

ФЕНОМЕН ТРАНСЛОКАЦИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АУТОФЛОРЫ И ЕГО МЕХАНИЗМЫ

9.1. Общие понятия и термины

Сам факт сосуществования человека с огромным количеством микроорганизмов позволяет предполагать, что этот симбиоз дает определенные преимущества. Действительно, многообразная полезная функциональная активность нормальной микробиоты хорошо известна, что собственно и стимулировало разработку и применение в медицинской практике широкого спектра пробиотических препаратов. С позиции общей биологии нормальная микробиота рассматривается как совокупность микробных биоценозов различных биотопов открытых полостей организма хозяина. *Биотопом*, или «местом жизни» (*от гр. bíoтe — жизнь и τόπος — место*), в микроэкологии принято считать участок слизистой оболочки, кожи или любой орган хозяина с определенными условиями существования для заселяющих его микроорганизмов. Под *биоценозом* (*от гр. κοινός — общий*) подразумевают совокупность разных видов микроорганизмов, населяющих данный биотоп, характеризующихся определенными взаимоотношениями между собой, а также приспособленностью к данным условиям обитания (Бондаренко В. М., 2007; Рыбальченко О. В. [и др.], 2008). Биотоп и биоценоз вместе образуют экосистему, в контексте данной книги это экосистема желудочно-кишечного и урогенитального тракта женщин. В микроэкологии существуют такие понятия, как биота и микробиота (*от гр. μικρός — малый*), экологическая ниша, локализация. Следует отметить, что все микроорганизмы, обитающие в том или ином биотопе, находятся между собой в сложных симбиотических взаимоотношениях, связанных с синтезом различных факторов адаптации и антагонистической активности в ассоциации с определенными трофическими цепями (Рыбальченко О. В., 2006; Бондаренко В. М., Мацулевич Т. В., 2007; O'Hara A. M., Shanahan F., 2006; Verda E. F., Collins S. M., 2004). При этом микроорганизмы каждого вида занимают в этой цепи определенное место, обозначаемое термином экологическая ниша, который отражает функциональную роль каждого вида в данной экосистеме. Заселение симбионтами определенных участков слизистых оболочек открытых полостей организма сопряжено с термином — локализация. Характеризуя микрофлору биотопа, часто используют термины: популяция и сообщество. Под *популяцией* подразумевается совокупность особей одного вида, занимающих определенный биотоп и обладающих

общим генофондом, а под *сообществом* — скопление нескольких популяций различных видов микроорганизмов. Сообщества микроорганизмов образуют биоценоз определенного биотопа и вместе с организмом хозяина формируют постоянные или временные экосистемы. Внутри экосистем популяции и сообщества микроорганизмов образуют свои экологические ниши. При этом симбионтные микроорганизмы, колонизирующие пристеночную зону слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, организованы в сообщества, получившие название *биопленок* (см. подразд. 4.1).

Интересные данные получены при электронной микроскопии ультратонких срезов биопленки однородных и смешанных микробных сообществ бифидобактерий, лактобактерий, лактококков, энтерококков, стафилококков, псевдомонад, различных видов энтерококков и дрожжей рода *Candida*, выращенных на соответствующих плотных питательных средах. Показано, что бактерии защищены комплексом оригинальных поверхностных структур, объединяющих все клетки в единую систему, при этом эти же структуры обеспечивают контакт с внешней средой как отдельных клеток, так и всего бактериального сообщества в целом. Следует отметить, что структура, находящаяся с наружной стороны биопленки — поверхностная пленка-мантия, одновременно выполняет и защитную и объединяющую микробное сообщество функцию. Как уже упоминалось в подразд. 4.2, основным элементом поверхностной пленки является трехслойная мембрана, ультратонкое строение которой соответствует универсальной плазматической мембране. Поверхностная пленка, наряду с трехслойной мембраной, включает дополнительные структуры в виде аморфных полисахаридных слоев, образующихся с внутренней или с внешней, а в некоторых случаях и с обеих сторон одновременно. Выявлено экранирование бактериальных клеток в биопленке полисахаридными слоями межклеточного матрикса, заполняющими толщу компактного микробного сообщества (Рыбальченко О. В., Бондаренко В. М., 2013).

