

Эндогенные антимикробные пептиды и белки

35

Лактоферрин (Lf) 368 Бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток 369
Кальпротектин 370 Дефензины 370 Кателицидины 371
Секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов 371 Элафин 372 Эндотоксины 372
Белок, связывающий липополисахариды 372 Тест Hbt ENDOBLOCK 373
Тест EndoCab 373 Гепсидин 373 Эластаза нейтрофилов 373
Стафилококковые и стрептококковые экзотоксины 374

NEW

сокращения раздела:

АМП – эндогенные антимикробные пептиды

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЛПС – липополисахарид

КП – кальпротектин

КЦ – кателицидины

ПМЯЛ – полиморфноядерные нейтрофилы

ВР1 – бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток

ESI – эластаза-специфический ингибитор

LBP – липополисахарид-связывающий белок

LF – лактоферрин

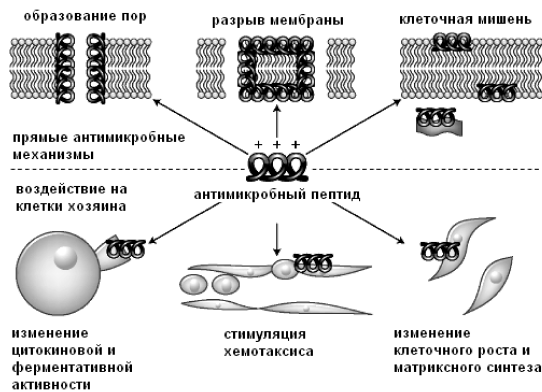
SLPI – секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов

Эндогенные антимикробные пептиды и белки играют очень важную роль в защитной системе организма. Относительно крупные антимикробные белки, содержащие более 100 аминокислот, чаще всего представляют собой литические ферменты, белки, связывающие питательные вещества, или содержащие сайты, направленные против специфических микробных макромолекул. Антимикробные пептиды имеют меньший размер и, как правило, действуют путем нарушения структуры или функции клеточной мембраны микроорганизмов. В настоящее время охарактеризованы сотни антимикробных пептидов, которые выявляются в эпителиальных тканях, фагоцитирующих клетках и биологических жидкостях многих многоклеточных животных от моллюсков до человека. Некоторые антимикробные пептиды синтезируются постоянно (конститутивно), синтез других индуцируется в ответ на инфекцию или воспаление. Результаты исследований, посвященных регуляции синтеза антимикробных пептидов у *Drosophila*, позволили сформировать новую парадигму в изучении защитной системы млекопитающих. Сегодня очевидно, что основные пути антимикробного ответа беспозвоночных сохранились и у позвоночных («врожденный иммунитет»), причем они могут работать как независимо, так и в комплексе с адаптивной иммунной системой.

Эндогенные антимикробные пептиды (АМП) представляют собой небольшие молекулы, построенные из аминокислот. Они являются важной составляющей врожденной иммунной системы эукариот, которая обеспечивает защиту против патогенов. АМП эффективны против широкого спектра бактерий, грибов и вирусов. Действие небольших АМП главным образом приводит к нарушению структуры и функций цитоплазматической мембраны микроорганизмов, что, в свою очередь, ведет к гибели последних. АМП выступают не только в качестве

эндогенных антибиотиков, они также играют важную роль в развитии процессов воспаления, поддержания и регуляции адаптивной иммунной системы.

Фагоцитирующие лейкоциты являются центральным клеточным элементом врожденного иммунитета у млекопитающих. В дополнение к образованию токсических свободных радикалов кислорода и окиси азота, лейкоциты используют широкий спектр АМП и белков. Большинство АМП представлено катионными, гранулы-ассоциированными (поли)пептидами с аффинностью к



Биологическая активность АМП млекопитающих
(Gallo, Nizet, 2003)

компонентам отрицательно заряженной микробной клеточной стенки. Последние исследования в этой области, включая открытие двух новых семейств АМП (пептидогликан распознающие пептиды и желатиназа-ассоциированный липокалин нейтрофилов), выявили тесную взаимосвязь между кислород-зависимой и кислород-независимой системами и взаимодействие АМП с системой Toll-подобных рецепторов.

