

Микрофлора тела человека
Кафарская Л.И.



Роль нормальной микрофлоры

- Микрофлора играет важную роль в поддержании здоровья на оптимальном уровне.
- В настоящее время микрофлора рассматривается как метаболически активный орган.
- Микрофлора и слизистые находятся в тесном взаимодействии, оказывая взаимное влияние

Микрофлора тела человека

- Постоянная часть – облигатная, индигенная, аутохтонная (постоянно входящие в состав нормофлоры и играющие важную роль в метаболизме хозяина).
- Факультативная часть – транзиторная (часто встречается у здоровых, состав не постоянный).

Функции нормальной микрофлора

- *Создание колонизационной резистентности (КР), механизма, предотвращающего заселение экзогенными микроорганизмами и их избыточный рост.*
- Синтез веществ (органические кислоты, перекись), подавляющих рост экзогенных микробов.
- Конкуренция за места прикрепления на слизистых и за источники питания.
- Стимуляция гуморального и клеточного иммунитета, локального иммунитета

Функции нормальной микрофлора

- Регуляция газового состава кишечника и других полостей организма.
- Продукция энзимов, участвующих в метаболизме белков, жиров, углеводов.
- Детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метоболитов (естественный биосорбент).
- Образование свободных метаболитов
- Образование желчи

Функции нормальной микрофлора

- Повышение резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам).
- *Морфокинетическая*
- *Антимутагенная*
- *Канцеролитическая*
- Хранилище микробных плазмидных и хромосомных генов
- Обеспечение цитопротекции.

История культурального метода

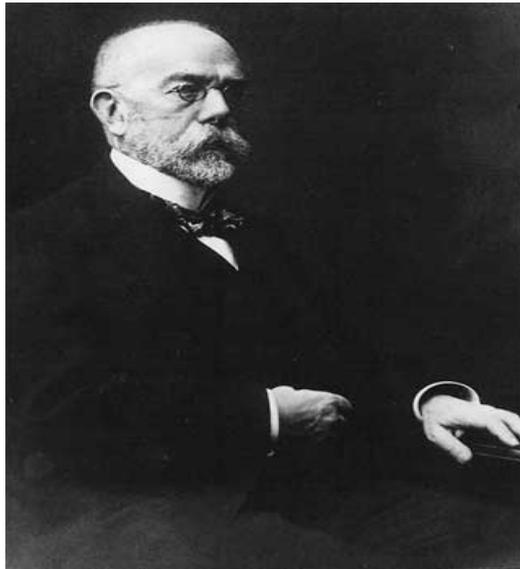


На протяжении многих лет, со времен Пастера и Коха для исследования микрофлоры применяются классические культуральные методы.

Получены фундаментальные данные о составе микрофлоры тела человека

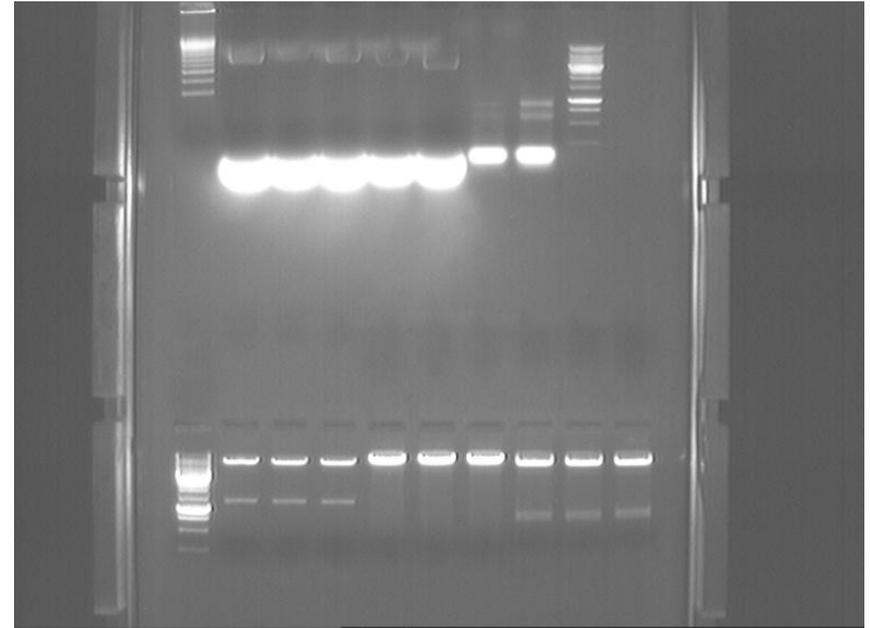
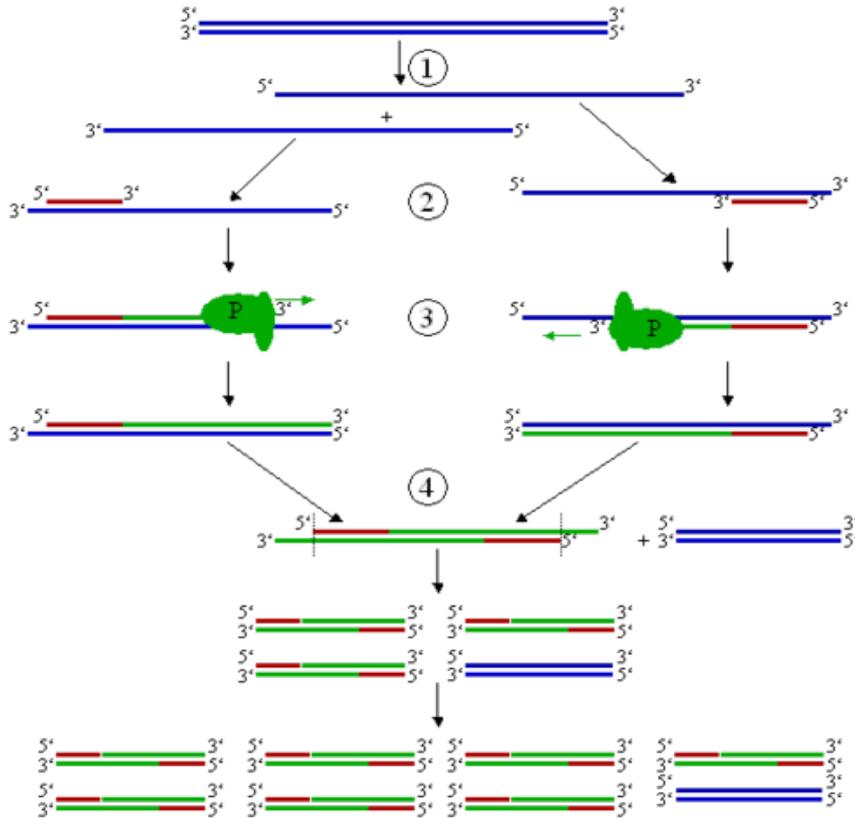
Выделены и идентифицированы более 500 видов микроорганизмов

В последние годы, проведен мониторинг качественного и количественного изменения по возрастам.



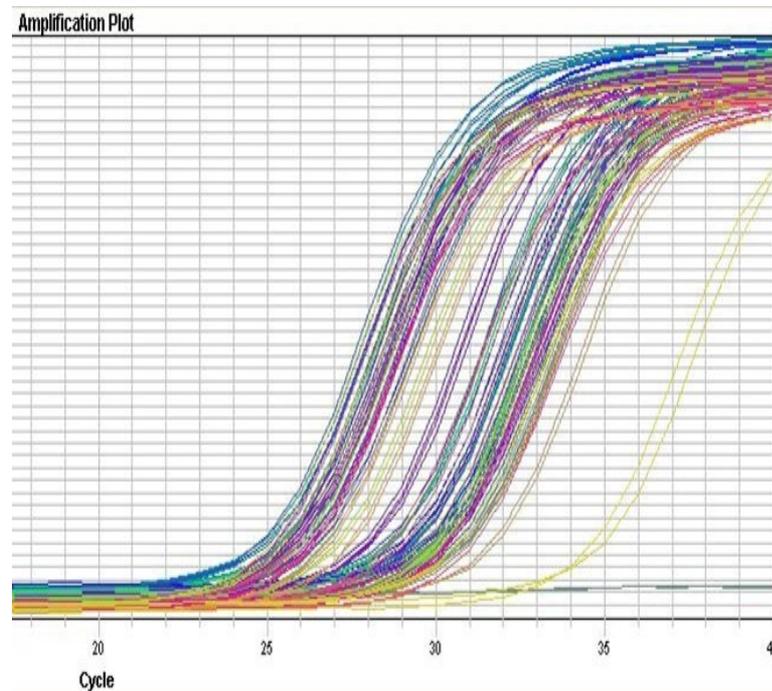
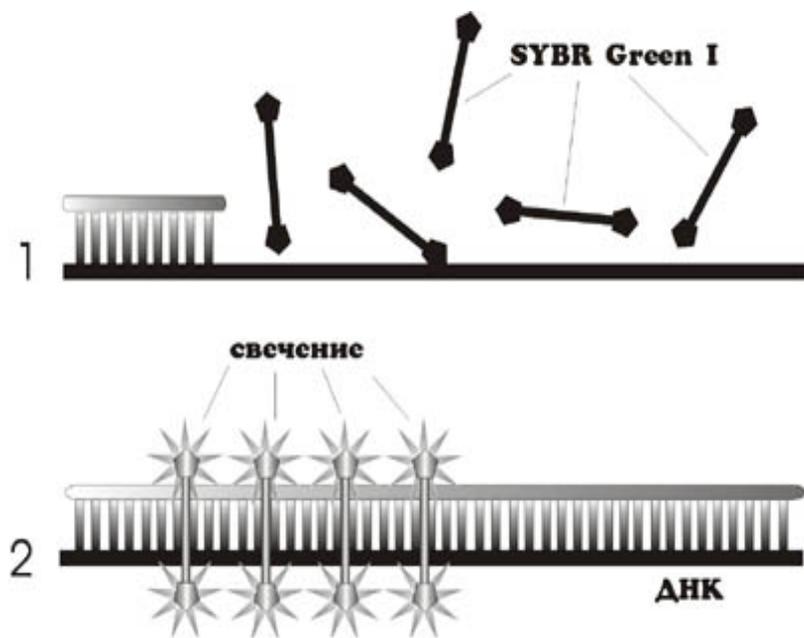
Высокая специфичность,
чувствительность, высокая скорость,
прямое определение возбудителя

Проводится в несколько этапов.
Необходимость стадии
электрофореза

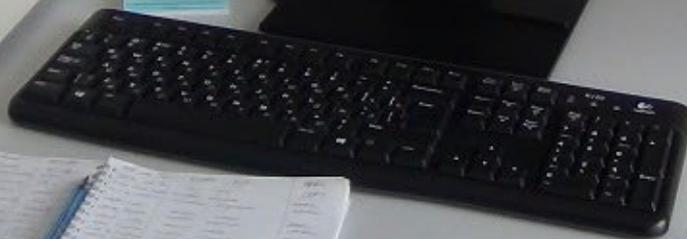
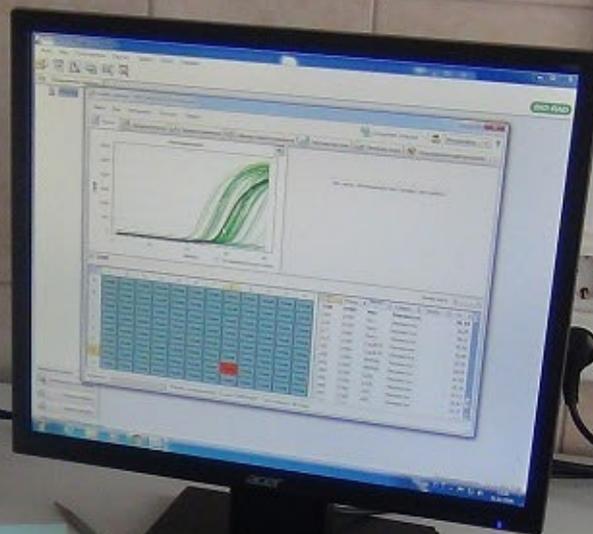


**ПЦР конвенциональная – качественный
МЕТОД**

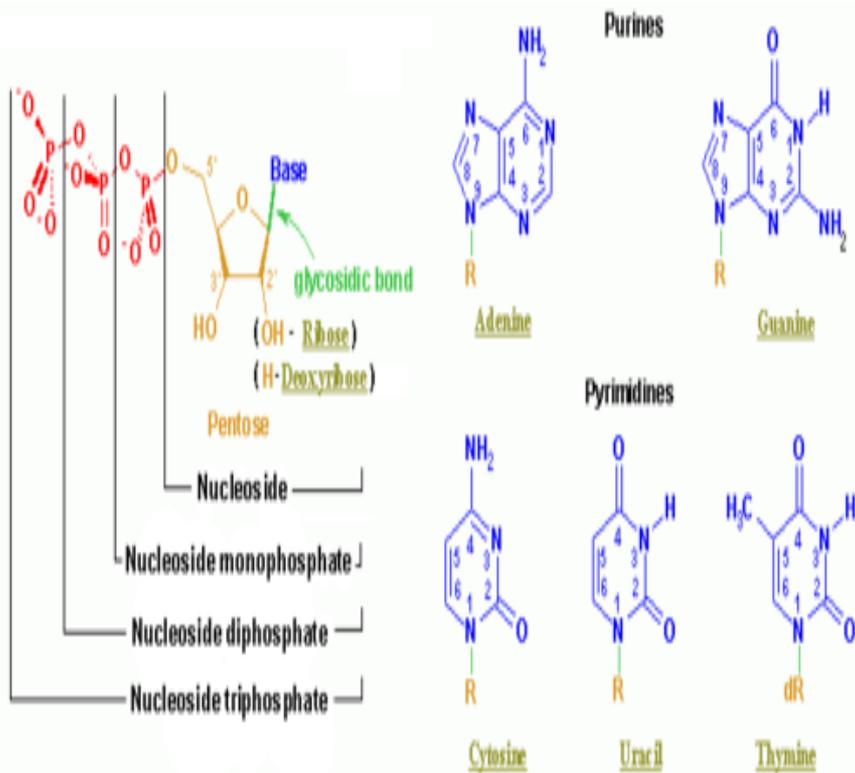
ПЦР в реальном времени



ПЦР в реальном времени



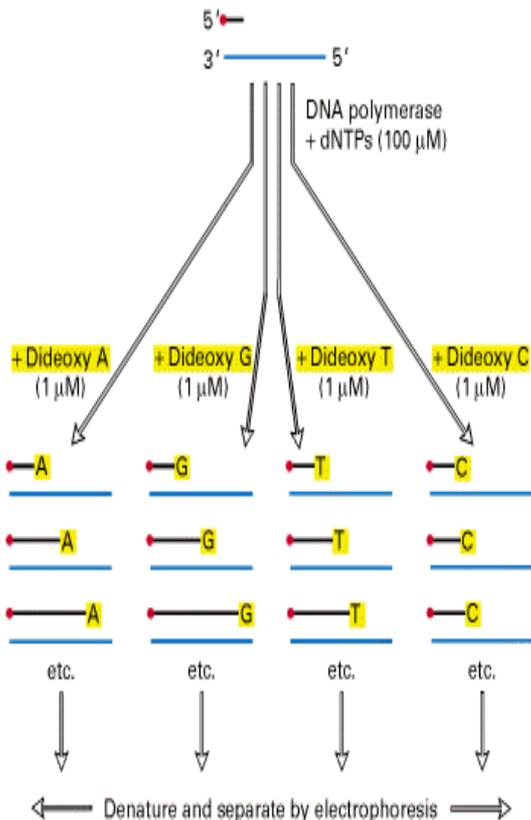
Молекулярно-генетические методы исследования микрофлоры



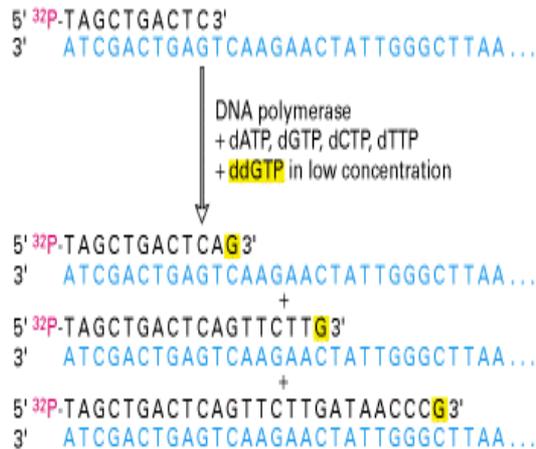
- Для детекции и количественного определения большого количества родов и групп микроорганизмов.
- используются группоспецифические, подгруппоспецифические праймеры.
- Группа *S. leptum*
- 5' GCACAAGCAGTGGAGT 3'
- **Видоспецифические праймеры** – детекция определенных видов микроорганизмов.

