- Препятствует потере железа через почки. [Комплексы НЬ-Нр 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 В, D, некоторыми компонентами АПК).
- Антиферментативная активность (в частности, в отношении лизосомальных тиоловых протеаз, катепсинов В, Н, I).

#### Гемопексин

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

#### Гранзимы

Гранзимы - сериновые протеазы. При проникновении в клетку активируют другие сериновые протеазы - каспазы. Каспазы через посредников приводят к активации эндонуклеазы, дегградации ДНК и запуску апоптоза.

#### Дефензины

Дефензины - катионные цистеинсодержащие пептиды с антимикробными свойствами.

- Свойства**
- Антимикробные свойства в отношении ряда бактерий, грибов и вирусов
  - Дефензины - богатые аргинином белки, поэтому сорбируются на отрицательно заряженных мембранных структурах различных микроорганизмов (ЛПС, кислых фосфолипидов, тейхоевых кислот). За счет гидрофобных сайтов встраиваются в липидный слой клетки и нарушают проницаемость оболочек.
  - Хемотаксическая активность
  - Связывание с гепарином.

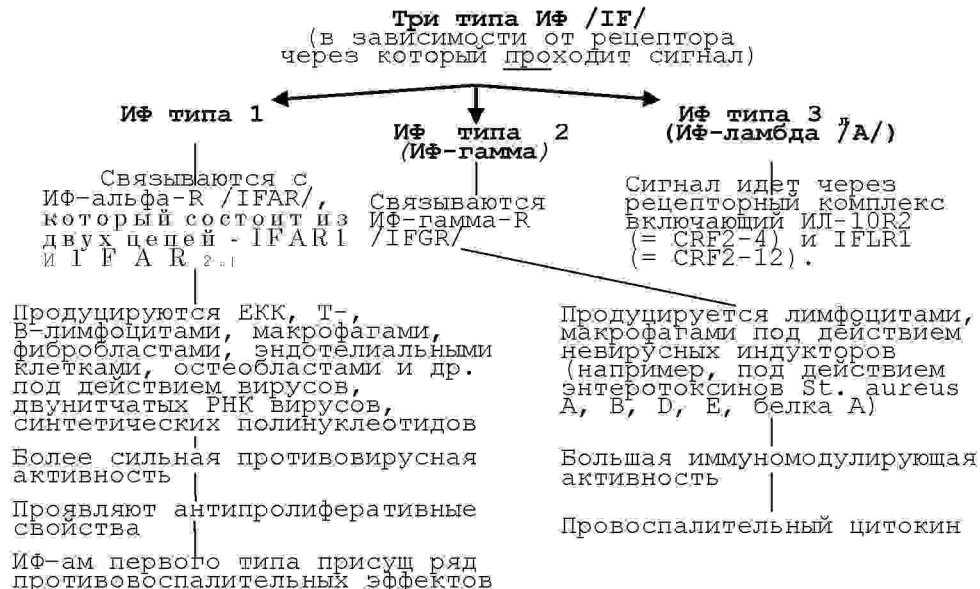
#### ЕКК

(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).



## Свойства

Ведущими свойствами считаются антимикробный (антипролиферативный, 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.

## 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 ран.

## Катионные белки

К катионным белкам относятся дефензины (см.) нейтрофилов, лизоцим (см.), основной белок эозинофилов и др. Содержатся в гранулах эозинофилов, нейтрофилов и тромбоцитов. Проникают в оболочки клеток и повышают их проницаемость. Вызывают агрегацию лигандов (в т.ч. бактерий).

### Ксантиноксидаза

Ксантиноксидаза /КО/ - фермент класса оксидоредуктаз катализирующий окисление ксантина, гипоксантина и альдегидов с поглощением кислорода и образованием мочевиной кислоты.

### Лактоферрин

Лактоферрин (белок семейства трансферринов /негемовых ферропротеидов/) - железосодержащий (Fe) гликопротеин с М. 77 кД. способен транспортировать Fe, Си, Zn. Относится к хелаторам клеток. 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. Защищает новорожденного в ранние сроки постнатального периода.

#### Свойства.

- Связывание и перенос ионов Fe
- Антимикробные (хелатирует железо из бактерий, что лишает микробы возможности размножаться)
- (хемантов /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, ЛПНП.
- Обеспечение специфических межмолекулярных и межклеточных взаимодействий, особенно у растений.
- Индукция агглютинации и пролиферации клеток

### 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.

#### Свойства

- Антимикробные свойства
- Значение лизоцима как микробиоцидного 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. Физиологическое значение гипохлоритов - внутриклеточный киллинг микробов в фагоцитах.