О существовании АМП известно уже несколько десятилетий, но только недавно интерес к этим молекулам перешел из плоскости фундаментальных исследований иммунной системы в клиническую область. Результаты последних исследований привели к однозначным выводам о том, что дефекты в экспрессии или функционировании АМП могут объяснить некоторые аспекты патогенеза самых разнообразных заболеваний человека, таких как atopический дерматит, кистозный фиброз, дизентерия, вызванная *Shigella*, кариез и др.

В клинической лабораторной практике определение уровней АМП может быть полезно в качестве маркеров системной активации нейтрофилов, при мониторинге течения инфекционных и воспалительных заболеваний. Область применения – клиническая иммунология, лабораторная диагностика, научные исследования.

На сегодняшний день у человека обнаружено три семейства пептидов-антибиотиков – дефензины, кателицидины и гистатины.

Лактоферрин (Lf)

Lf представляет собой белок трансферринового семейства железосвязывающих белков с м.м 80 kDa. Этот гликопротеин в основном локализован во вторичных (специфических) гранулах полиморфноядерных нейтрофилов (ПМЯЛ). Кроме того, Lf можно обнаружить в эпителии, разнообразных биологических

АМП при различных заболеваниях (Gallo, Nizet, 2003)

Повышение уровня (вследствие инфекции)

Синусит	β-дефензин
Пиелонефрит	α-дефензин
Эмпиема	β-дефензин
Неонатальная пневмония	Кателицидин, β-дефензин
Колонизация <i>Staphylococcus aureus</i>	β-дефензин
Пневмония, вызванная <i>Mycobacterium avium</i>	α-дефензин, β-дефензин
Бактериальный вагиноз	β-дефензин
Остроконечная кондилома	Кателицидин
Обыкновенные бородавки	Кателицидин
Воспалительные заболевания органов таза	β-дефензин
Гастрит, вызванный <i>Helicobacter pylori</i>	β-дефензин
ВИЧ-инфекция (непрогрессирующая)	α-дефензин

Повышение уровня (вследствие повреждения)

Острый респираторный дистресс-синдром (ARDS)	α-дефензин
Острые повреждения кожи (раны)	Кателицидин

Повышение уровня (идиопатическое)

Псориаз	Кателицидин, β-дефензин
Плоский лишай	β-дефензин
Саркоидоз	Кателицидин
Идиопатический фиброз легких	α-дефензин
Диффузный панбронхиолит	α-дефензин

Понижение уровня

Атопический дерматит	Кателицидин, β-дефензин
Ожоговые раны	β-дефензин
Синдром Kostmann	Кателицидин
Дизентерия, вызванная <i>Shigella</i>	Кателицидин
Хронические кожные язвы	Кателицидин

Нарушение функции

Кистозный фиброз	Кателицидин, β-дефензин
------------------	-------------------------

жидкостях и секретах. Впервые Lf был изолирован из грудного молока. Этот белок является важной составляющей иммунной системы. Lf связывает железо и способен влиять на активность ферментов: ДНКазы, РНКазы, АТФазы, фосфатазы, и гидролиз мальто-олигосахаридов. Кроме того, что Lf является естественным антибактериальным, антигрибковым и противовирусным белком, обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами, поддерживает микробаланс в гастро-интестинальной системе. Lf секретируется нейтрофилами в норме и при воспалении. Концентрация Lf в плазме коррелирует с общим количеством нейтрофилов и уровнем оборота

этих клеток. В связи с этим определение данного белка в жидкостях организма может быть использовано в качестве показателя активации нейтрофилов.

Кристаллическая структура Lf состоит из двух гомологичных долей, каждая из которых содержит железо-связывающий домен. Одним из возможных механизмов антимикробной активности Lf в отношении некоторых микроорганизмов может быть лишение их железа, как фактора, лимитирующего рост. N-терминальный регион Lf содержит сайт с высокой аффинностью связывающий *E. coli*. Lf оказывает антигрибковое действие в отношении некоторых клинических изолятов *Candida spp.* и может ингибировать рост паразита *Toxoplasma gondii*. Антивирусная активность Lf продемонстрирована в отношении вируса гепатита С, полиовируса, ротавируса, вируса простого герпеса и ВИЧ. Вместе с тем, в ряде исследований показано, что Lf может стимулировать рост некоторых микроорганизмов (например, *Neisseria sp.*, *Helicobacter pylori*, *Tritrichomonas fetus*), которые способны использовать его в качестве источника железа.