Молекулярно-генетические методы исследования микрофлоры

(a)



(b)



- Создание праймера
- 2-х этапный процесс — «записать» нуклеотидную последовательность и синтез праймера.
- Определение нуклеотидной последовательности Секвенирование.

Новые методы изучения микрофлоры

- В 1999 году группа ученых из (Франция) и Университета Ридинга (Великобритания) применили для исследования микробной популяции кишечника метод секвенирования генов 16S РНК
- Идеальный маркер для идентификации микроорганизмов ген, кодирующий 16S рибосомальную РНК.
- Этот ген есть в геноме всех бактерий и архей, но отсутствует у эукариот и вирусов, имеет как консервативные участки, одинаковые у всех прокариот, так и видоспецифичные.
- Нуклеотидные последовательности 16S РНК всех известных бактерий общедоступны (ген банк).

Новые методы изучения микрофлоры

- **Только 24% полученных последовательностей 16S РНК принадлежали известным ранее микроорганизмам. Три четверти представителей микрофлоры не культивируются.**

Микрофлора кожи

Аэробные коринеформные бактерии

- *Corynebacterium* – подмышечные впадины, грудная клетка, промежность, кожа носа.
- *Brevibacterium* – на руках, стопах ног.

Анаэробные коринеформные.

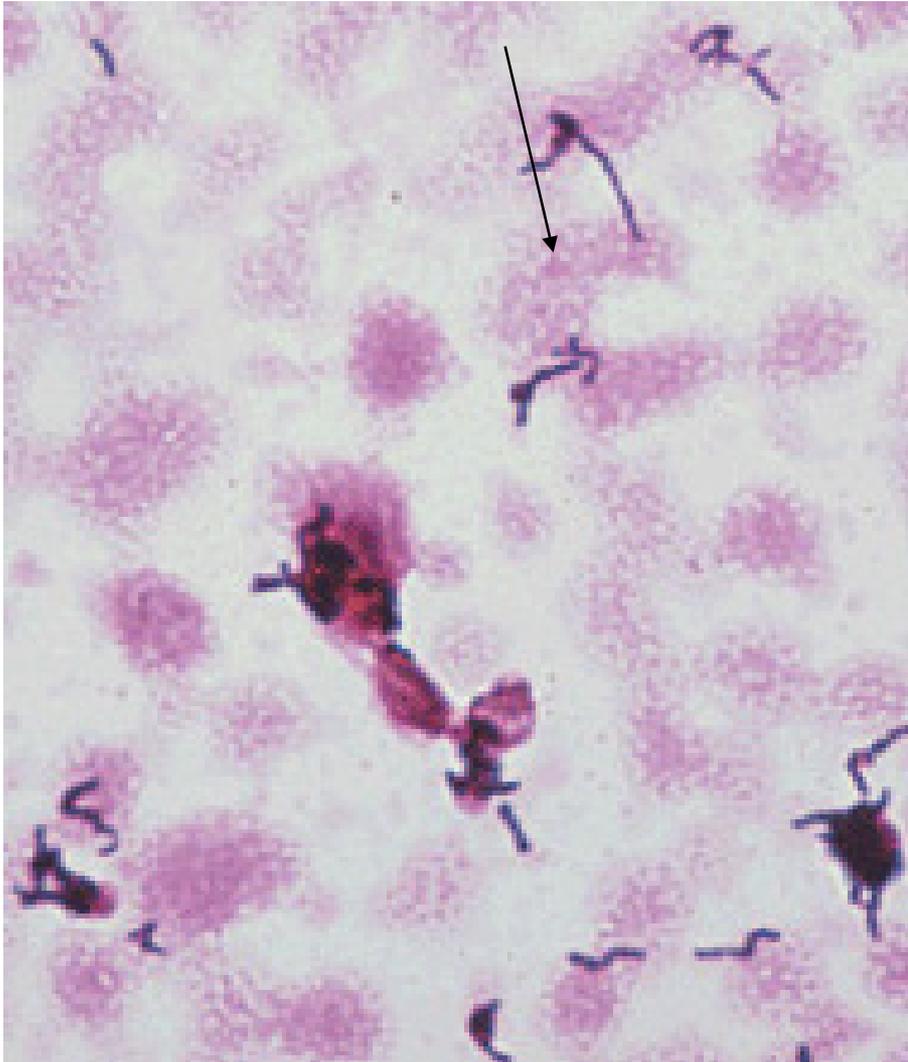
- *Propionibacterium acnes* – на крыльях носа, головы спины (сальные железы).
- На фоне гормональной перестройки играют значительную роль в возникновении юношеских *acne vulgaris*

Микрофлора кожи



Коринеформные –
обнаруживаются чаще в
кожных складках.

Микрофлора кожи



- *Propionibacterium*.
Облигатно
анаэробные
грамположительные
неспоробразующие .
- Обнаруживаются в
глубоких слоях кожи.

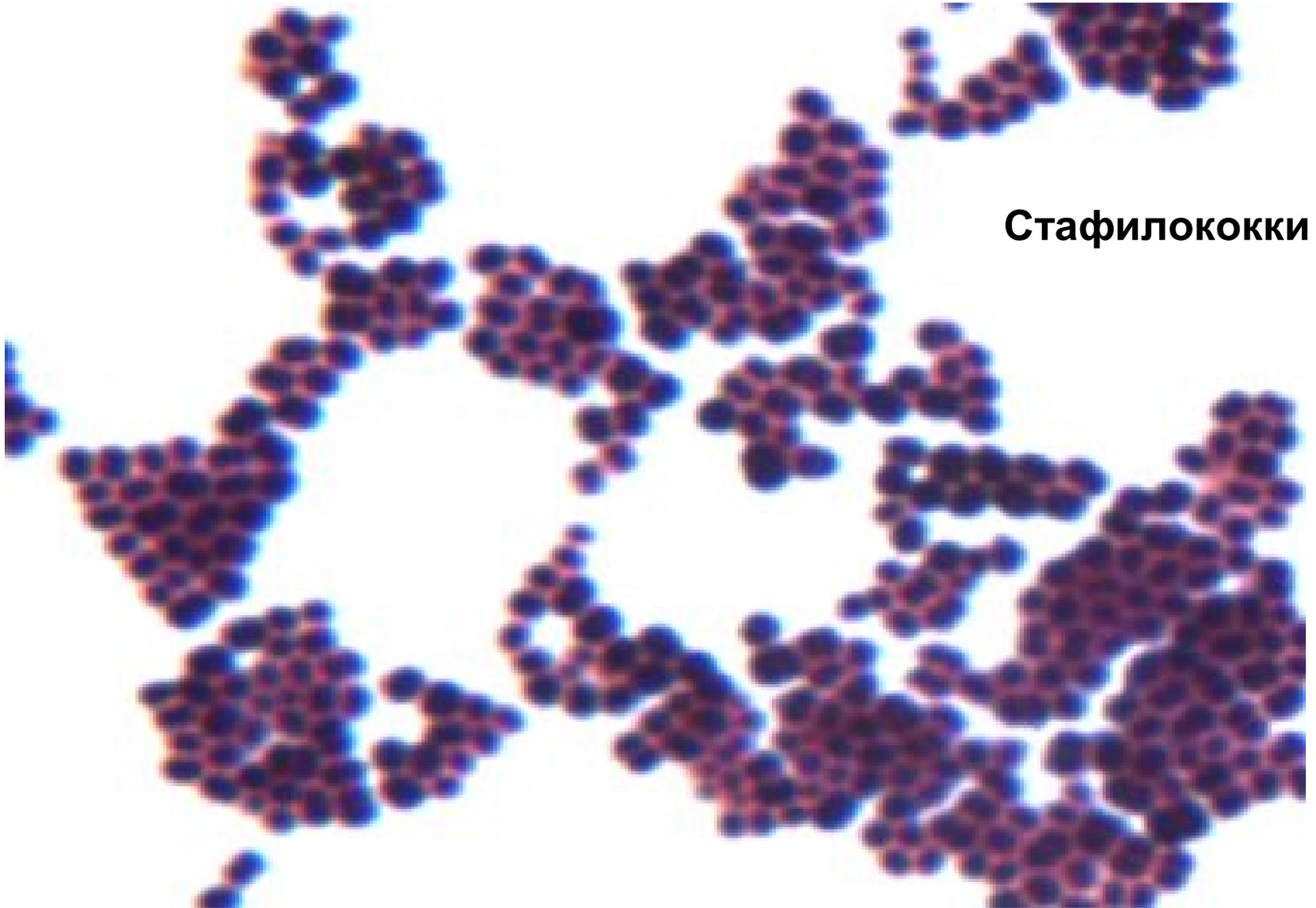
Микрофлора кожи

Микрококки

- *Staphylococcus aureus* – нос, промежность, подмышечные области.
- *Staphylococcus epidermidis* – кожа рук, ног, лба.
- *Micrococcus luteus* – в кожных складках, бедрах, чаще в пубертатный период.
- Анаэробны кокки – *Peptosreptococcus* – кожа лба.

Микрофлора кожи

Стафилококки



Микрофлора кожи



**Стафилококки –
электронная микроскопия**

Микрофлора кожи



- **Эпидермальный стафилококк –**
рост на
кровяном агаре
без гемолиза.

Микрофлора кожи

- **Микрококки на кровяном агаре колонии, продуцирующие желтый пигмент.**

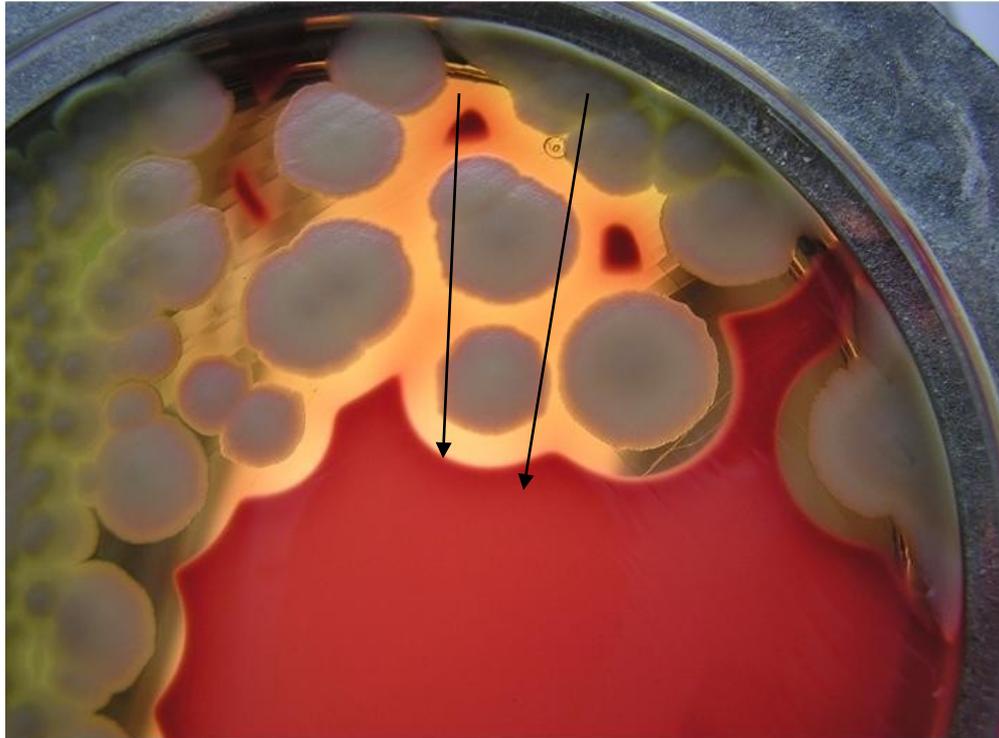


Микрофлора кожи



**Бациллы-
транзиторно**

Микрофлора кожи



**Бациллы гемоллиз
на кровяном агаре.**

Микрофлора кожи

Микрофлора наружных слуховых проходов.

- **Коагулозонегативные стафилококки,**
- **Коринебактерии.**

При патологических процессах –

- **Псевдомонады, протей, эшерихии.**

Микрофлора респираторного тракта

Ротовая полость

- **Стрептококки – Streptococcus salivarius.**
- **Стафилококки – S. aureus, S. epidermidis, анаэробные кокки в слюне.**
- **Haemophilus influenzae – часто у здоровых.**
- **Облигатноанаэробные неспорообразующие анаэробы(превотеллы, порфиромонасы)**
- **Лактобактерии, лептотрихии.**
- **Грибы рода Candida**