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

## 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

((X<sup>+</sup> –кислый гликопротеин, Ош)

Белок острой фазы воспаления.  
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 амиллоид Р (САР). Недавно открыт РТХЗ.

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.

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

Свободнорадикальное окисление (СРО) тормозится антиоксидантами .

### Ревматоидный фактор

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

## Система комплемента

### Трансферрины

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

Трансферрины - гликопротеины. Имеют два Fe связывающих сайта.

- 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 противоопухолевой активностью, индуцирует септический шок и лихорадку и вовлекается во многие патологические процессы.

ФНО-альфа синтезируется моноцитами, макрофагами (особенно активизированными ЛПС или БЦЖ), лимфоцитами (ТН1).

**Свойства**

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

### Фибрин

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

### Фибронектины

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

**Виды фибронектинов**

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

**Свойства**

- Опсоническая функция - опосредование фагоцитоза
  - 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.

### Церулоплазмин

Церулоплазмин - медьсодержащий гликопротеин голубого цвета, обладающий свойствами фермента ферроксидазы, то есть ускоряющий окисление двухвалентного железа кислородом воздуха.

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

**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 ( $O_2^-$ ).
- Тормозит агрегацию тромбоцитов
  - Стимулирует эритропоэз
  - Ингибирует размножение некоторых вирусов

## Эластаза

Эластаза - сериновая протеаза нейтрофилов.

### Свойства

- Расщепляет эластин, коллаген, фибриноген, фибрин, С3, С5 компоненты комплемента, кининоген, гемоглобин, протеогликаны.
- 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** - 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.
- \* **Зип-лаик механизм** ("zipper-like mechanism") - процесс попадания объекта внутрь клетки по типу "застежки молнии". Вокруг поглощаемого объекта (иерсинии и др.) мембрана вокруг бактерии "растегивается", затем после поглощения "застегивается".
- \* **Фагоцитоз** (от слов греч. "phagos" - пожирю, "cytos" - клетка) - процесс поглощения с окружением объекта и формированием фагосомы. Путем фагоцитоза захватываются частицы более 0,5 мкм. Подавление фагоцитоза может привести к инфекционным заболеваниям, паразитарным инвазиям, злокачественным новообразованиям (туморацидным 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.

## С-реактивный белок

(С-РБ, СРП, CRP /C-reactive protein/)

СРБ - лектин антигалактанового типа. Данный белок высокоаффинно связывал полисахарид С пневмококков (отсюда название фактора). Синтезируется гепатоцитами и некоторыми другими клетками (эндотелиальными, Т-лимфоцитами). Высокая концентрация наблюдается при кортикостероидной терапии и воспалительных процессах.

### 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.

## 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 двуокси азота /NO<sub>2</sub>/).

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.

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

**Органический уровень**

- Про- и противовоспалительное действие NO зависит от клеточного и тканевого распределения, концентрации в микроокружении.
- NO является одним из медиаторов в развитии респираторного дистресс-синдрома взрослых.

\* **Системный уровень**

- ЦНС (NO – нейромедиатор и нейромодулятор)

\* **Клеточный уровень**

- Противоопухолевые свойства
- 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 гипертензии у больных с приобретенными пороками сердца, в т.ч. при правожелудочковой недостаточности.

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

**Toll-рецепторы**

Toll-подобные рецепторы играют важную роль в распознавании бактерий и вирусов. Через Toll-рецепторы макрофагов происходит утилизация ЛПС, пептидогликана и бактериальной ДНК.

**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.

**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.
2. Пищеварительная функция (ферментативная, регуляция всасывания, регуляция моторики ЖКТ)
3. Метаболическая (в частности, синтетическая) функция
  - Стимуляция синтеза БАВ (биологически активных веществ)
  - Витаминсинтетическая функция
  - Регуляция газового состава, водно-солевого, белкового обмена, метаболизма аминокислот, желчных кислот
  - Летучие жирные кислоты (ЛЖК) микробного происхождения основной источник энергии эпителиальных клеток кишечника.
4. Лезинтоксикационная (антитоксическая) функция  
Нормальная микрофлора – это прекрасный биосорбент, "вторая печень", адсорбирующая на себе токсины, соли тяжелых металлов и прочие соединения.
6. Иммуномодулирующая (в основном – иммуностимулирующая) – поддержание высокого уровня лизоцима, иммуноглобулинов, интерферона.
  - *Lactobacterium casei* индуцируют значимую выработку ИЛ-12