В дополнение к антимикробной активности, Lf модулирует функциональную активность некоторых клеток организма. Так, Lf через N-терминальный домен, усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов, вероятно, с использованием опсонического и стимулирующего нейтрофилы механизмов. На поверхности ряда клеток выявлены специфические рецепторы для Lf, через которые может реализовываться его иммуномодулирующая активность. В частности, Lf способен усиливать высвобождение IL-6 и TNF- α из мононуклеарных клеток периферической крови, но при этом ингибирует высвобождение IL-1 и IL-2. Lf модулирует цитотоксичность натуральных киллеров и снижает синтез цитокинов в дерме. Недавно было показано, что Lf способен стимулировать рост костной ткани (в физиологических концентрациях Lf усиливает пролиферацию и дифференцировку первичных остеобластов, и ингибирует остеокластогенез).

Во время инфекции концентрация Lf в плазме, грудном молоке, моче может увеличиваться в 10-100 раз. В кале здоровых людей этот белок выявляется в концентрации ~1мкг/г, в то время как у пациентов с воспалительными (болезнь Крона) или опухолевыми заболеваниями кишечника содержание Lf достигает ~75-310 мкг/г. В связи с этим фекальный Lf является очень чувствительным и специфичным маркером при диагностике данных патологий. Комбинация ряда маркеров, таких как Lf, кальпротектин, дефензины, эластаза, МПО, I-FABP и MAdCAM может быть очень информативной при дифференциальной диагностике воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), определении стадии развития опухоли и для

мониторинга за эффективностью терапии и ремиссией. Таким образом, определение Lf в кале является чувствительным, неинвазивным методом для мониторинга активности заболевания.

Бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (BPI)

BPI (CAP57, BP55) – белок с м.м. 55 kDa, содержится в первичных (азурофильных) гранулах ПМЯЛ и составляет от 0,5 до 1% общего белка нейтрофилов человека. BPI способен связываться с бактериальными липополисахаридами (ЛПС) и нейтрализовать их активность. За связыванием BPI с бактериальной мишенью следует прогрессирующее во времени повреждение наружной и внутренней бактериальных мембран, заканчивающееся гибелью микроорганизма. Благодаря высокой аффинности BPI к липиду А ЛПС, антимикробная активность этого белка (в физиологических концентрациях) в большей степени выражена в отношении гр(-) бактерий, включая *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella* и *Enterobacter spp.* Относительно высокие концентрации BPI обладают микробицидным действием в отношении L-форм гр(+) бактерий, грибов (например, *Histoplasma capsulatum*) и *Toxoplasma gondii*.

Антибактериальная и ЛПС-нейтрализующая активность BPI связана с N-терминальной частью молекулы, в то время как C-терминальная часть отвечает за опсонизирующую активность этого белка. Кроме того, BPI имеет структурную гомологию с липополисахарид-связывающим белком (LBP), который секретируется печенью в плазму и переносит ЛПС на соответствующие рецепторы клеток организма.

BPI ингибирует ЛПС-индуцированную активацию ПМЯЛ, продукцию TNF- α и активацию протеаз в лизатах амебоцитов *Limulus* (LAL).

BPI быстро высвобождается из азурофильных гранул ПМЯЛ в ответ на появление ЛПС. Содержание BPI в гранулах PMN взрослых в 3-4 раза выше, чем у новорожденных. Однако показано, что в плазме новорожденных с ранними клиническими проявлениями сепсиса уровень BPI значительно повышен и сравним с таковым у детей старшего возраста с септическим синдромом, а также у взрослых с бактериемией или пневмонией. Представляется перспективным использование определения BPI в плазме в качестве маркера системного воспаления и бактериальной инфекции. Кроме того, показано, что BPI является эндогенным ингибитором ангиогенеза, индуцируя апоптоз васкуло-эндотелиальных клеток. Известно, что BPI играет важную антиинфекционную роль в желудочно-кишечном тракте. Установлено, что BPI усиливает активность антибиотиков.