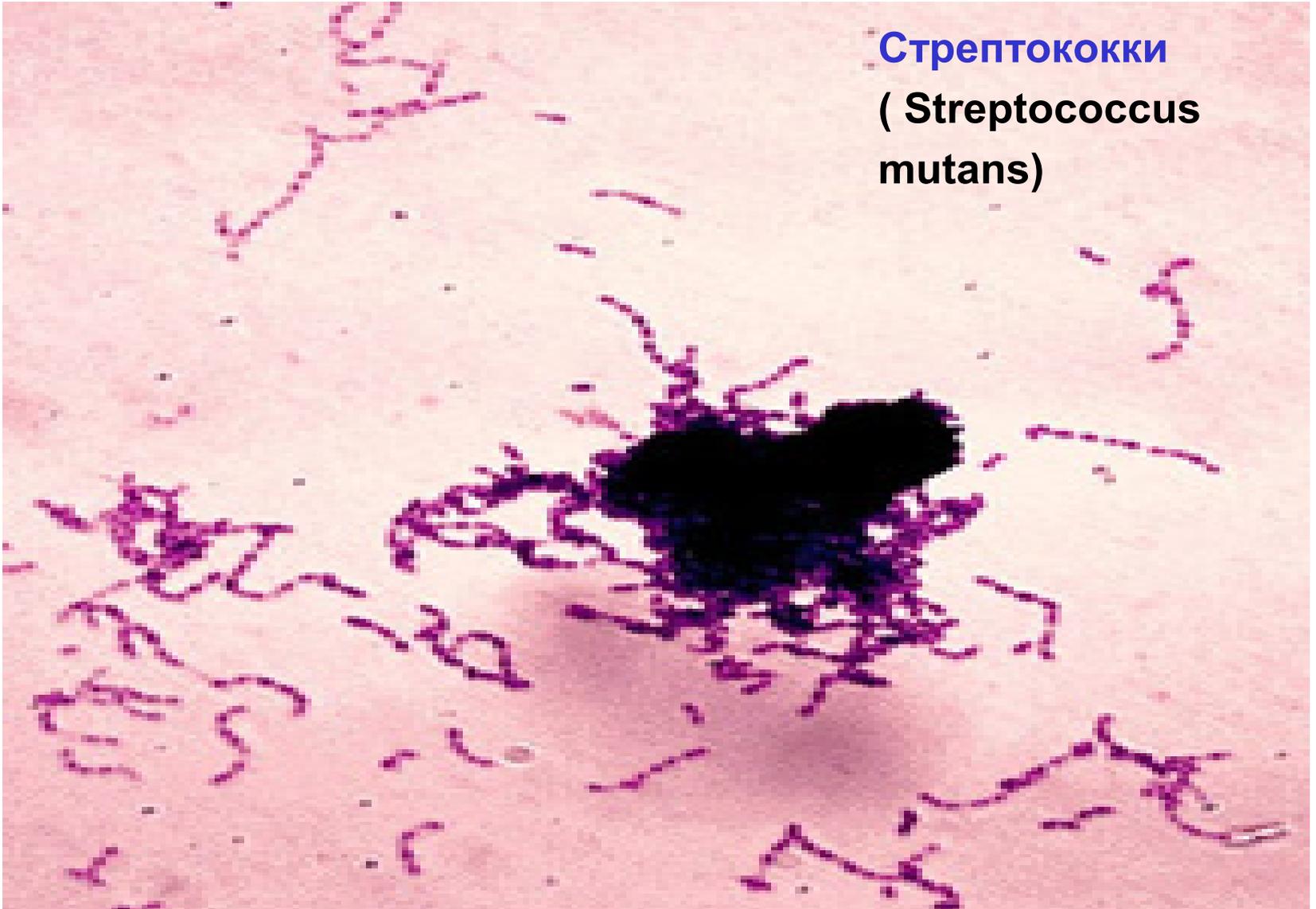
Микрофлора респираторного тракта



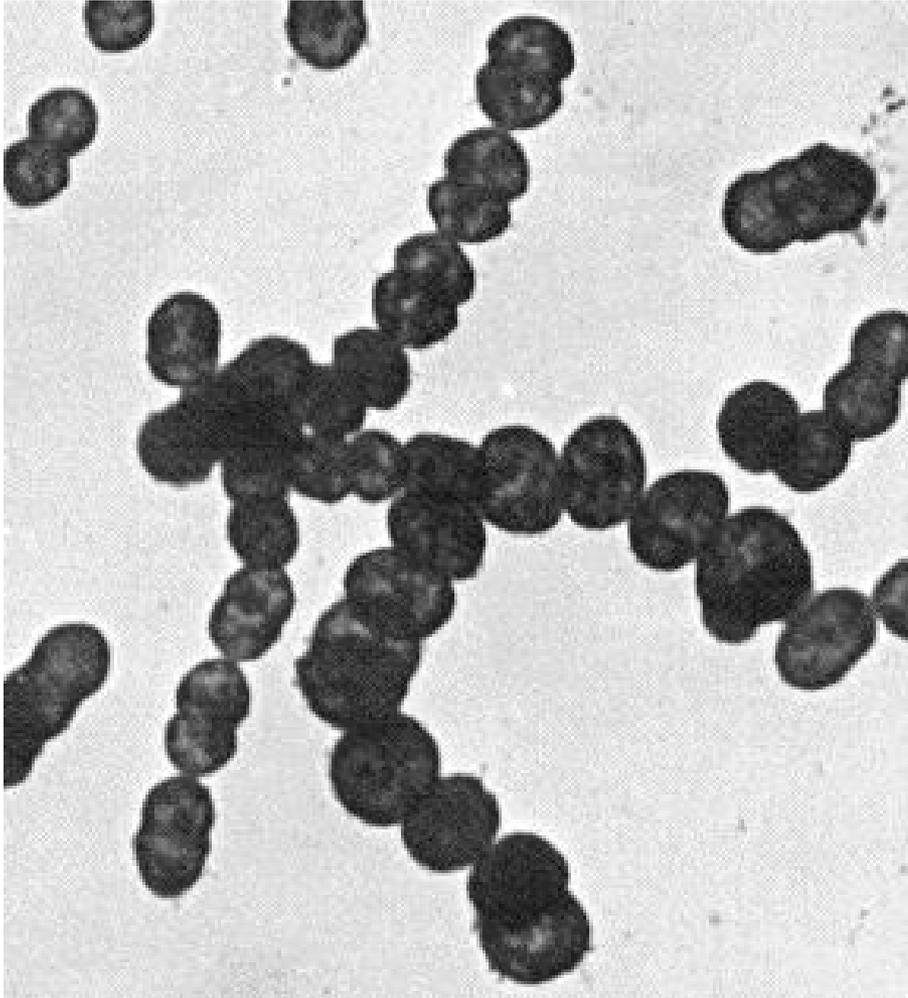
**Стрептококки
на кровяном агаре.**

Микрофлора респираторного тракта

Стрептококки
(*Streptococcus mutans*)



Микрофлора респираторного тракта



**Стрептококки –
электронная
микроскопия.**

Гемофильные палочки



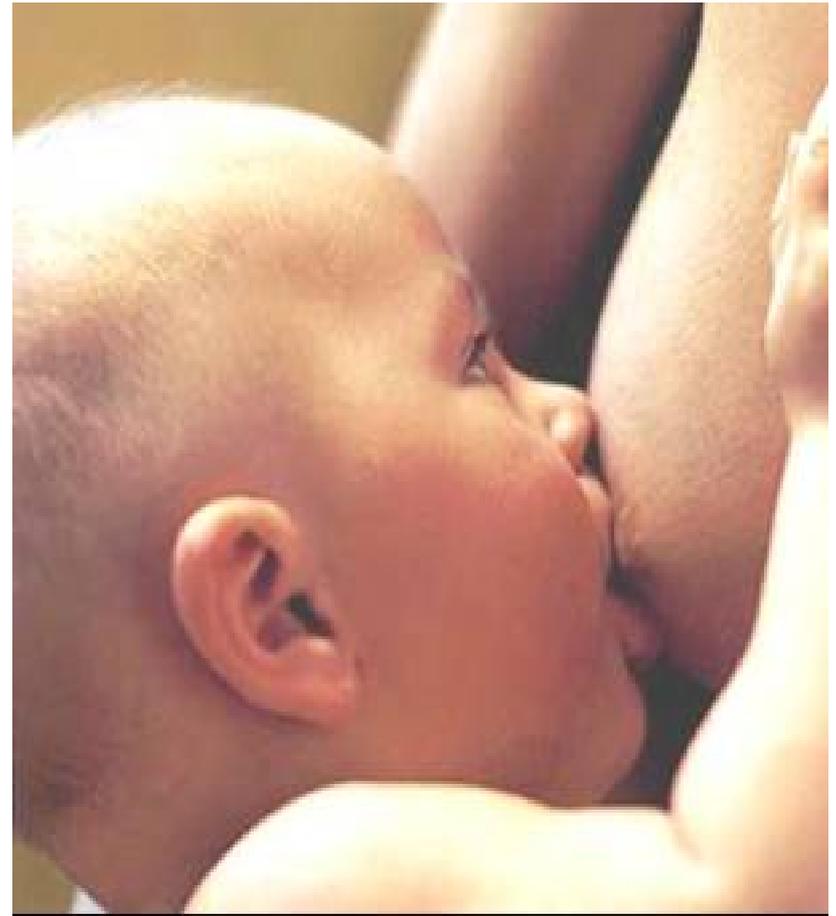
Микрофлора носоглотки

- *Небные миндалины* - гемолитические стрептококки (*S.pyogenes*), *S.pneumoniae*, анаэробные кокки, *H.influenza*, неспорообразующие анаэробы.
- *Нос* - *S. aureus*, *S. epidermidis*, непатогенные нейссерии, иногда коринебактерии.
- Трахея, бронхиолы, альвеолы - стерильны.

Наличие внешних источников здорового бактериального представительства (мать и родственники, близко контактирующие с ребенком)

Грудное вскармливание (противомикробные компоненты грудного молока)

Селективное заселение представителей нормальной микрофлоры из множества микроорганизмов окружающей среды.



Необходимые условия формирования нормальной микрофлоры

Соединения с иммунологическими свойствами в грудном молоке

Противомикробные соединения

Иммуноглобины: sIgA, SIgG, SIgM

Лактоферрин, лактоферрин В и Н

Лизоцим

Лактопероксидаза

Антитела

κ-казеин и α-лактальбумин

Хаптокоррин (Haptocorrin)

Муцины

Лактадхерин (Lactadherin)

Свободный секреторный компонент

Олигосахариды и
пребиотики

Жирные кислоты

Материнские лейкоциты и цитокины

sCD14

Комплемент и дополнительные рецепторы

β-дефензин-1

Бифидофактор

Устойчивые/стимулирующие соединения

Цитокины ИИ-10 и TGFβ

Антиидиотипические антитела

Соединения развития иммунитета

Макрофаги

Нейтрофилы

Лимфоциты

Цитокины

Факторы роста

Гормоны

Молочные пептиды

Полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью

Нуклеотиды

Молекулы адгезии

Противовоспалительные соединения

Цитокины: ИИ-10 и TGFβ

Антагонист рецептора ИИ-1

TNFα и рецепторы ИИ-6

sCD14

Молекулы адгезии

Полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью

Гормоны и факторы роста

Остеопротегерин

Полиненасыщенные жирные кислоты с длинной цепью

Гормоны и факторы роста

Кишечник-часть иммунной системы.

В реализации иммунных механизмов на уровне интестинального тракта принимают участие три ключевых и одновременно взаимосвязанных компонента:

- **Нормальная микрофлора.**
- **Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника**
- **Цитокины**, как фактор межклеточного взаимодействия.

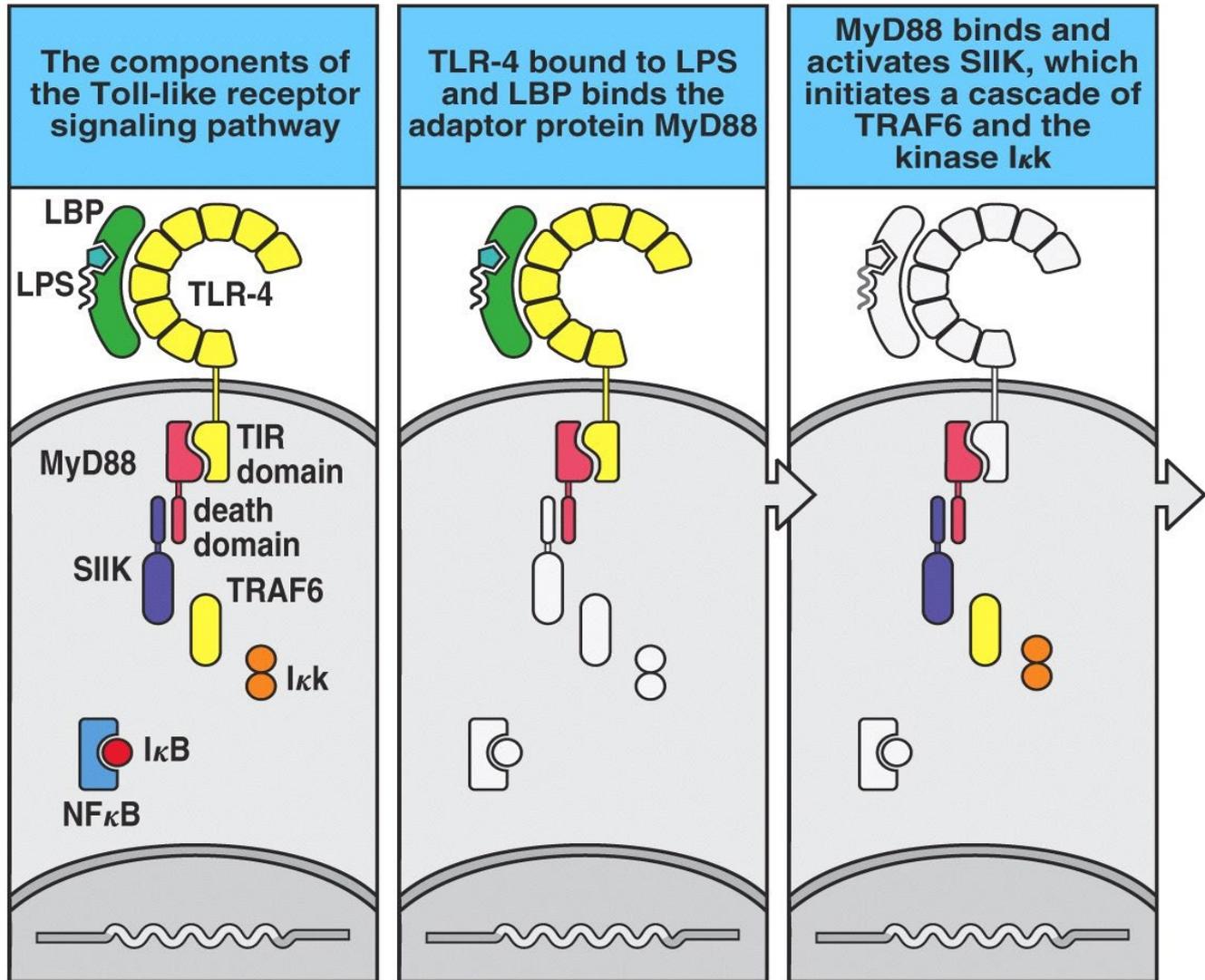


Figure 6-21 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Молекулярно-генетические методы в изучении микрофлоры

Использование молекулярно-генетических методов коренным образом изменило наши представления о составе микрофлоры

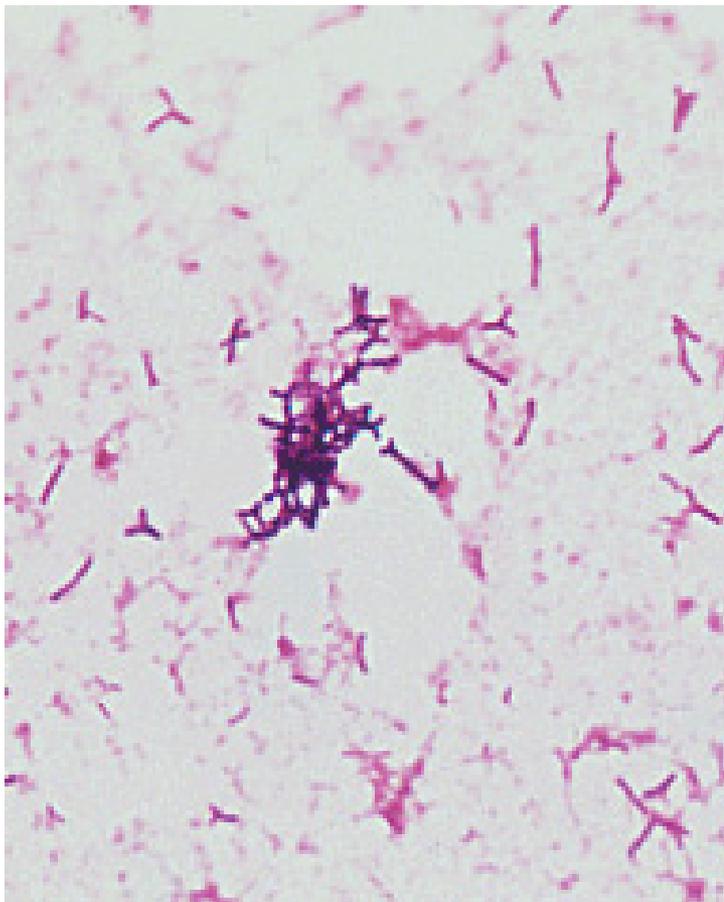
Интестинальная микрофлора представлена преимущественно облигатно анаэробными группами микроорганизмов