9.2. Роль симбионтной аутофлоры

Позитивную роль нормальной микробиоты кишечника трудно переоценить: регуляция газового состава кишечника и других полостей организма; морфокинетическое действие микрофлоры (у безмикробных животных снижена митотическая активность энтероцитов, скорость их миграции по микроворсинкам); продукция энзимов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот; продукция биологически активных соединений (витамины, антибиотики, гормоны и т. д.); участие в водно-солевом обмене, в циркуляции желчных кислот, холестерина и других макромолекул

(кишечные микроорганизмы не только способны разрушать и модифицировать молекулы холестерина, но могут и синтезировать холестерин, а также вызывать деструкцию и трансформацию желчных кислот, стероидных гормонов); мутагенная/антимутагенная активность; детоксикация экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов (процесс детоксикации идет по нескольким направлениям: биотрансформация с образованием нетоксичных конечных продуктов; микробная трансформация, сопровождающаяся образованием метаболитов, подвергающихся быстрой деструкции в печени; изменение полярности соединений, приводящее к изменению скорости их экскреции в окружающую среду или транслокации из кишечника в кровяное русло); обеспечение колонизационной резистентности и участие в неспецифической стимуляции иммунокомпетентных клеток и тканей (адьювантно активные соединения, имеющие в качестве действующего начала ЛПС и мурамилдипептид, образуются из клеток нормальной микрофлоры кишечника человека под воздействием лизоцима и других литических агентов, постоянно присутствующих в просвете кишечника (Бондаренко В. М., 2007; MacDonald T. T., Monteleone G., 2003; Pamer E. C., 2007)). Полагают, что эндотоксин из кишечника переносится в кровь по механизму диффузного транспорта или в составе хиломикрон (Окороков П. Л. [и др.], 2012).

Данные литературы последних лет свидетельствуют об определенном значении иммуногенетического статуса, факторов окружающей среды и дисбиозной кишечной микрофлоры матери в формировании микрофлоры новорожденного (Biasucci G. [et al.], 2010; Кафарская Л. И., 2011). Терминальные отделы (подвздошная, слепая и прямая кишка) являются зонами относительного стаза, что создает условия для продолжительного контакта слизистой оболочки кишки с дисбиозной микрофлорой. Повышенная проницаемость слизистой оболочки определяет феномен транслокации аутофлоры из определенного биотопа во внутреннюю среду макроорганизма.

9.3. Барьерная функция кишечника

Эпителию слизистой оболочки принадлежит решающая роль в организации барьера между хозяином и внешней окружающей средой. Этот барьер состоит из трех относительно автономных участков: физического, врожденного иммунного и адаптивного иммунного, защищающего организм от вторжения и системного распространения как патогенных, так и комменсальных микроорганизмов. Надо отметить, что эпителиальная поверхность слизистых оболочек характеризуется наличием фолликулярных образований, содержащих специализированные М-клетки. Эти М-клетки из полости кишки постоянно захва-

тывают микроорганизмы и представляют их дендритным клеткам, которые распознают поглощенное и, мигрируя в эффекторные участки иммунной системы, формируют иммунный ответ. Комменсальные микроорганизмы принимают активное участие в формировании структурно-функциональной организации слизистой оболочки и ее иммунной системы, при этом кишечный барьер обеспечивает комбинацию реактивных и защитных механизмов, которые достигают определенного равновесия, препятствующего вторжению комменсальных микроорганизмов внутрь организма и поэтому создают состояние постоянного, или «физиологического», воспаления. В отличие от комменсалов, энтеропатогенные возбудители активно инвазируют в эпителиоциты, интенсивно стимулируют врожденные механизмы защиты слизистой оболочки и вызывают развитие воспалительных процессов, часто с разрушением клеток эпителия (O'Hara A. M., Shanahan F., 2006).