ВРІ является важным маркером целого ряда заболеваний. Например, высокие концентрации ВРІ в слизистой кишечника обнаруживаются у пациентов с язвенным колитом. Аутоантитела к ВРІ являются серологическим маркером воспалительных заболеваний (ВЗК, кистозный фиброз, васкулиты, первичный склерозирующий холангит) и свидетельствуют о высокой воспалительной реакции и серьезных повреждениях органа. Показано, что концентрация ВРІ в плазме и синовиальной жидкости у больных с ревматоидным артритом коррелирует с активностью заболевания. По некоторым данным синтез ВРІ играет определенную роль в метаболическом синдроме и может быть связан с чувствительностью к инсулину и толерантностью к глюкозе (низкие значения у пациентов с диабетом 2 типа).

В плазме здоровых доноров концентрация ВРІ составляет <0,5 нг/мл, а в период острой фазы она увеличивается приблизительно в 10 раз.

Кальпротектин (MRP8/14 и S100A8/A9)

Кальпротектин (КП) представляет собой гетерокомплекс кальций-зависимых белков. КП высвобождается из нейтрофилов и макрофагов во время их активации или гибели и вовлекается в активный воспалительный процесс. КП составляет до 60% цитоплазматических белков циркулирующих ПМЯЛ, кроме того, он также обнаружен в моноцитах, макрофагах и в илеальных эозинофилах. В моноцитах периферической крови этот белок локализован экстра- и внутриклеточно, в нейтрофилах – только внутриклеточно. КП высвобождается из клеток в очаге воспаления в результате гибели и разрушения ПМЯЛ, что является примером «голокринной секреции». При воспалении КП экспрессируется сквамозным эпителием (от кожи до кишечного эпителия).

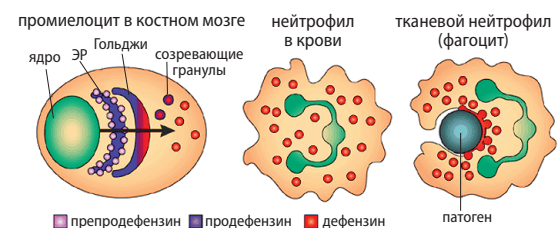
КП имеет антибактериальный, антигрибковый, а также иммуномодулирующий и антипролиферативный эффект. Показано, что этот белок ингибирует рост фибробластов и может индуцировать апоптоз различных типов клеток. Кроме того, он является потенциальным хемотаксическим фактором для нейтрофилов. Концентрация этого белка в плазме возрастает при заболеваниях, ассоциированных с повышением активности нейтрофилов. При воспалении ЖКТ гранулоциты мигрируют в стенку кишечника. Поэтому КП также можно обнаружить в кале. Фекальный КП является маркером интестинального воспаления и позволяет неинвазивно дифференцировать синдром раздраженного кишечника и другие ВЗК, а также дает возможность мониторировать течение/терапию болезни Крона и язвенного колита. КП

является потенциальным скрининговым маркером для колоректальной неоплазии. Известно также, что экспрессия КП сопровождается различными воспалительными заболеваниями кожи (плоский лишай, красная волчанка, псориаз).

Дефензины

Данные АМП представляют собой небольшие катионные пептиды, которые воздействуют на микроорганизмы путем нарушения проницаемости мембран, образуя ионные каналы. Среди дефензинов (ДН) млекопитающих выделяют две основные группы: альфа- и бета-дефензины. Альфа-ДН (HNP 1-4) содержатся в азурофильных гранулах нейтрофилов. Три основных ДН человека (HNP 1-3) составляют приблизительно 99% всех АМП данного типа. Они синтезируются только нейтрофилами, что позволяет считать их специфическими клеточными маркерами этих клеток. Активация нейтрофилов при инфекционных и воспалительных процессах приводит к быстрому высвобождению ДН, которые затем обнаруживаются в плазме и других жидкостях организма. В нормальной плазме обнаруживается очень низкий уровень ДН (от неопределяемых величин до 50-100 нг/мл), однако в условиях сепсиса содержание ДН может возрасти до 10 мг/мл и даже выше. При определении ДН очень важна осторожность в отборе проб плазмы, так как активация нейтрофилов во время свертывания крови, также как и долгое хранение крови с антикоагулянтom приводит к высвобождению ДН. В дополнение к микробицидному действию альфа-ДН проявляют также хемотаксическую, иммуномодулирующую и цитотоксическую активность, вносят вклад в общую защиту организма и развитие процессов воспаления. Совсем недавно была открыта антивирусная активность некоторых ДН. Считается, что альфа-ДН вносят серьезный вклад в анти-ВИЧ-1 активность антивирусного фактора CD8. Это обстоятельство открывает новые возможности в исследовании ВИЧ. Показано, что пациенты у которых отсутствуют альфа-ДН (синдромом недостаточности специфических гранул) страдают частыми и тяжелыми бактериальными инфекциями.