Большинство видов микроорганизмов
относится к некультивируемым
микроорганизмам

Преобладающие группы бактерий

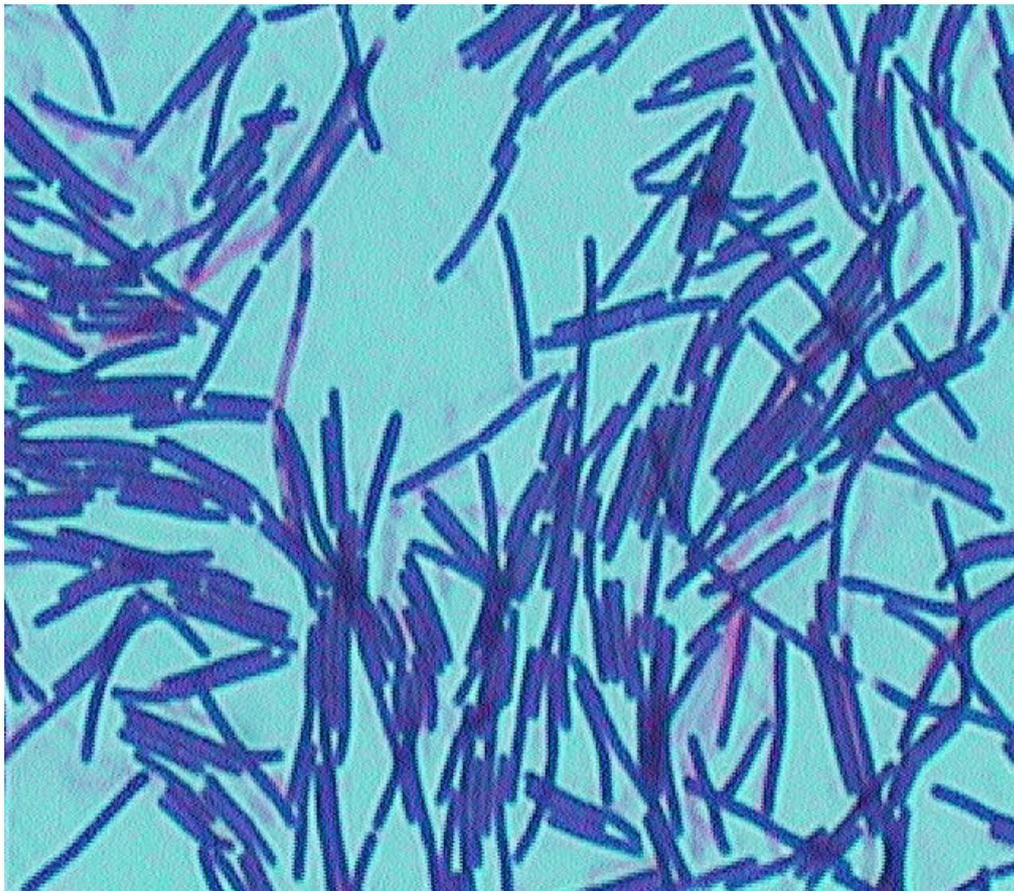
- 1 доминирующая группа до 43%
- ***Clostridium coccoides group***
- *Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus, Coprococcus, Dorea, Lachnospira,*
- *Roseburia and Butyrivibrio*
- 2- доминирующая
- ***Clostridium leptum группа 19-25%***
- *Anaerofilum Clostridium, Eubacterium, Ruminococcus*
- 3- группа
- ***Cytophaga-Flavobacter-Bacteroides***
- 1- минорная группа ***Bifidobacterium*** около 5-10%
- 2 – минорная группа
- ***Lactobadllus, Lactococcus, Enterococcus, Streptococcus Leuconostoc***

Особенности микрофлоры у здоровых детей раннего возраста.



- **Бифидобактерии** облигатная флора детей раннего возраста.
- К концу 2 недели жизни обнаружены у 40-60% новорожденных.
- Доминируют у 96%-100% клинически здоровых детей, на грудном вскармливании, у 75% на искусственном.
- У взрослых бифидобактерии составляют менее 10% микробиоты.
- Их присутствие жизненно важно.
- Важнейшая функция создание КР, препятствуют транслокации условнопатогенных из кишечника.
- Концентрация 10⁹-10¹⁰ мт
- От 1 до 4 видов бифидобактерий
- *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. breve*, *B. pseudocatenulatum*

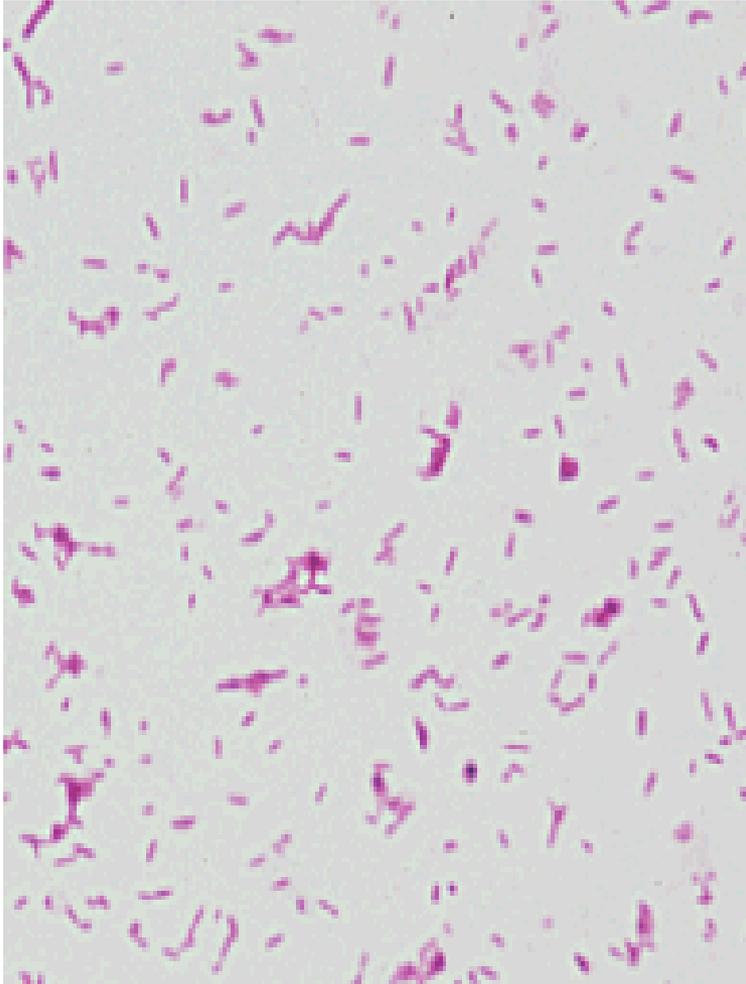
Микрофлора кишечника



Лактобактерии.

- **Облигатная флора . К концу 1-го месяца жизни обнаружены у 57%детей, находящихся на грудном вскармливании**
- **В мере взросления их количество увеличивалось.**
- **Содержание в большей степени зависит от вводимых кисломолочных продуктов.**
- **Количество $10^6 - 10^8$ в 1 г.**

Микрофлора кишечника



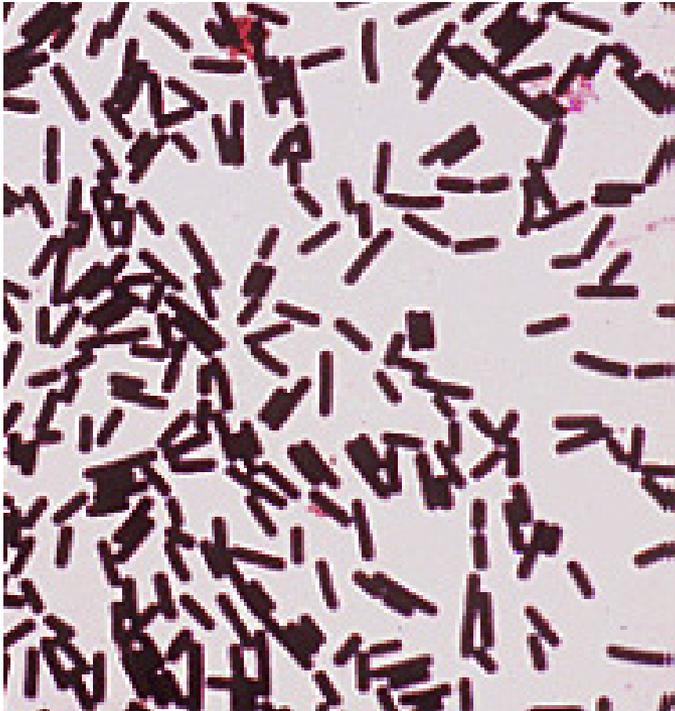
Бактероиды.

- **Неспоробразующие грамотрицательные анаэробы.**
- Способны отщеплять остатки фукозы от поверхности клеток хозяина используя в качестве источника энергии или как строительный материал для синтеза различных молекул, включая богатые фукозой капсулы
- В 8 месяцев – 80%
- В 10 месяцев у 100%.
- Высококочувствительны к действию кислорода, необходимо снижение О-В в кишечнике. Концентрация 10^9 - 10^{10} в 1 г.

Особенности микрофлоры у здоровых детей раннего возраста.

- «Условно бактериоиды» - многочисленная группа грамотрицательных, палочковидных анаэробных бактерий.
- Роды: *Bacteroides*, *Alistipes*, *Porphyromonas*, *Prevotella*
- Содержание резко повышается и достигает концентрации взрослых 10^{9-10} КОЕ/г. к 6-7 месяцам.
- Данные микроорганизмы стимулируют формирование иммунной системы ребенка, ускоряя созревание IgA- и IgG-секретирующих клеток
- «Биологический реактор» производство энергии

Особенности микрофлоры толстого кишечника у клинически здоровых детей раннего возраста.



- Лецитиназонегативные клостридии у 45,7% в конце 1-го месяца жизни, у 80-100% к концу 1 года.
- Лецитиназопозитивные у 30-40%.
- Производят бутират нутритивный фактор для колоноцитов.
- Стимулируют пролиферацию кишечного эпителия.
- К клостридиям пока отнесены
- Сегментированные фрагментарные филаментозные бактерии, не культивируются

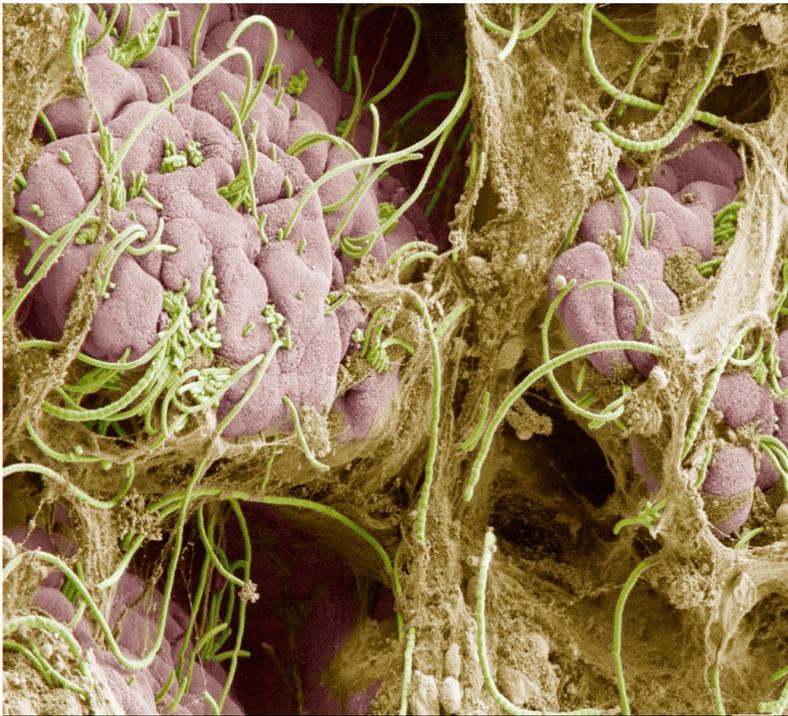
Особенности микрофлоры толстого кишечника у клинически здоровых детей раннего возраста

К клостридиям отнесены

- грамположительные, неспорообразующие палочковидные, анаэробы.
 - В 10 месяцев у 33,3%, в 1 год 46,5% в количестве Lg $10,0 \pm 0,4$.
- облигатно анаэробные, кокки.
 - Встречаются у 33% - 53,9% до 1 года.
 - Концентрация Lg $9,9 \pm 0,5$.
- Сегментированные филаментозные бактерии, некультивируются

Segmented filamentous bacteria (SFB) –

некультивируемая группа микроорганизмов, грамположительные, пока
отнесены к клостридиям Находятся в тесном контакте с
эпителицитами тонкого кишечника (в инвагинациях мембраны)
Просеквенированы геномы нескольких изолятов



- **Играют ключевую роль в постнатальном созревании иммунной функции толстой кишки**
- **Стимулируют Th17 лимфоциты.**

Микрофлора кишечника

Клостридии.

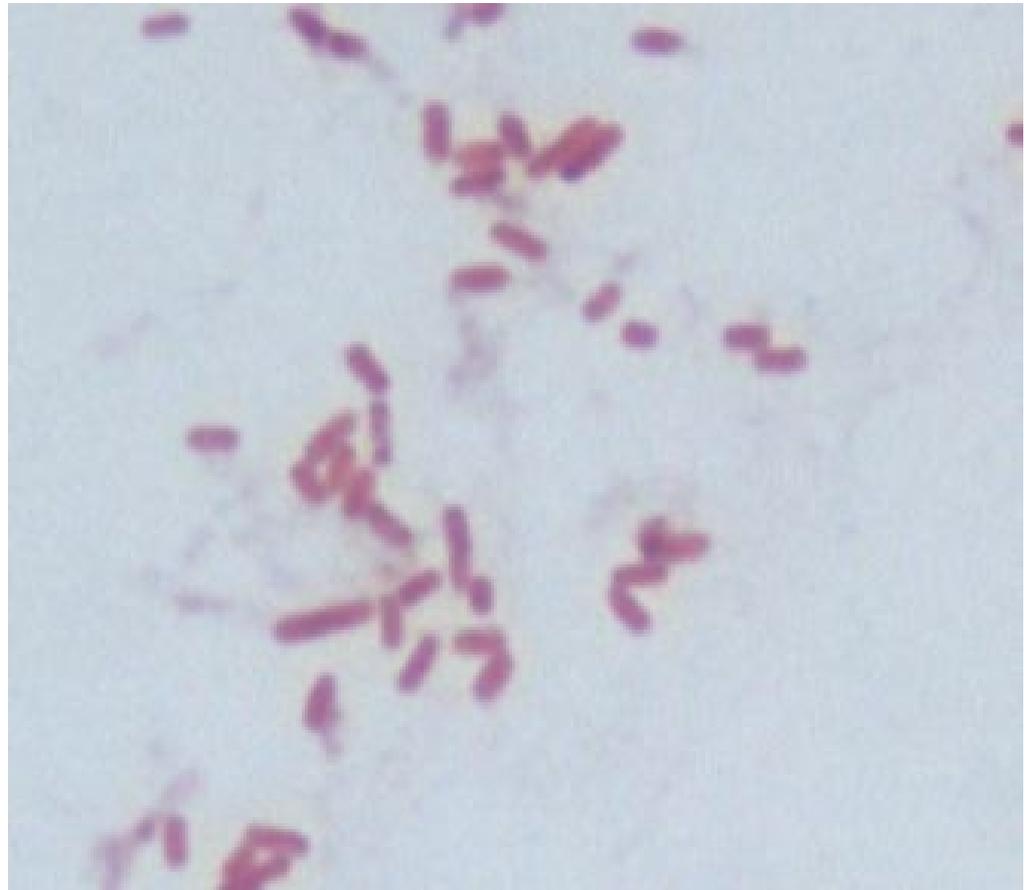
Clostridium difficile.