Поврежденный кишечный эпителий может утрачивать барьерные функции с последующей транслокацией микроорганизмов и их токсинов во внутреннюю среду макроорганизма. Восстановление целостности эпителия осуществляется в результате ускоренного деления клеток крипты при участии стволовых клеток, активируемых сигнальными молекулами метаболитов нормальной микрофлоры. Образующиеся эпителиальные клетки мигрируют вверх от основания кишечных крипт. Помимо физического барьера, эпителиальная поверхность в ассоциации с факторами врожденного иммунитета и комменсальными микроорганизмами формирует колонизационную резистентность, играющую ведущую роль в индукции и экспрессии адаптивной иммунной реакции слизистой оболочки. Физический барьер эпителиальной поверхности возникает также благодаря слою гликокаликса, который выделяется специальными клетками и покрывает апикальную мембрану эпителия. Толстый слой слизи, состоящий из различных муцинов, формирует дополнительную систему защиты, при этом бокаловидные клетки, продуцирующие муцин, присутствуют как в крипте, так и на ворсинчатом эпителии по всей тонкой и толстой кишке, включая прямую. Физические или химические факторы, а также инфекционные агенты могут индуцировать массивный выброс муцина бокаловидными клетками, причем количество и качество муциновых зерен зависит от характеристик индуктора. Основная функция слизистого слоя — формирование полупроницаемого защитного барьера, что позволяет кишечнику восстанавливаться после повреждения. Показано участие муцинов в адгезии бактерий к энтероцитам кишечника. Симбионтные бактерии способны преодолеть этот защитный физический барьер, если они синтезируют муциназы, факторы адгезии и колонизации. Основное различие патогенных микроорганизмов от комменсальных заключается в том, что патогены, используя факторы

инвазии, достигают апикальной поверхности кишечного эпителия и даже собственной пластинки (*lamina propria*), вызывая нарушение барьерных функций слизистой оболочки.

Клетки эпителия требуют постоянного поддержания баланса между реактивностью и толерантностью к микроорганизмам просвета кишечника (Парфенов А. И., Бондаренко В. М., 2009). Нарушение этого баланса ведет к развитию воспаления кишечника. Регулирующую роль плотности бактериальных популяций на поверхности слизистой оболочки кишечника играют антибактериальные пептиды и нейтрофилы хозяина. Основной класс таких пептидов — дефенсины — могут быть разделены на два семейства: α -дефенсины и β -дефенсины. Первые синтезируются клетками Панета, которые находятся в основном в тонкой кишке, вторые (β -дефенсины) синтезируются по всему желудочно-кишечному тракту, включая толстую кишку. Вероятно, им принадлежит важная регулирующая роль в контроле численности большинства популяций бактерий. У людей описан также антибактериальный пептид — кателицидин LL-37, или hCAP-18 (human cationic antimicrobial peptide), постоянно присутствующий в кишечном эпителии.

В поддержании барьерной функции эпителия слизистой оболочки участвуют и нейтрофилы, привлекаемые к месту инфекции, главным образом в ответ на градиент СХС-хемокина лиганда 8 (IL-8), который синтезируется эпителиальными клетками в ответ на действие метаболитов микроорганизмов, колонизирующих эпителий. С базальной стороны эпителия по градиенту патогензависимых аттрактантов нейтрофилы могут проникать в просвет полости и проявлять свою антибактериальную функцию. Повышенная экспрессия антибактериальных пептидов, так же как и привлечение нейтрофилов, образует один из важнейших барьеров защиты организма от проникновения микроорганизмов на уровне эпителия (O'Hara A. M., Shanahan F., 2006).

В организации адаптивного иммунного ответа на поверхности слизистой оболочки также принимают активное участие эпителиальные клетки. Эта функция включает взаимодействие клеток эпителия с антигенпрезентирующими и другими лимфатическими клетками. Активное участие в захвате из просвета кишки антигенов (в том числе микроорганизмов) принимают включенные в эпителиальные фолликулы М-клетки, которые далее представляют захваченные иммуногены лимфоидным тканям слизистой оболочки для формирования иммунного ответа (Pamer E. C., 2007; Verda E. F., Collins S. M., 2004).

Отсутствие у М-клеток прикрывающей их поверхность гликокаликса способствует захвату ими комменсальных бактерий и представлению их дендритным клеткам (*англ.* Dendritic cells, DC), в которых небольшое количество бактерий может выживать и вызывать Т-клеточные независимые IgA реакции, объясняющие, как полагают,

способность к численной регуляции эндогенных бактерий (O'Hara A. M., Shanahan F., 2006).