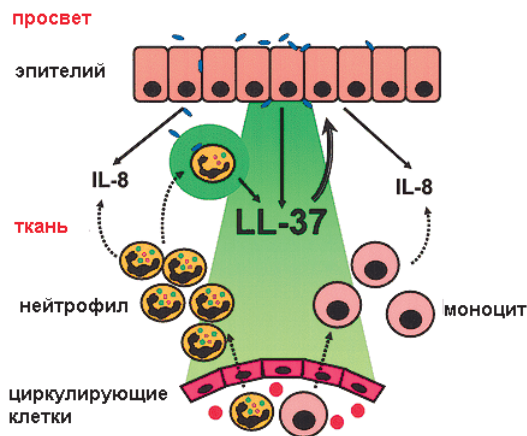
Синтез α-дефензинов в нейтрофилах (по Ganz, 2003)



Бета-ДН изначально были открыты в эпителиальных клетках дыхательного тракта. Всего у человека выявлено 9 видов эпителиальных ДН, три из которых относятся к бета-ДН (HBD 1-3). Бета-ДН 1 (hBD-1) экспрессируется у человека конститутивно, в то время как бета-ДН 2 (hBD-2) и 3 (hBD-3) являются индуцибельными пептидами, которые можно рассматривать как одну из неотъемлемых частей врожденного иммунитета и антимикробного иммунного барьера слизистых оболочек. Экспрессия бета-ДН в кишечнике индуцируется провоспалительными цитокинами, а также микроорганизмами (например, *E. coli*, *H. pylori* или *P. aeruginosa*). Дефицит бета-ДН 2 наблюдается в слизистой кишечника у пациентов с болезнью Крона. Система ДН у таких больных неполноценна и не ограничивает инвазивный бактериальный рост, приводящий к типичным для болезни Крона инфекциям. Роль недостаточности бета-ДН 2 в патогенезе болезни Крона в настоящее время изучается. Также возможно, что некоторые пробиотические бактерии продуцируют бета-ДН. Снижение уровня бета-ДН 2 наблюдается у пациентов с болезнью Крона, а повышенный уровень бета-ДН – у пациентов с язвенным колитом.

Кателицидины

Кателицидины (КЦ) – семейство антимикробных белков, которые главным образом обнаружены в пероксидаза-отрицательных гранулах нейтрофилов. Эти соединения синтезируются в виде препробелков. Человеческий катионный антимикробный белок (hCAP18, м.м. 18 kDa) является к настоящему времени единственным идентифицированным человеческим КЦ. Помимо нейтрофилов hCAP18 выявлен в лимфоцитах и моноцитах, в сквамозном эпителии (рта, языка, пищевода, шейки матки и вагины), эпителии легочной ткани, кератиноцитах при воспалительных заболеваниях и эпидидимите.



Было показано, что антибактериальный С-концевой фрагмент hCAP18 – LL37 (37 аминокислот), проявляет антимикробную активность как против грам(-), так и против грам(+) бактерий, грибов, некоторых вирусов и простейших. Этот пептид оказывает синергический антибактериальный эффект с ДН. LL37 может связывать ЛПС и нейтрализовать его способность индуцировать эндотоксический шок. Этот пептид является важным фактором реэпителизации ран, также была показана его ангиогенная активность *in vivo* и *in vitro*. Более того, LL37 функционирует в качестве хемотаксического агента для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток.

Значительное повышение содержания LL37 отмечено в семенной плазме и на поверхности сперматозоидов у здоровых доноров. Считается, что LL37 предотвращает поражение сперматозоида микроорганизмами на пути к яйцеклетке и во время оплодотворения. Недостаточность LL37 в слюне согласуется с наличием заболевания пародонтита у пациентов с болезнью Костманна. Известно, что больные атопическим дерматитом с дефицитом экспрессии LL37 чаще страдают вакцинальной экземой.