- Присутствуют в небольшом количестве. Их популяция
- Резко возрастает при использовании некоторых антибиотиков-клиндамицин. Вызывают псевдомембранозный колит

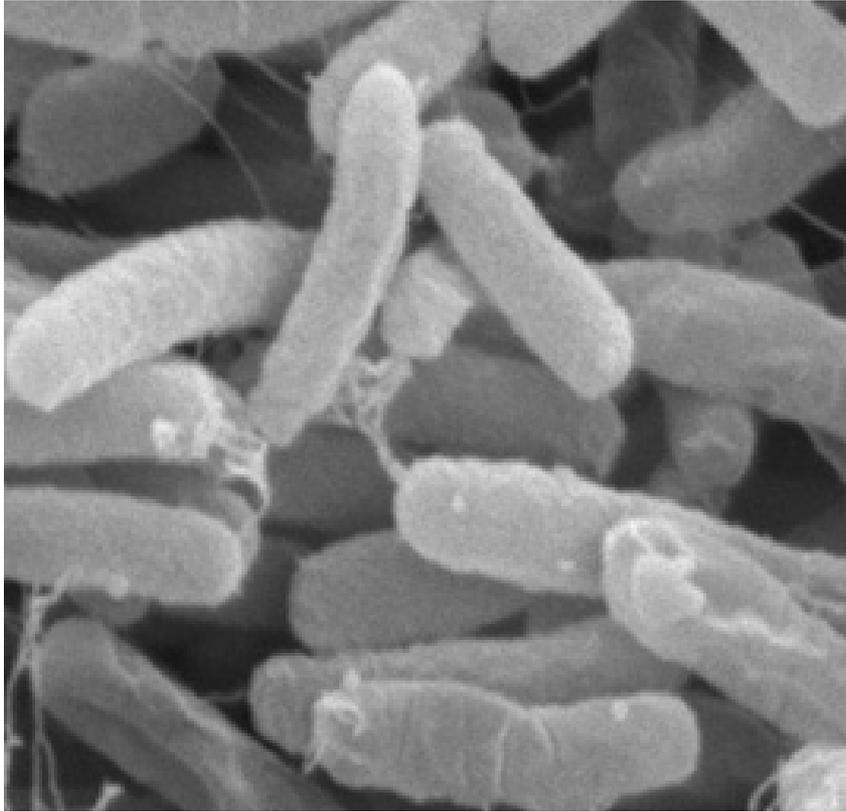


Микрофлора кишечника

- **Эшерихии.**
- Количество 10^6 - 10^8 в 1 г.
- Синтезируют
9 витаминов.



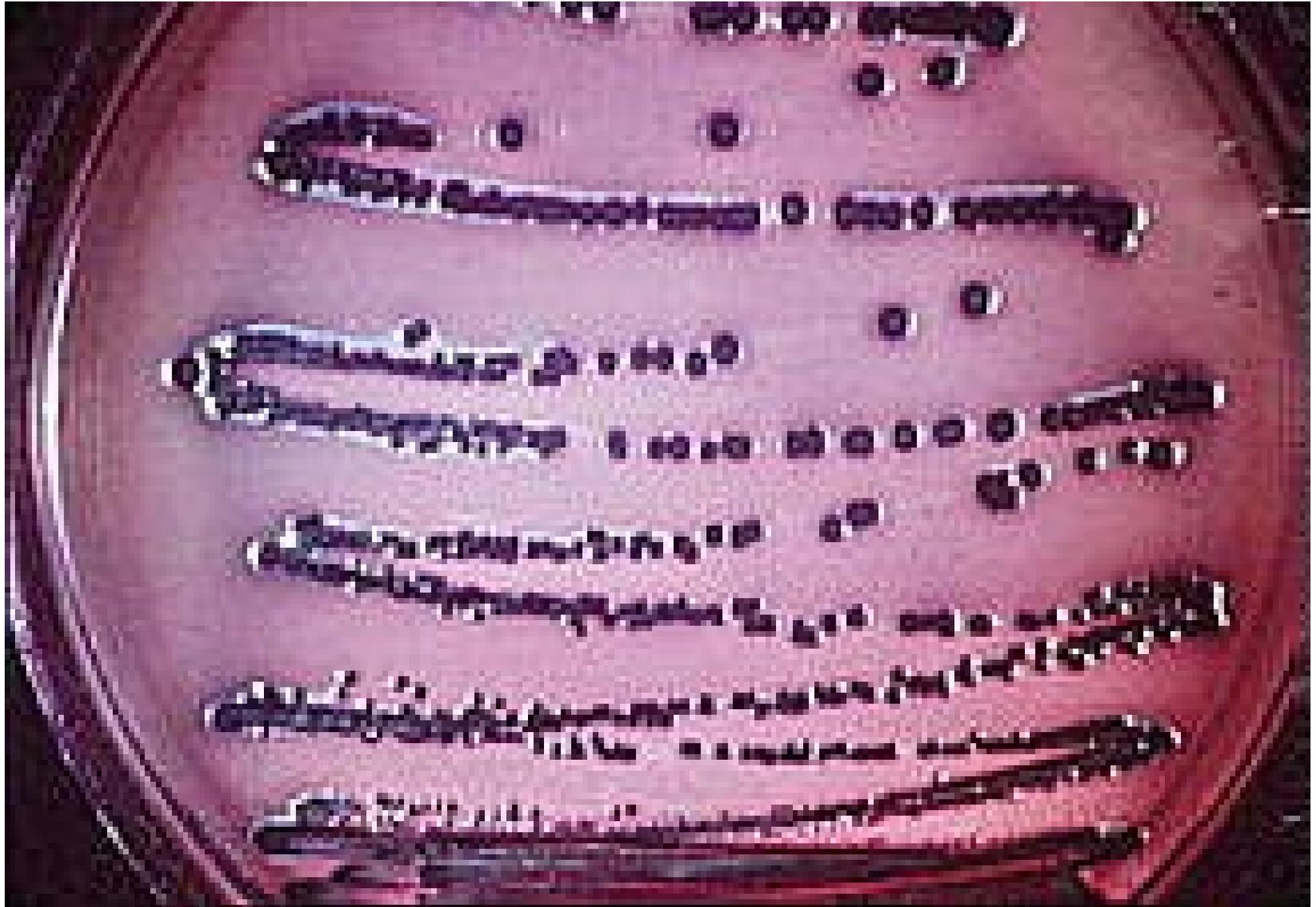
Микрофлора кишечника



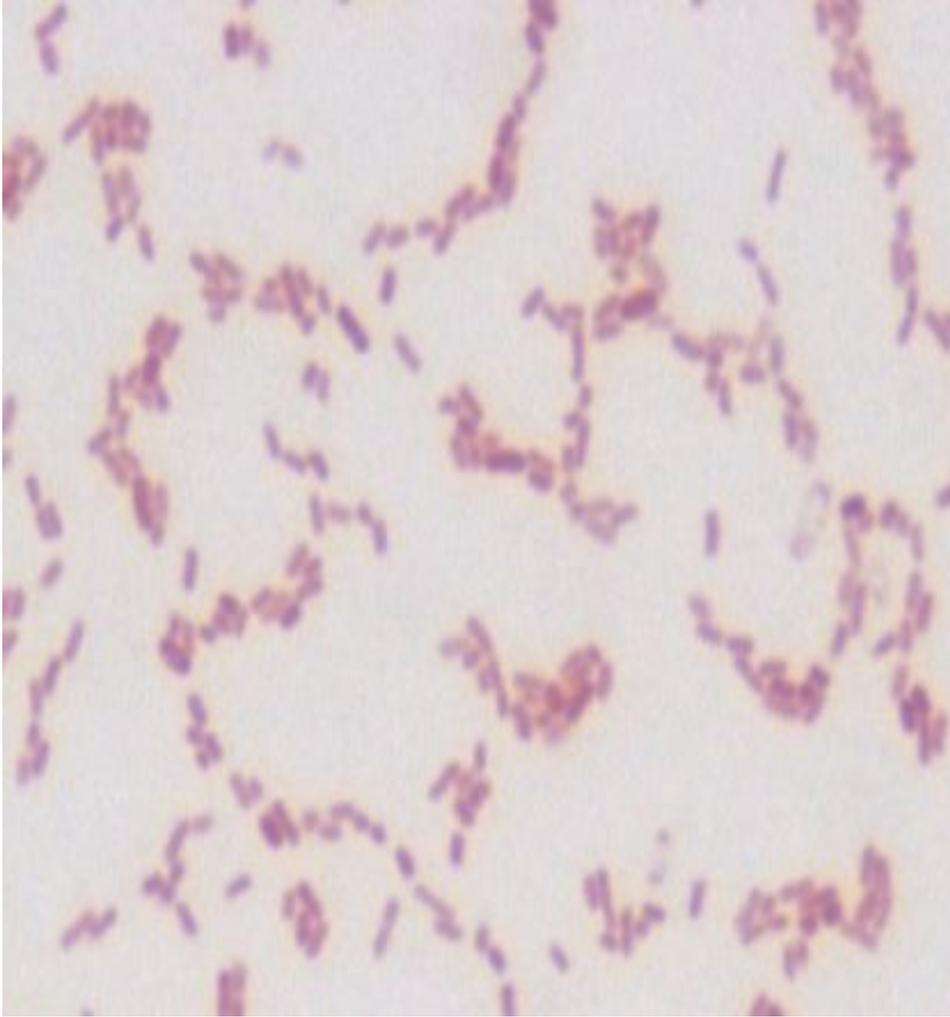
Эшерихии
электронная
микроскопия

Микрофлора кишечника

Рост эшерихии на среде Эндо



Микрофлора кишечника



Клебсиеллы.

- В высокой концентрации у детей
- 80-100% детей в возрасте 7-12 месяцев.
- После 1,5 лет элиминируются.
- Транзиторная микрофлора

Микрофлора кишечника



Рост клебсиелл на агаре эндо.

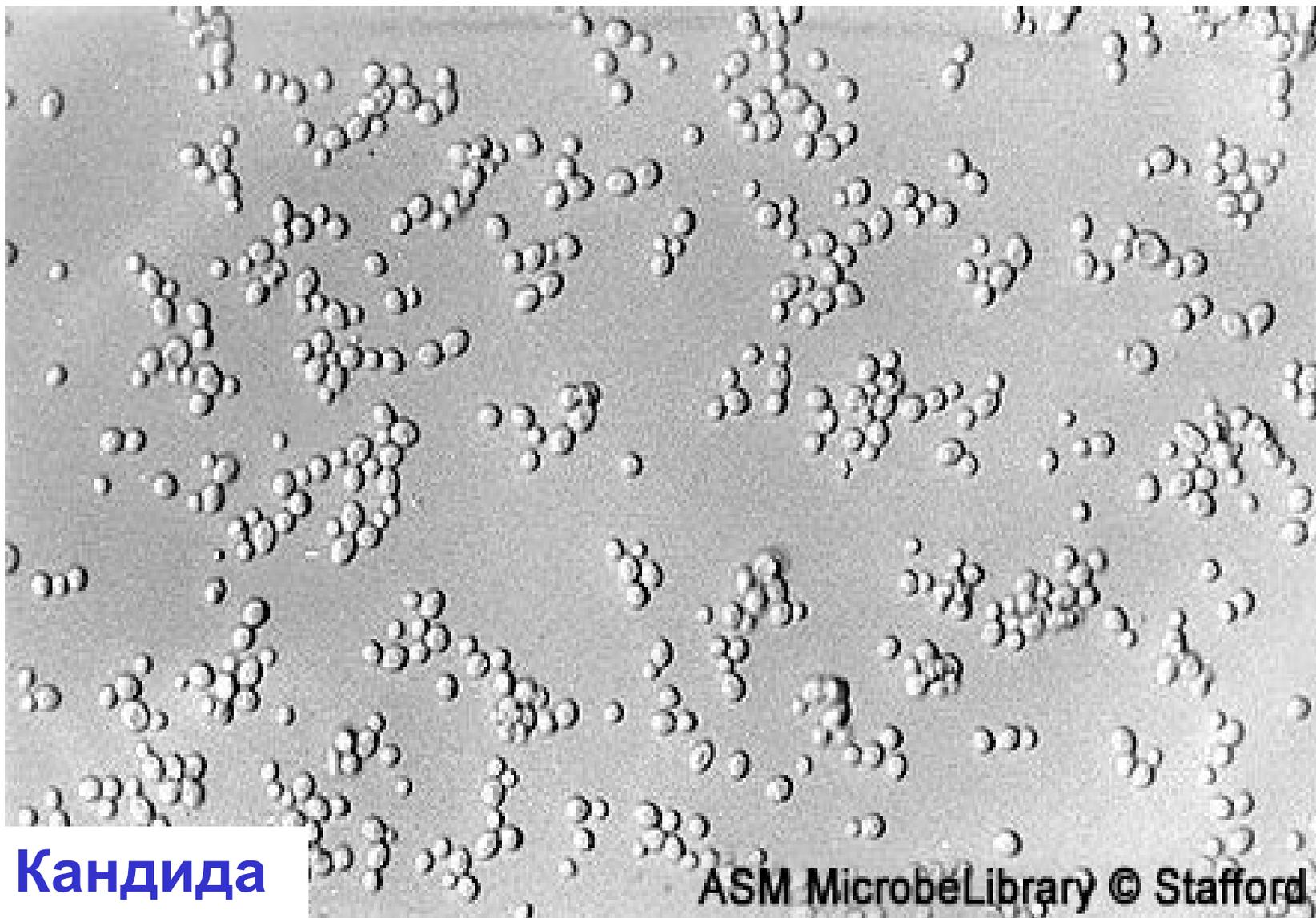
Микрофлора кишечника

Псевдомонады –окраска по
Граму.



Псевдомонады
встречаются редко 3-5%

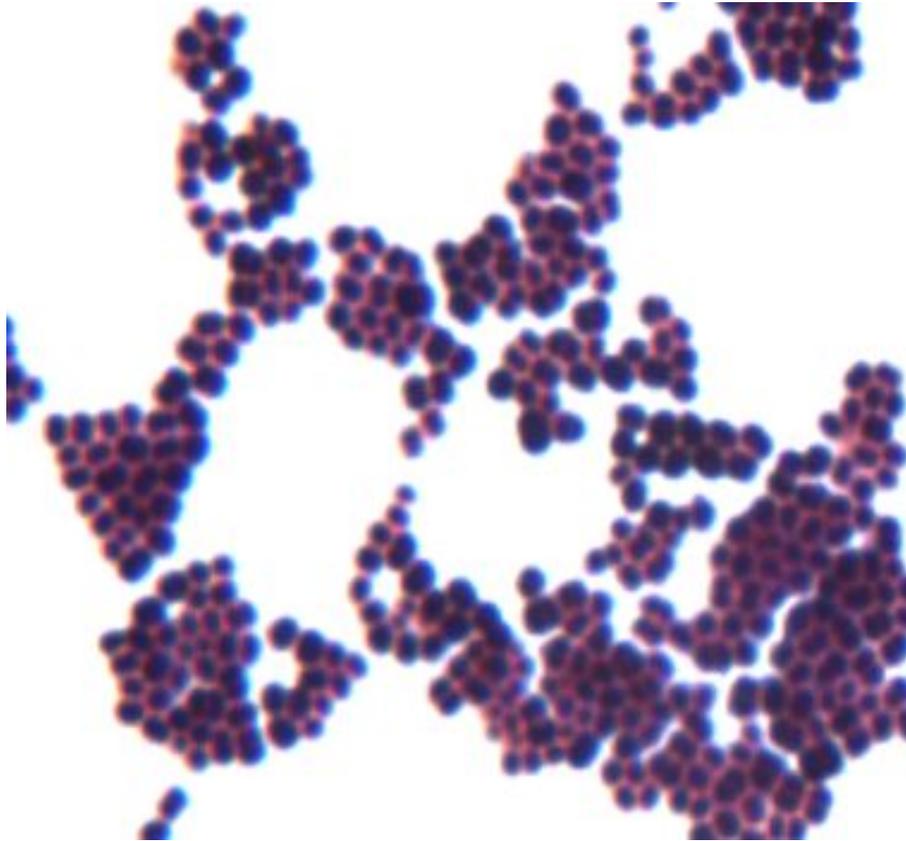
Микрофлора кишечника



Кандида

ASM MicrobeLibrary © Stafford

Микрофлора кишечника



Стафилококки.