Эффекторные механизмы слизистой оболочки включают ряд гуморальных (в частности, IgA) и клеточных факторов (В-клетки, Т-клетки и лимфоциты), ассоциированных с функцией лимфатической ткани кишечника. Полагают, что для предотвращения развития воспаления, а также чрезмерной реакции, если она возникает, важно, чтобы большая часть кишечной поверхности была защищена от плотного контакта с бактериями и продуктами их жизнедеятельности.

Таким образом, поверхность слизистой оболочки находится в постоянном состоянии низкого уровня воспаления, включая слизистую оболочку толстой кишки, испытывающую максимальное давление со стороны огромного количества комменсальных микроорганизмов, однако не содержащую, как правило, нейтрофилов, являющихся индикаторами кишечного воспаления. Можно полагать, что в условиях нормобиоценоза сигналы, генерируемые кишечной микробиотой, хотя и воспринимаются иммунокомпетентными клетками, ограничиваются ответной слабо выраженной воспалительной реакцией без клинического проявления.

Однако даже симбионтные представители нормальной микробиоты могут обуславливать состояние бактериемии и аутоиммунные процессы различной локализации, развивающиеся на фоне иммунодефицитного состояния и нарушенной барьерной функции кишечника, способствующие транслокации бактерий и их токсинов из просвета кишки в системный кровоток. Именно гематогенный путь обеспечивает поступление транслоцировавшихся бактерий в отдаленные ткани и органы с различной судьбой диссеминированных микробных клеток (Бондаренко В. М., 2007).

9.4. Признаки и механизмы развития дисбиозов

Одной из причин дисбиоза является избыточный рост бактерий, который может наблюдаться в различных отделах (биотопах) желудочно-кишечного тракта. В некоторых случаях наблюдается колонизация желудка и верхних отделов кишечника микроорганизмами вследствие нарушения кислотного барьера желудка. В большинстве случаев синдром избыточного роста отмечают в тонкой кишке. При этом синдроме происходит колонизация грамотрицательными бактериями тонкой кишки вследствие нарушения кишечного клиренса, причинами которого могут быть дефект перистальтики или анатомическая патология кишечника, осложнения после хирургических вмешательств, дивертикулы, фистулы и т. д., что вызывает механическую задержку эвакуации и застой кишечного содержимого. Нарушение перистальтики

связывают с патологией нервно-мышечной системы кишечника, включая миопатию и нейропатию, а также аутоиммунные, инфекционные, эндокринные и онкологические заболевания (Husebye E., 2005; Бондаренко В. М., 2007). Описанные выше изменения могут привести не только к синдрому избыточного бактериального роста в тонкой кишке, но и к нарушению толерантности к резидентной аутофлоре, что влечет за собой необратимые последствия на клеточном и молекулярном уровнях — воспаление слизистой оболочки, нарушение барьерной функции, транслокацию бактерий и эндотоксинов из просвета кишки в лимфатические узлы и системный кровоток с осложнениями по типу острого панкреатита, перитонита или сепсиса, а также угрозой летального исхода.

9.5. Бактериальная транслокация

Полагают, что механизм толерантности к симбиотической микрофлоре кишечника в основном определяется толерантностью к эндотоксину грамотрицательных бактерий и/или липотейхоевым кислотам и пептидогликану — грамположительных бактерий. Этот феномен является наиболее значимым для формирования устойчивого микробиоценоза и в то же время наименее изученным. В эксперименте на лабораторных животных толерантность к эндотоксину можно воспроизвести путем ежедневной инъекции нетоксичных доз ЛПС — в этом случае формируется ранняя, преходящая фаза толерантности. Поздняя фаза толерантности более продолжительна и наступает через 72 ч: она специфична для гомологичного эндотоксина, может быть индуцирована инъекцией бактерий или ЛПС и перенесена от иммунизированного животного к неиммунизированному с помощью сывороточной фракции. Эта поздняя толерантность основана на формировании антител к ЛПС грамотрицательных бактерий. При постоянной, начиная с момента рождения человека, ежедневной нагрузке в кишечнике бактериального ЛПС, первая и вторая фазы толерантности наблюдаются одновременно. Ранняя фаза толерантности не зависит от серологических механизмов иммунного ответа и является следствием клеточных механизмов. Первичная инъекция ЛПС провоцирует освобождение цитокинов. Эта реакция практически отсутствует при последующих инъекциях ЛПС чувствительным лабораторным животным и человеку. Установление толерантности характеризуется подавлением синтеза ФНО- α и ИЛ-1¹ — основных медиаторов патогенного провоспалительного действия эндотоксина (Verda E. F., Collins S. M., 2004). Также на кишечных эпителиальных клетках человека показано, что хрониче-