LL37 устойчив к протеолитическому разрушению и, в ограниченной степени, цитотоксичен по отношению к клеткам млекопитающих. Установлено, что нормальное содержание LL37 в плазме составляет 1,2-1,8 мкг/мл. Во время инфекционных заболеваний концентрация этого белка повышается.

Секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов (SLPI)

SLPI также известный как антилейкопротеаза (ALP), представляет собой катионный ингибитор эластазы нейтрофилов и, в меньшей степени, катепсина G. Этот белок синтезируется эпителиальными клетками легких, кожи и других органов, а также ПМЯЛ и макрофагами (у мышей). В дополнение к своим ингибиторным свойствам SLPI может участвовать в защите от протеолитических повреждений. Не так давно было показано, что SLPI может проявлять антимикробную и противовоспалительную активность, что, скорее всего, не связано с его способностью ингибировать сериновые протеиназы ПМЯЛ. Было установлено, что SLPI проявляет антибактериальную и антигрибковую активность в тех концентрациях, в которых этот АМП присутствует в мукозных секретах, синтезируемых, в частности, легкими. Предполагается, что SLPI играет важную роль в ингибировании протеин-дисульфидной изомеразы, что очень существенно при инфицировании клеток ВИЧ.

Элафин

Элафин относится к эпителиальным ингибиторам протеиназ. Он также известен под рядом других названий, таких как SKALP и эластаза-специфический ингибитор (ESI). Предполагается, что он играет важную роль в регуляции процессов воспаления и в защите от тканевых повреждений в многослойном эпителии. Элафин ингибирует лейкоцитарную эластазу и протеиназу-3 и в дополнение к этому служит субстратом для транслгутаминаз. Элафин конститутивно синтезируется в различных видах эпителия, включая волосные фолликулы, эпителий пищевода, вагины и полости рта. В нормальных клетках кожи человека элафин отсутствует, однако он быстро индуцируется во время воспалительных процессов, таких как псориаз и заживление ран. Пре-элафин или Trappin-2 представляет собой белок с м.м. 12,3 kDa. Пре-элафин может использоваться в качестве маркера при мониторинге лечения псориаза циклоспорином. В сыворотке/плазме здоровых индивидуумов содержится около 10-50 нг/мл элафина. Во время псориаза наблюдается 10-кратное увеличение концентрации этого протеина. Совсем недавно было показано, что элафин также обладает антимикробной активностью против грам(+) и грам(-) бактерий.

Эндотоксины

Эндотоксины, равно как и другие микробные токсины, участвуют не только в патогенезе инфекционных заболеваний, но также и при других патологических процессах, например, таких как атеросклероз. Недавнее открытие роли Toll-подобных рецепторов в иммунном ответе дало мощный толчок к изучению механизмов врожденного иммунного ответа на бактериальные токсины. Этому также способствовало и выявление участия в ответе острой фазы ЛПС-связы-

Модели заболеваний, потенциально ассоциированных с бактериями/эндотоксинами Silverman, 1998 для XOMA Ltd.



вающих белков, таких как LBP и SAA. Другими важными белками, вовлеченными во взаимодействие с эндотоксинами, общепризнанно считаются BPI, CD14 и антимикробные пептиды.

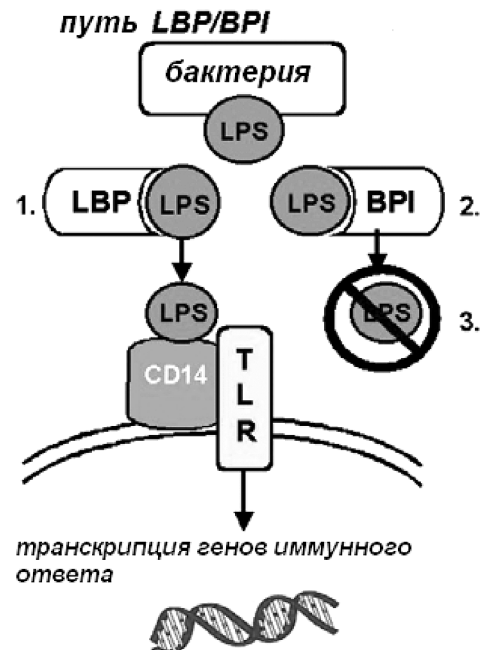
Липополисахариды (ЛПС) также называемые эндотоксинами относятся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки патогенных грам(-) бактерий. Большинство животных, включая человека, реагируют на присутствие ЛПС в крови возникновением острых лихорадочных состояний и системным воспалением. Вследствие того, что организм реагирует на присутствие ЛПС также как и на сами бактерии, значительное число исследователей занято изучением патологических процессов, вызываемых ЛПС. Так, например, инъекция липополисахаридов мышам или обезьянам вызывает состояния сопоставимые с острым септическим шоком, наблюдаемым у пациентов.