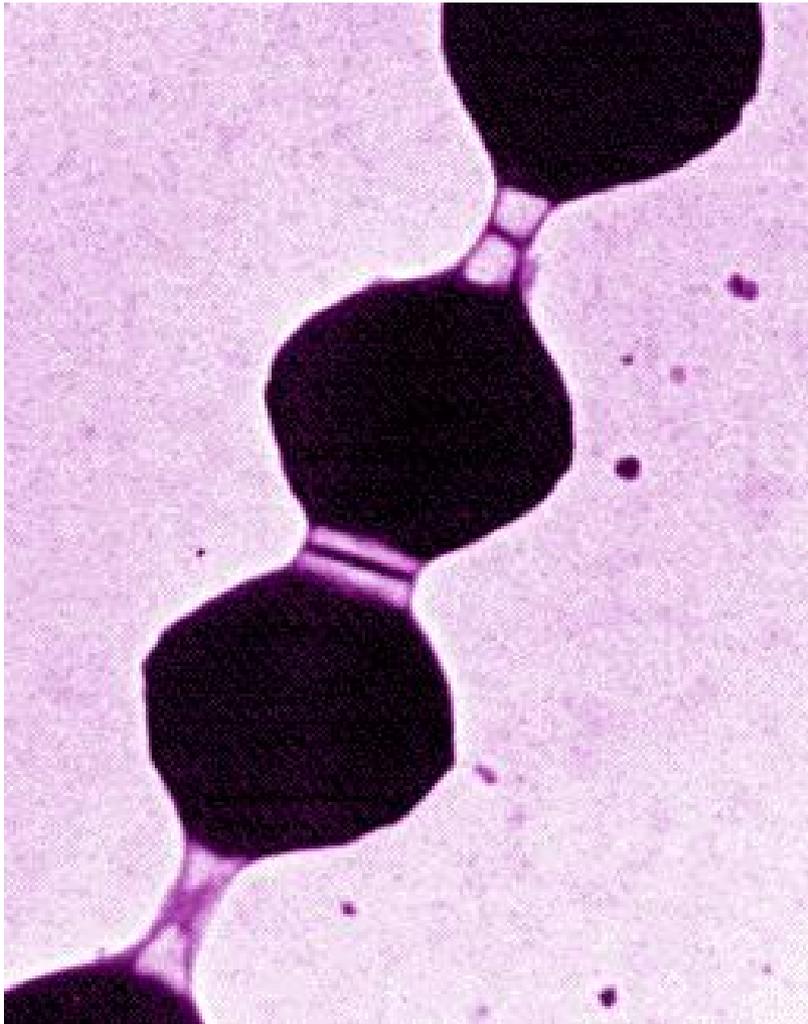
- **Коагулазонегативные стафилококки у 80-100%,**
- **Коагулазопозитивные у 60% детей раннего возраста.**

Микрофлора кишечника



Стрептококки

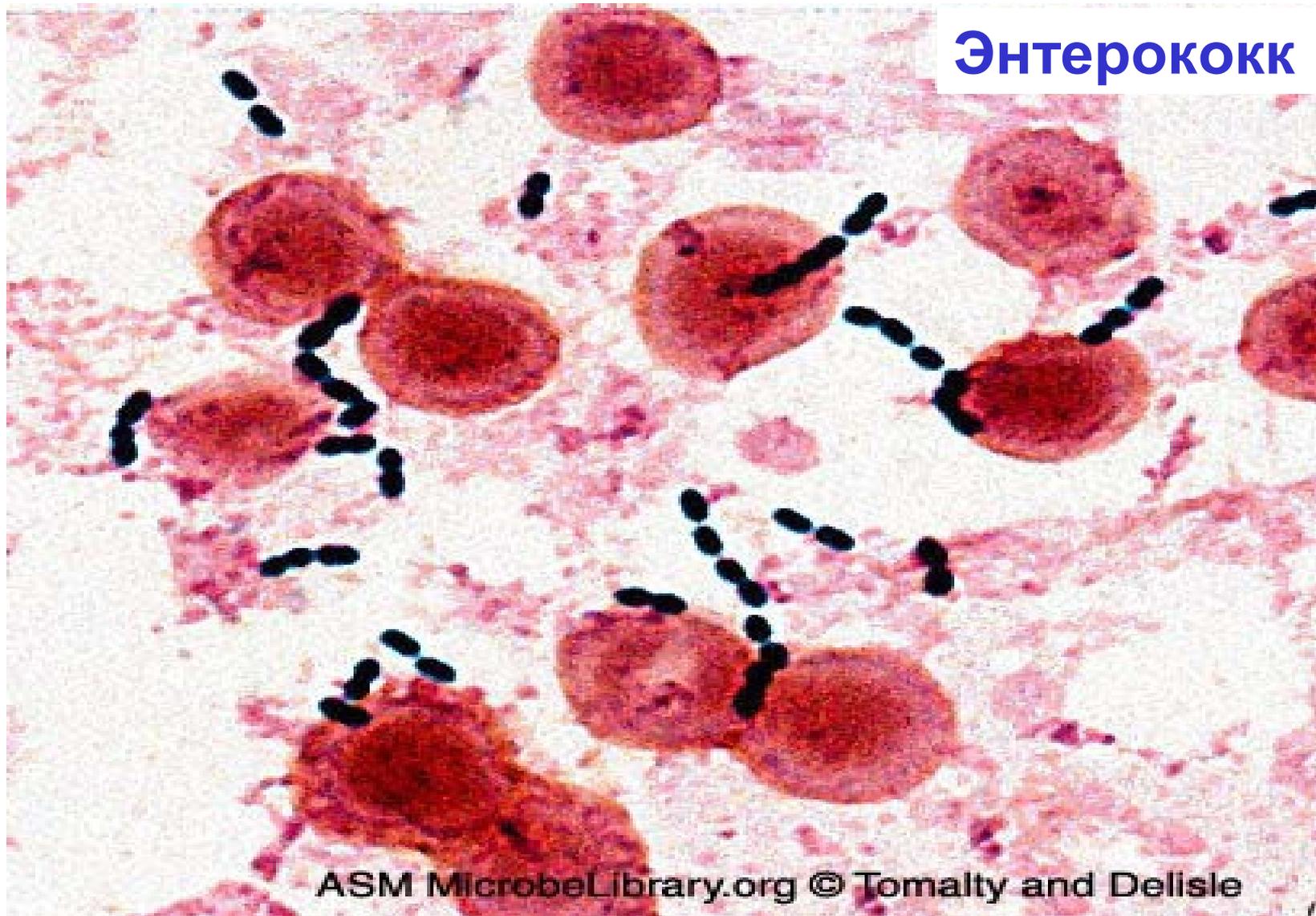
Микрофлора кишечника



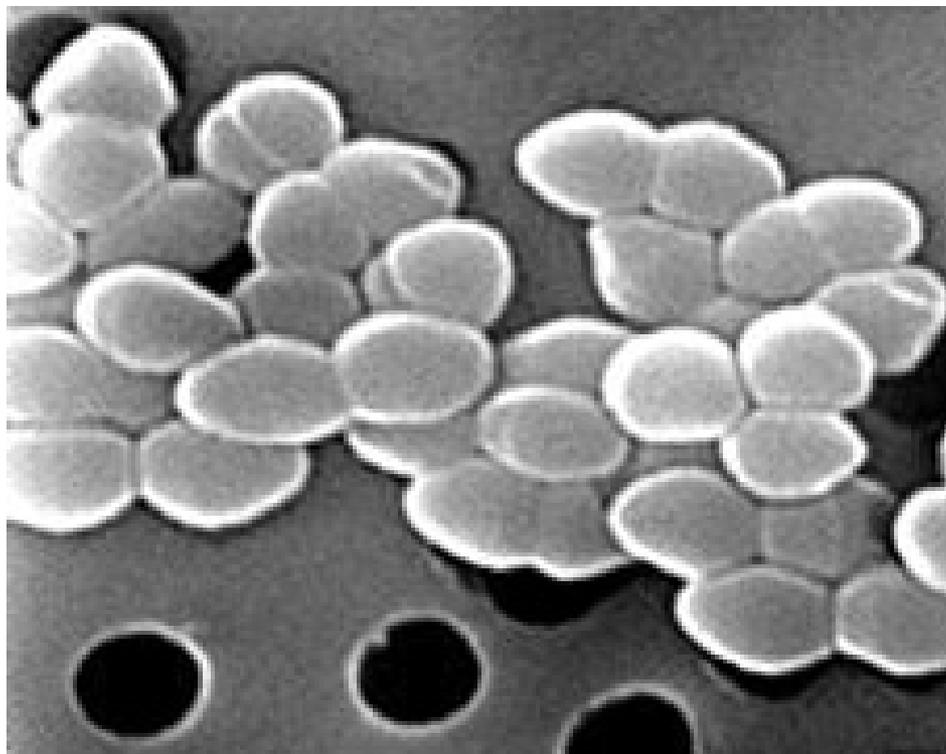
**Стрептококки
электронная
микроскопия**

Микрофлора кишечника

Энтерококк



Микрофлора кишечника



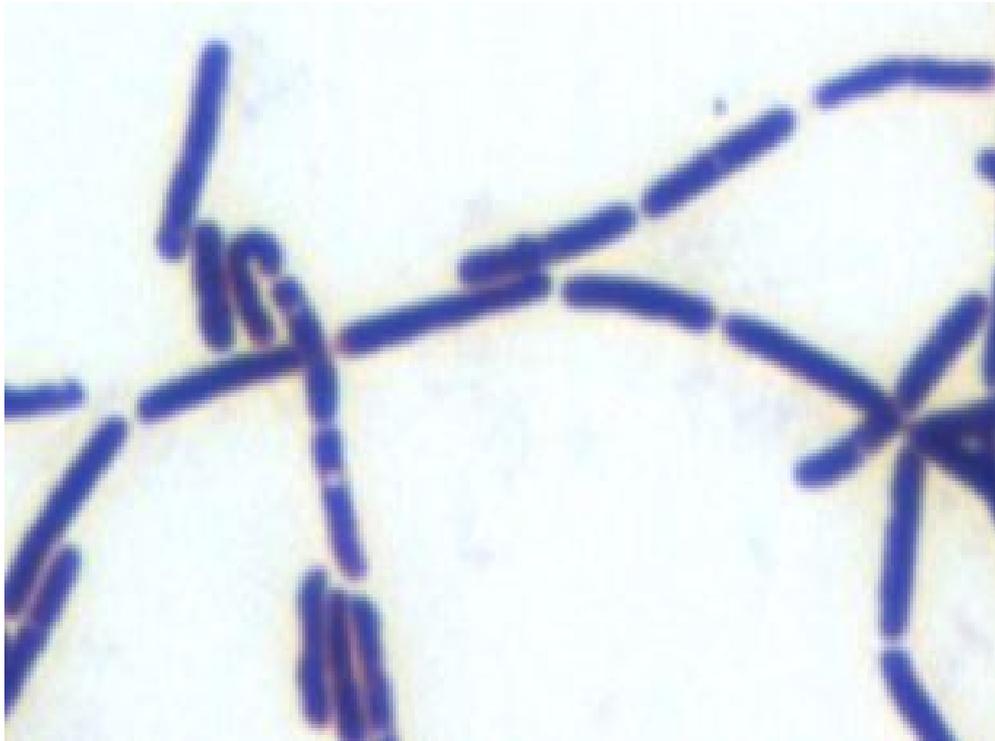
Энтерококк

**электронная
микроскопия.**

**Нормальный
представитель
микрофлоры.**

Концентрация 10^6 - 10^8

Микрофлора кишечника



Бациллы.

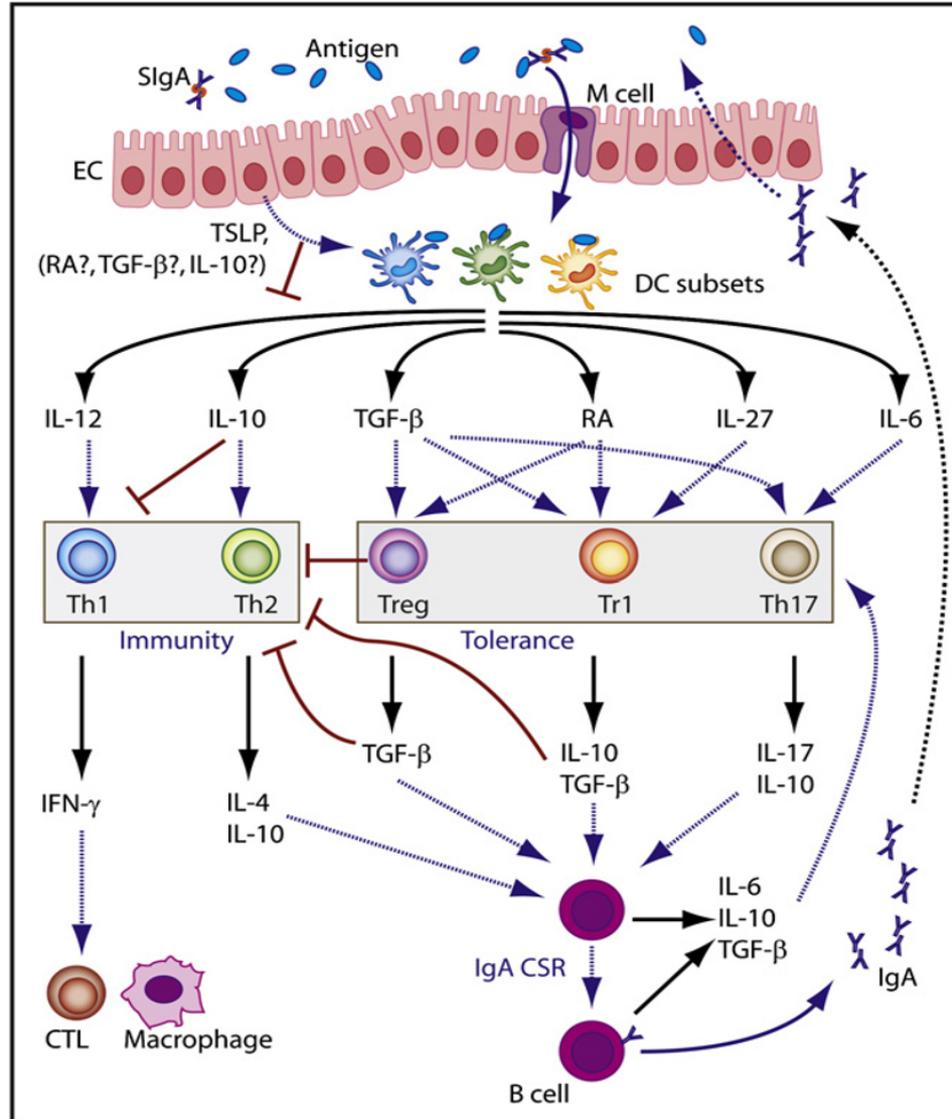
**Транзиторная
микрофлора.**

**У здоровых
детей –редко.**

Особенности микрофлоры у клинически здоровых детей раннего возраста

- Высокие популяционные уровни бифидобактерий и бактероидов у 100% детей.
- Лактобактерии не у всех.
- Высокая частота выделения и концентрация аллохтонных микроорганизмов:
- Коагулазопозитивные стафилококки
- Цитратассимилирующие энтеробактерии
- Эшерихии с низкой биохимической активностью и продуцирующие гемолизины.
- Лецитиназопозитивные клостридии.
- К концу первого года жизни происходит полная или частичная элиминация условнопатогенных бактерий

Микрофлора и иммунная система кишечника



✘ **Нарушение качественного и количественного состава микрофлоры – опасно для здоровья.**

Основными механизмами, участвующими в контроле качественного и количественного состава микроорганизмов, являются факторы естественной резистентности и иммунологической защиты, созревание которых происходит по мере взросления ребенка.

Контакты с бактериальными антигенами определяют созревание иммунной системы.