ское воздействие ЛПС ингибирует продукцию ИЛ-8 — основного хемоаттрактанта, инициирующего воспалительную реакцию в ответ на стимуляцию ФНО- α и ИЛ-1, и что этот процесс происходит независимо от функции Toll-рецепторов, участвующих в распознавании эндотоксина (Лебедев К. А., Понякина И. Д., 2006). Тем не менее ЛПС не влияют на другие воспалительные пути, функционирующие независимо от ИЛ-8, в частности, на секрецию ИЛ-6 и последующую индукцию трансэпителиальной миграции нейтрофилов в ответ на инвазию, например, сальмонеллами. На самом деле кишечные эпителиальные клетки продуцируют ИЛ-6, но почти не синтезируют ИЛ-1 и ФНО- α . Кроме того, преимущественное воздействие имеет трансформирующий фактор роста, обладающий выраженными толерогенными свойствами и способностью к регуляции продукции IgA, который вносит свой вклад в задержку развития классического воспаления (Бондаренко В. М., 2007). Толерантность может быть преодолена увеличением количества вводимых ЛПС или поступающих в кровоток из кишечника при избыточном росте грамотрицательных бактерий. Для макромолекулы эндотоксина необходима система транспорта, отличающаяся от феномена транслокации (Яковлев М. Ю., 2003). Повышение уровня эндотоксинов в кровотоке может быть вызвано поступлением в организм гепатотропных ядов, препятствующих детоксикации ЛПС в печени, и связано с иммунодефицитным состоянием. Толерантность к аутомикрофлоре кишечника эволюционно формировалась миллионы лет и является частью естественного иммунитета млекопитающих. Она может быть индуцирована даже у адреналэктомированных животных, лишенных способности синтезировать кортикостероиды — сильнейшие ингибиторы провоспалительных цитокинов, и для ее преодоления необходим мощный стимул, а точнее, совокупное воздействие ряда патогенетических факторов.

9.6. Нарушение барьерной функции кишечника

Одним из наиболее значимых в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника и системных осложнений является состояние барьерной функции кишечника. От функциональной стабильности эпителиального слоя зависит подавление транслокации аутофлоры и их токсинов в лимфу и системный кровоток. Более того, если эпителий кишечника воспален и/или изъязвлен, то микроорганизмы и тем более продукты их жизнедеятельности беспрепятственно пересекают эпителиальный барьер и достигают лимфоцитов собственной пластинки и, наконец, брыжеечных лимфоузлов. Дальнейшая их судьба зависит от состояния иммунитета организма (Бондаренко В. М., 2007; Pamer E. C., 2007). В здоровом организме моментально включается

¹ ФНО — фактор некроза опухолей, ИЛ — интерлейкин.

иммуновоспалительный механизм, нацеленный на быструю элиминацию патогенов при развитии фазы острого воспаления, с последующей столь же быстрой коррекцией воспаления — противовоспалением (Лебедев К. А., Поныкина И. Д., 2006).

На проницаемость эпителиального кишечного барьера влияет множество факторов: острая эндотоксемия, окислительный стресс, клеточная гипоксия, подавление метаболизма, увеличение кислотности, экспозиция оксида азота (NO), провоспалительные цитокины, бактериальные токсины, парентеральное питание, протеолитические ферменты, состояние клеток глии, массивная кровопотеря, термальное поражение и другие (Бондаренко В. М., 2007). Воспалительные заболевания кишечника недаром называют болезнями проницаемости, так как характерное для них повышение проницаемости кишечника коррелирует со степенью поражения. Для того чтобы выяснить, является ли увеличение проницаемости первичным дефектом или оно вызвано воспалением и повреждением слизистой, указанные параметры, а также секреция цитокинов были изучены у мышей, дефицитных по ИЛ-10. У животных, выращенных в стандартных условиях, уже в двухнедельном возрасте выявлялось повышение проницаемости кишечного барьера в подвздошной и толстой кишке, однако гистологические признаки воспаления при этом отсутствовали. Данный первичный дефект проницаемости был связан с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов ИФ- γ и ФНО- α . Проницаемость барьера оставалась повышенной в процессе нарастания воспаления. У мышей-нокаут, выращенных в стерильных условиях, признаки воспаления отсутствовали, проницаемость оставалась в пределах нормы, как и уровень цитокинов.

Многочисленные исследования свидетельствуют о выраженном иммунологическом дисбалансе при ряде заболеваний кишечника, протекающих с выработкой провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИФ- γ ¹, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, отсутствующих в условиях естественной толерантности и снижения синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, что в итоге приводит к агрессивному иммунному ответу на нормальную кишечную микрофлору (Bruewer M. [et al.], 2004). Наиболее уязвимым звеном в обеспечении эпителиального кишечного барьера является состоятельность клеточных контактов. Это всецело энергозависимый процесс, который определяется структурно-функциональной стабильностью митохондрий, поставляющих энергию в форме АТФ при окислительном фосфорилировании. Препараты, разобщающие окислительное фосфорилирование в митохондриях, являются стрессовыми провоцирующими факторами, дестабилизирующими белки цитоскелета, участвующие в формировании кон-

тактов. Не исключена возможность того, что дефект митохондрий предрасполагает индивидуума отвечать на резидентную симбиотическую микрофлору, как на угрожающий провоспалительный стимул. В эксперименте на модели эпителиоидных клеток Т-84, подверженных метаболическому стрессу (ИФ- γ , ФНО- α , динитрофенол), показано, что бактерии апатогенного штамма-комменсала *E. coli* C25 вызывают нарушение проницаемости энтероцитов и индуцируют синтез ядерного фактора NF- κ B с последующей продукцией хемоаттрактанта ИЛ-8, что индуцирует вакуолизацию и набухание митохондрий в клетках с последующим нарушением барьерной функции и проявлением бактериальной транслокации через клеточный монослой (Zareie M. [et al.], 2005).

В развитии воспалительной реакции на микробные антигены задействованы различные типы иммунокомпетентных клеток слизистой оболочки кишечника: макрофаги, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки (англ. Natural killer cells, натуральные киллеры). NK-клетки и макрофаги являются первичными мишенями при бактериальной стимуляции. Им отводится ведущая роль в защите организма от кишечных микробных антигенов. Есть данные, что лактобактерии способны активировать моноциты/макрофаги с индукцией ФНО- α и ИЛ-12. Подобно ИФ- γ , ИЛ-12 обеспечивает природный антибактериальный иммунитет. Он также способствует созреванию эффекторных клеток в NK-клетки и CD8⁺ клетки, осуществляющие адаптивный иммунный ответ. Лактобактерии также могут активизировать NK-клетки периферической крови человека с индукцией ИФ- γ . Участие NK-клеток в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника пока мало изучено, но его нельзя исключить по следующим причинам: во-первых, благодаря синтезу интерферона, нарушающего проницаемость кишечного барьера, и, во-вторых, вследствие их способности мигрировать в любые ткани и вызывать воспалительный ответ, изначально нацеленный на элиминацию возбудителя. Кроме того, возможно развитие аутоагрессии с участием не только клеток моноцитарно-макрофагального ряда, но и NK-клеток. Их роль в механизме аутоиммунных поражений подтверждается многочисленными фактами роста числа и цитолитической активности этих клеток при системных заболеваниях соединительной и нервной тканей: ревматоидный артрит, системная красная волчанка и рассеянный склероз (Sartor R. V., 1997; Pamer E. C., 2007).

Следует отметить два момента: с одной стороны, это генетическая предрасположенность, нарушение иммуновоспалительной толерантности, несбалансированный ответ на собственные микробные антигены, а с другой — нарушение энергообеспечения нормальных функций, в том числе и барьерной. Что первично: дефект проницаемости или воспаление? Нарушение проницаемости может индуцировать воспаление,

¹ ИФ — интерферон.