Состав микрофлоры кишечника должен косвенно отражать особенности физиологического состояния как защитных, так и других систем организма в различные периоды жизни

Заключение

- **Микрофлора кишечника рассматривается как метаболически активный орган**
- **Преобладающими группами микроорганизмов у людей более старшего возраста являются группы клостридий**
- **Бифидобактерии важнейшая и доминирующая группа микроорганизмов у грудных младенцев**

Микрофлора мочеполового тракта

Наружные половые органы-

- **Стафилококки, зеленящие стрептококки,**
- **Энтерококки, пептострептококки, коринебактерии, энтеробактерии, неспорообразующие анаэробы, дрожжи.**

Микроэкология влагалища

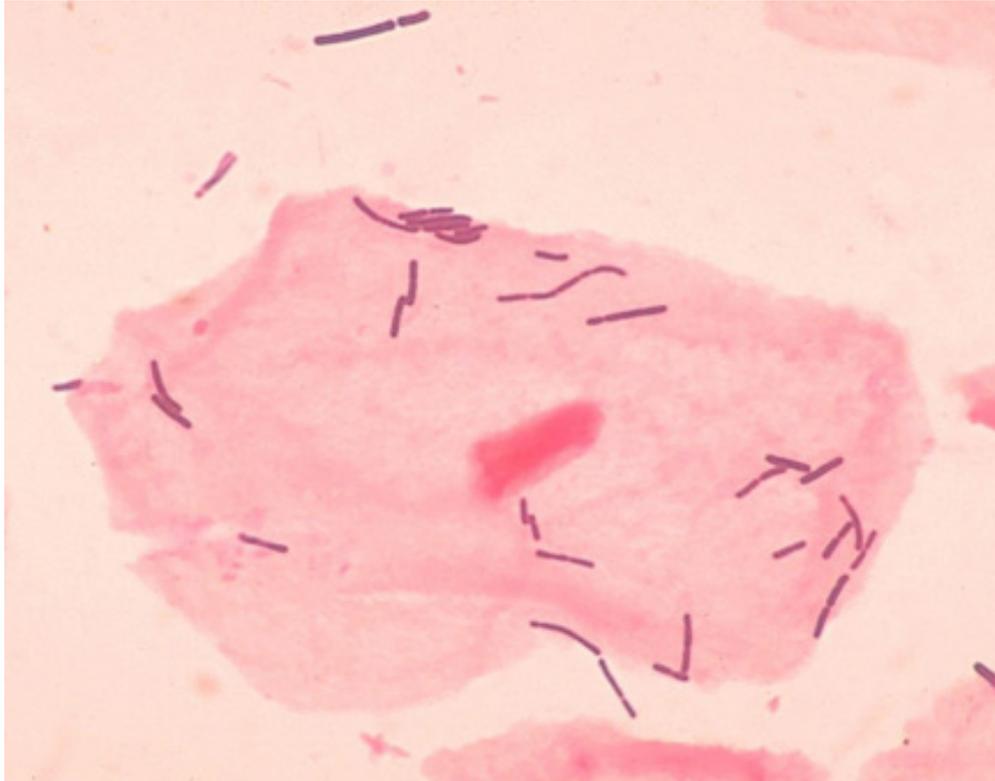
Половые пути женщины:

- **Плоский эпителий влагалища**
- **Цилиндрический эпителий шейки матки**
- **Вагинальный секрет**

Микроэкология влагалища

- ***Вагинальный эпителий*** – сквамозный многослойный эпителий, созревание эпителиоцитов находится под контролем гормонов яичников (индуцируют накопление гликогена в вагинальном эпителии).
- Гликоген расщепляется лактобактериями с продукцией молочной кислоты.
- Низкие значения pH

Вагинальная микрофлора



**Вагинальный
эпителиоцит.
К нему адгезированы
лактобактерии
(палочки Додерлайна).
Поддерживают КР
влагалища,
продуцируют
молочную кислоту,
перекись водорода.**

Вагинальная микрофлора



Вагинальные лактобактерии.

Количество их у женщин репродуктивного возраста 10^7 - 10^8

Типичные представители:

L. acidophilus

L. fermentum

L. plantarum

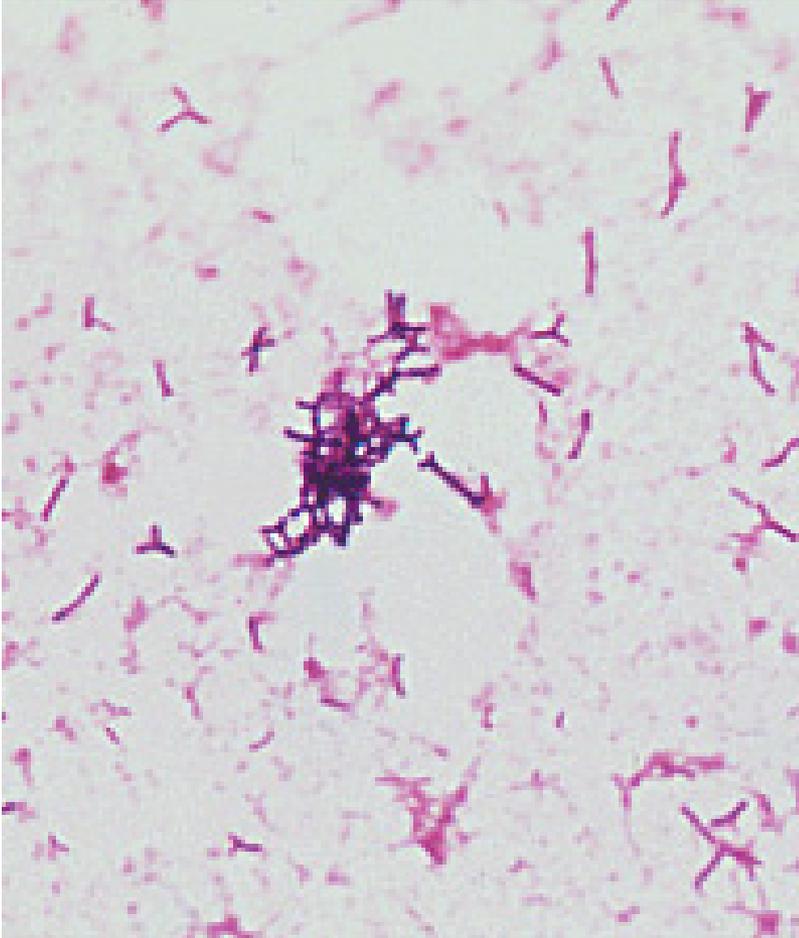
L. casei

Лактобактерии препятствуют контаминации вагинального тракта экзогенными микроорганизмами и таким образом обеспечивают колонизационную резистентность.



Антибактериальная активность прежде всего связана с выработкой в процессе брожения молочной и других органических кислот, что обеспечивает низкое содержание pH, а также – способность продуцировать перекись водорода

Вагинальная микрофлора

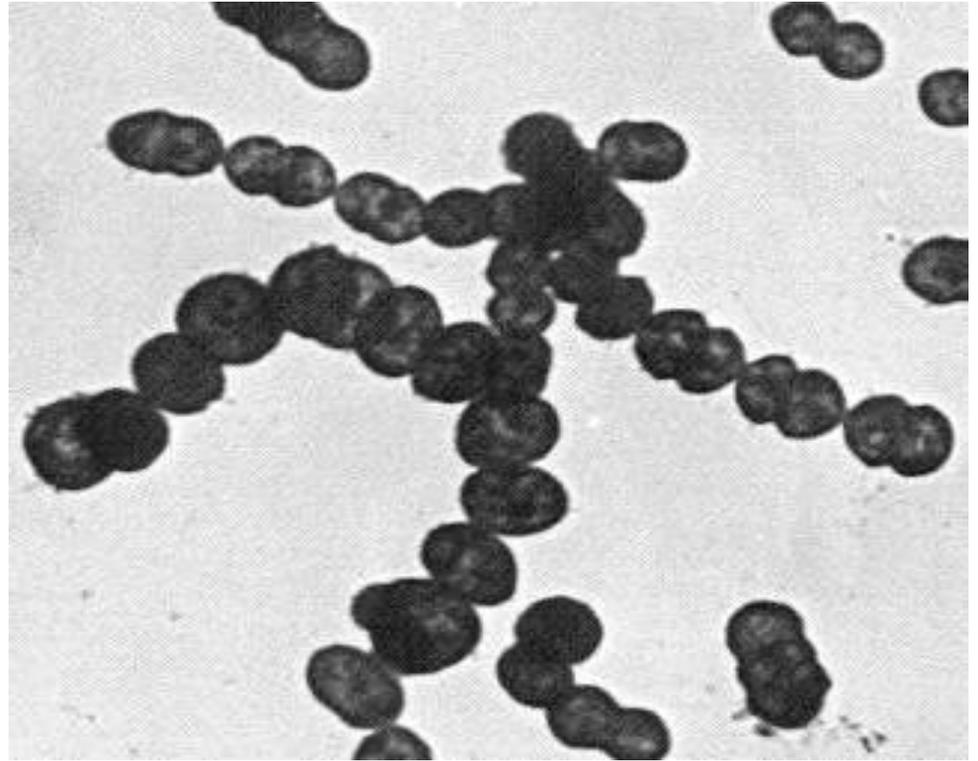


Выявляются у 7-12% здоровых женщин (во время беременности – выше 20%) и концентрациях варьируют от 10^3 до 10^7 КОЕ/мл.

Выделяют большое количество кислых продуктов, тем способствуя поддержанию во влагалище кислой среды (низкой pH)

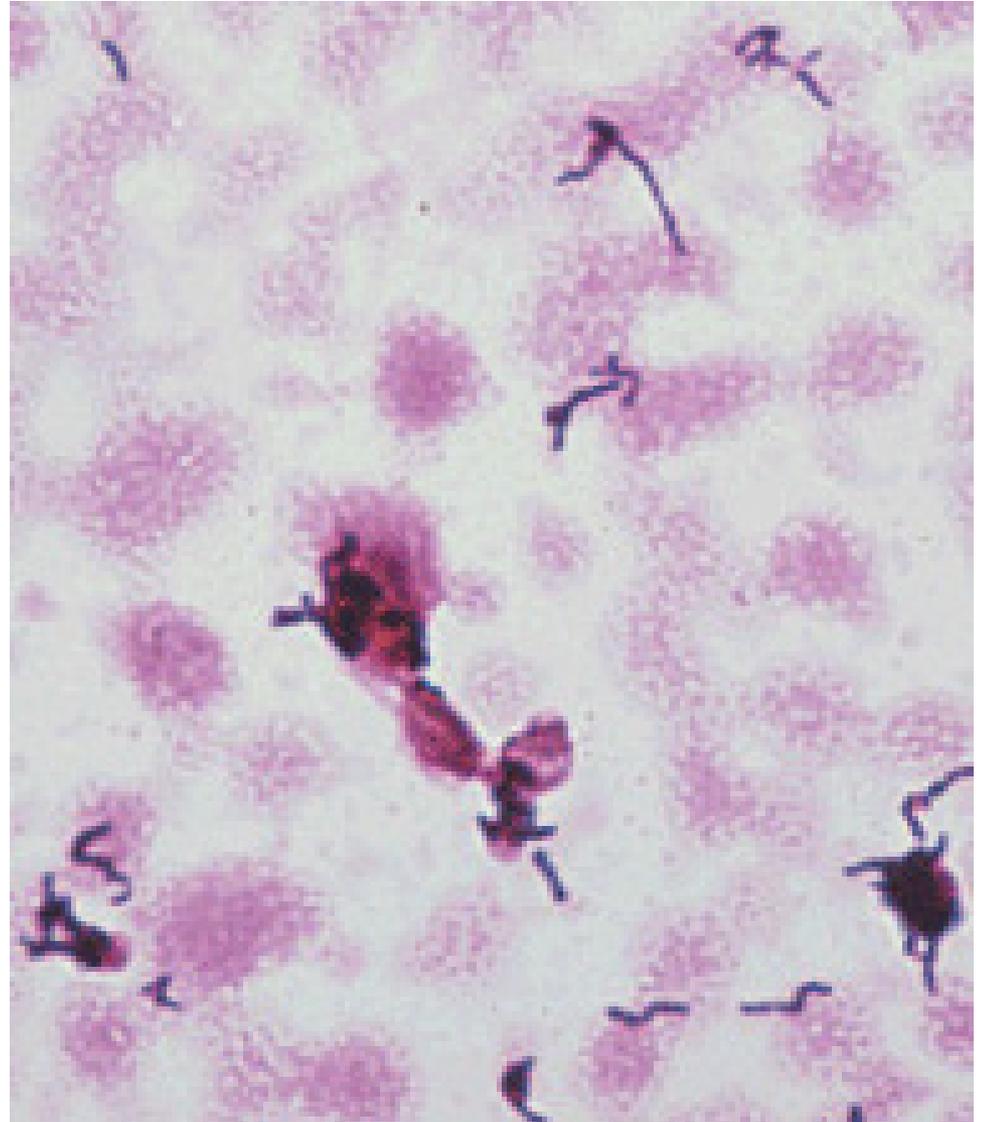
Пептострептококки

Относятся к представителям нормальной флоры генитального тракта. Частота их выделения в норме варьирует от 40 до 90% случаев, а количество анаэробных кокков в вагинальном отделяемом составляет от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл

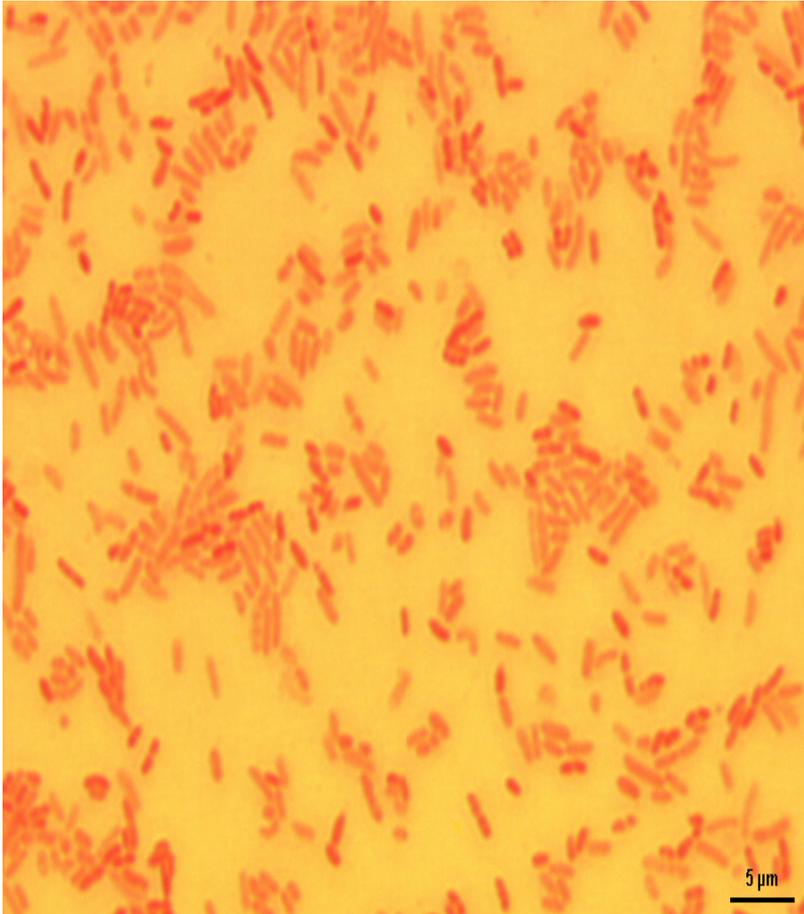


Пропионобактерии

**Типичный
представитель –
P. asnes, которые
могут быть
выделены с
частотой до 25%
в количестве 10^4
КОЕ/мл (в норме)**



Превотеллы



Неспооробразующие, грамотрицательные анаэробные палочки. Основной вид – ***P.bivia*** и ***P.disiens***.

В норме частота встречаемости может достигать 60%, количественный уровень не превышает в норме 10^4 КОЕ/мл

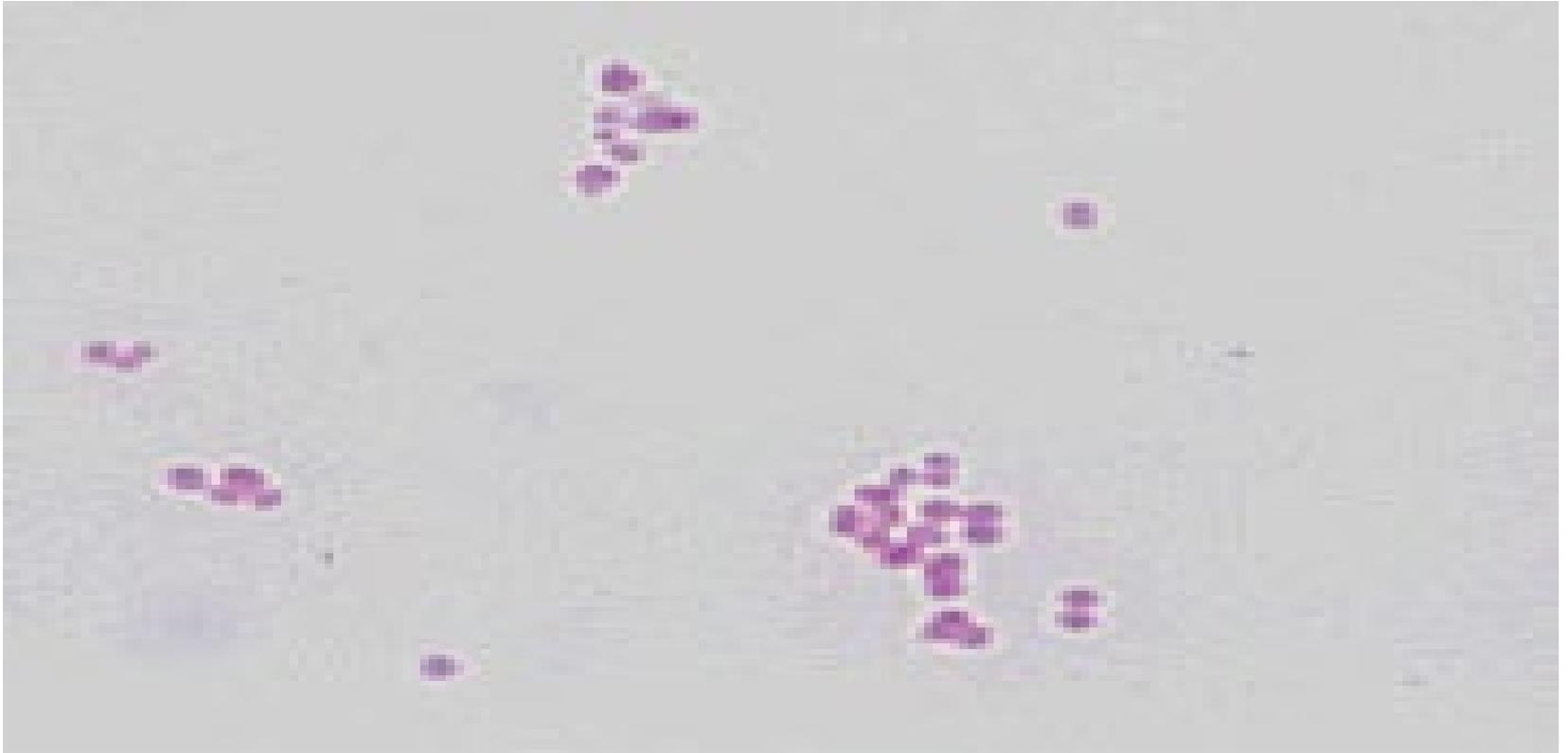
Mobiluncus

Выделяются только у 5% здоровых женщин.

Основное значение приобретают у женщин с бактериальным вагинозом. Отмечается значительное увеличение концентрации этих бактерий на фоне снижения уровня вагинальных лактобактерий, при этом частота контаминации достигает от 30% до 50% случаев.

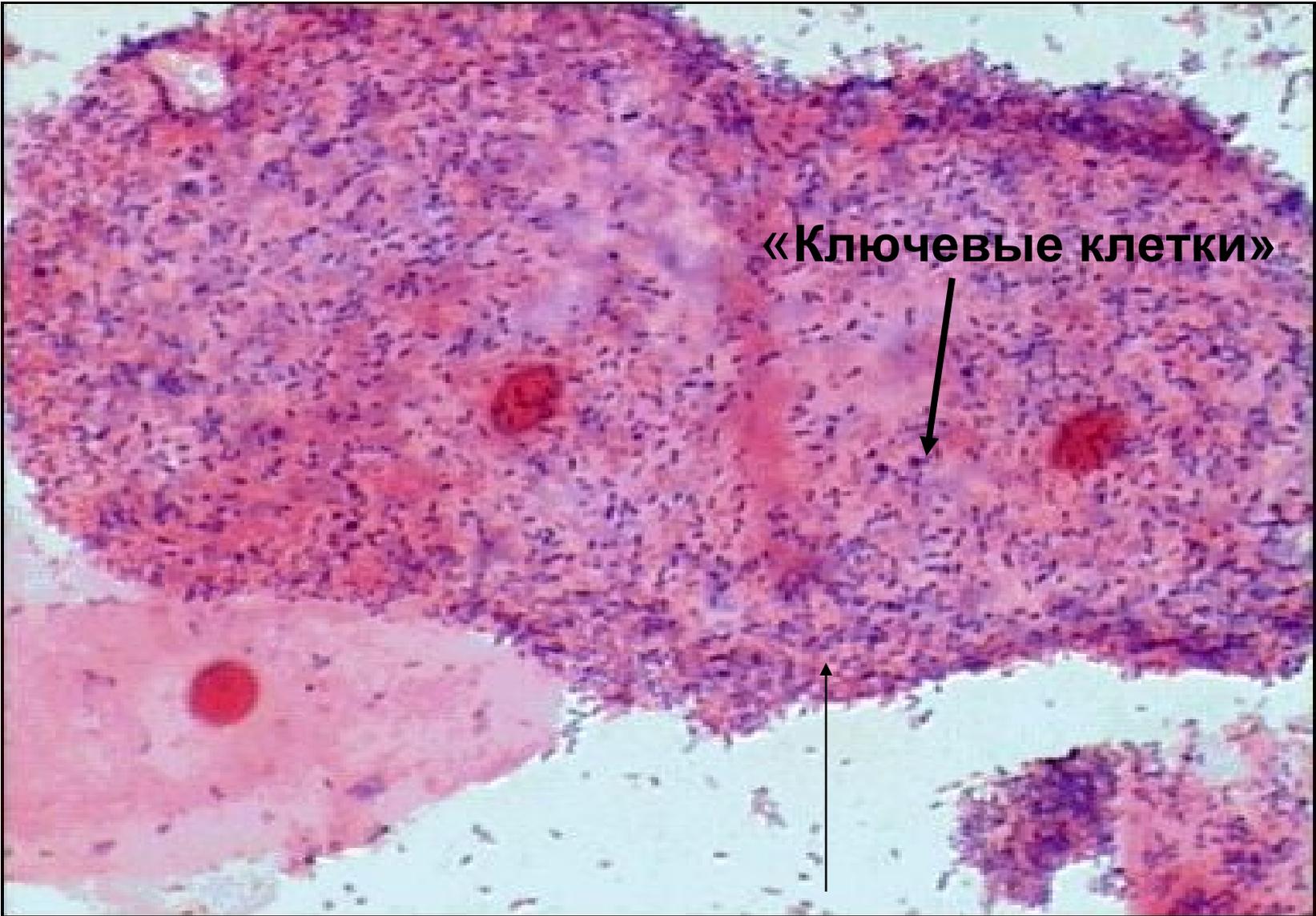
Обладают способностью прикрепляться к эпителиоцитам влагалища. Кроме того, у них обнаружены муколитические ферменты: муциназа, нейраминидаза

Вагинальная микрофлора



Вейлонелла

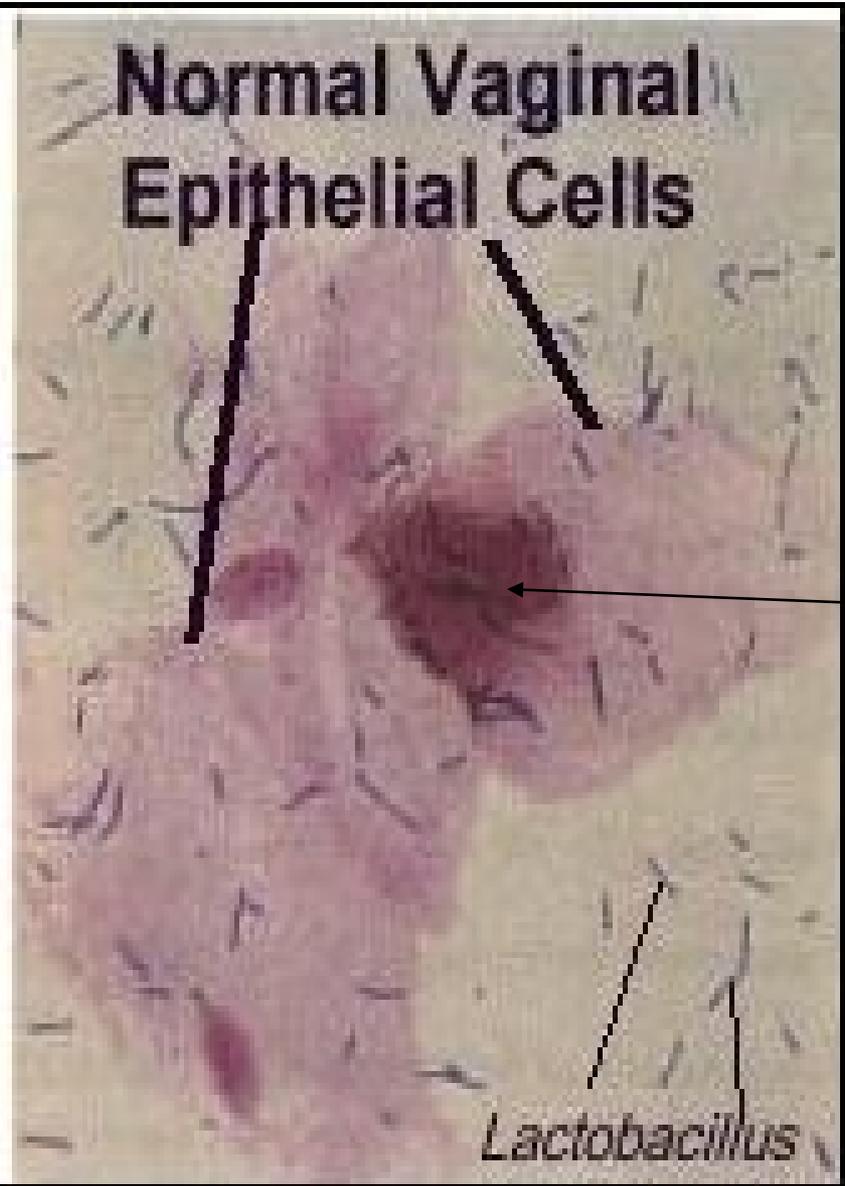
облигатно анаэробные грамотрицательные
кокки.



«Ключевые клетки»



«Ключевые клетки»
Мобилюнкусы



Причины дисбактериоза

Химиотерапевтический – назначение антибиотиков (ампициллин, клиндамицин).

Постлучевой – воздействие ионизирующей радиации (аплазия костного мозга, гибель микрофлоры и эпителиоцитов кишечника).

Постинфекционный – после перенесенных инфекций.

Воздействие *стрессовых* факторов.

Коррекция микрофлоры кишечника

Биологически активные вещества:

- **Диетические добавки** – естественные питательные вещества (витамины, минералы, протеины, ферменты) + микроорганизмы (пробиотики), используют как дополнение к основной пище.
- **Функциональное питание** – готовые для продажи пищевые продукты, в которые добавляют биопрепараты. Это модифицированные продукты, которые улучшают состояние здоровья более оптимально, чем исходный продукт (бифидокефир).

Функциональное питание



Коррекция микрофлоры кишечника

***Пробиотики* – живые микроорганизмы (бифидобактерии, лактобактерии), нормофлора кишечника здорового человека. Могут включаться в питание, как биодобавки.**

Критерии отбора перспективных штаммов-пробиотиков.

- **Происхождение штамма** – типичный для данной экологической ниши.
- **Жизнеспособность** – выживаемость в ЖКТ.
- **Способность к адгезии.**
- **Высокая антагонистическая активность.**
- **Иммуномодулирующие свойства**
- **Модуляция метаболической активности индигенной флоры**
- **Безопасность**
- **Производственные характеристики**

Влияние пробиотических препаратов на состав микрофлоры кишечника у детей раннего возраста

- ❖ Пробиотик – эффективно восстанавливает молочнокислую флору.
- ❖ Не приводит к элиминации условнопатогенных бактерий.
- ❖ Постоянная контаминация микроорганизмами окружающей среды
- ❖ Основными механизмами, участвующими в контроле качественного и количественного состава микроорганизмов, являются факторы естественной резистентности и иммунологической защиты, созревание которых происходит по мере взросления ребенка

Бифидосодержащие

- Монокомпонентные - бифидумбактерин,
- Поликомпонентные -Линекс (*B.infantis*, *L.acidophilus*, *E. faecium*), Примадофилус
- Бифиформ (*B. longum* и *E. faecium*).
- Комбинированные и сорбированные
- Бифилиз сухой (*B.bifidum* и лизоцим).
- Пробифор(*B. bifidum*, адсорбированные на активированном угле

Пробиотические препараты



Пребиотические продукты

- **1995 год – Неперевариваемые компоненты пищи, способные избирательно стимулировать рост 1 и 2 видов микроорганизмов в толстой кишке.**
- **В настоящее время пребиотик и бифидогенный факторы уравнены.**
- **инулин и олигофруктоза, галактоолигосахариды**
- **Не адсорбируются, не расщепляются в верхних отделах ЖКТ**

Лактосодержащие

- **Моносодержащие**
- **Лактобактерин сухой (L.plantarum 8РА-3)**
- **Поли-компонентные - Ацилакт сухой (L.acidophilus - 3 разных штамма).**
- **Аципол (L.acidophilus и полисахарид кефирных грибков)**

Пребиотические продукты

- Пребиотики – цепи, состоящие из 3–10 мономеров углевода
- Низкий гликемический индекс
- Низкое содержание калорий
- Устойчивы к действию пищеварительных ферментов человека (связи между фруктозой – и глюкозой, с короткоцепочечными жирными кислотами)
- Большинство бифидобактерий обладает соответствующим β -fructosidase

Симбиотики

- **Смесь пробиотика и пребиотика.**
- **В идеале – синергизм.**

Пробиотики – будущее

- **Изолированы и охарактеризованы молекулярно-генетическими методами новые перспективные штаммы бифидобактерий.**
- **С использованием технологии рекомбинантных ДНК получены генетически измененные штаммы.**
- **создаются пробиотические штаммы с заданными уникальными свойствами.**

В нашей лаборатории созданы **оригинальные векторные системы:**

Для получения рекомбинантных бифидобактерий-продуцентов **фактора роста фибробластов и интерлейкина-10 – цитокинов** (ИЛ-10 способен *уменьшать* продукцию ИЛ-1, фактора некроза опухолей, ИЛ-6 макрофагами), является **противовоспалительным цитокином.**

Эти штаммы перспективны для лечения неспецифического язвенного колита болезни Крона язвенно-некротического энтероколита недоношенных.

Пробиотики – будущее

Развитие генной инженерии бифидобактерий позволит создавать пробиотические штаммы бифидобактерий с заданными свойствами – способными продуцировать рекомбинантные человеческие белки – цитокины, ферменты, антитела.