К настоящему времени известен целый ряд нативных ЛПС-связывающих белков, которые способны взаимодействовать с ЛПС и нейтрализовать их токсическое воздействие. Эти соединения имеют большую клиническую значимость.

Белок, связывающий липополисахариды (LBP)

LBP представляет собой белок острой фазы с м.м. 58 kDa, который продуцируют гепатоциты и энтероциты. Этот белок прочно связывается с ЛПС и, как было показано, играет важную роль в отношениях между

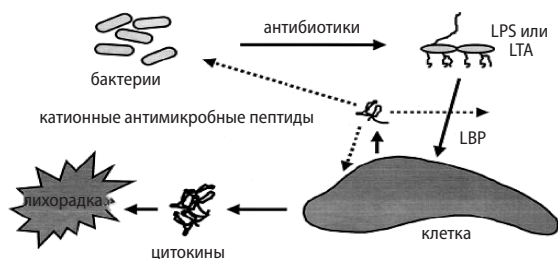
Элементы врожденной иммунной системы, распознающие бактериальные ЛПС (LeClair, 2003).



ЛПС и организмом. Известно, что LBP выполняет целый ряд функций. Так, LBP переносит ЛПС на CD14-рецептор мононуклеарных фагоцитов, увеличивая чувстви-

с ЛПС, приводит к снижению уровня связывания меченого биотином ЛПС, которое можно обнаружить с помощью конъюгата, меченого HRP.

Индукция сепсиса бактериями и действие катионных антимикробных пептидов (Hancock, Scott, 2000)



тельности этих клеток к данному фактору патогенности в 100-1000 раз. Более того, LBP способен усиливать ответ CD14-негативных клеток путем акселерации связывания ЛПС с растворимым CD14. Образующийся при этом комплекс стимулирует клетки. И, наконец, LBP катализирует взаимодействие ЛПС и липопротеинов, что позволяет эффективно нейтрализовать их биологическую активность. Так, было показано, что LBP предотвращает развитие у мышей септического шока, вызванного ЛПС грам(-) бактерий. Содержание LBP в сыворотке значительно возрастает при травмах, системном воспалительном синдроме, сепсисе. LBP может быть полезным маркером при диагностике и мониторинге острофазных состояний, сепсиса.

Тест Hbt ENDOBLOCK

Hbt ENDOBLOCK был специально разработан для определения соединений, которые ингибируют связывание эндотоксина с LBP. Известно, что этот этап является наиболее важным в ответе организма на эндотоксин. Ингибирование связывания эндотоксина с LBP признано основным механизмом подавления токсичности эндотоксинов нативными или синтетическими соединениями. Способность предотвращать связывание эндотоксинов с LBP присуща самым разнообразным веществам от полимиксина В до различных пептидов, снижающих негативное влияние эндотоксинов. Тест может быть использован для выявления активности LAL, VPI и других анти-ЛПС пептидов и белков, которые способны ингибировать биологическую активность ЛПС или LBP. В определении используются антитела к LBP, которые взаимодействуют с этим белком таким образом, что последний по-прежнему сохраняет высокую реакционную способность по отношению к эндотоксинам. Тест основан на использовании принципа ингибиторного анализа: внесение соединения, которое конкурирует с LBP за связывание

Тест EndoCab

EndoCab (Endotoxin Core Antibody) ELISA был создан компанией Hbt совместно с Шотландской национальной службой переливания крови (SNBTS). Эта иммуноферментная система позволяет выявлять антитела к core-региону эндотоксина (EndoCab) в плазме больных или здоровых индивидуумов. Тест позволяет определять IgG, IgM и IgA. Как было показано, проведение оперативных вмешательств сопровождается стойким снижением содержания циркулирующих EndoCab по сравнению с преоперативным периодом, что может служить прогностическим критерием при различных осложнениях. Предлагаемая тест-система может использоваться при изучении нейтрализации ЛПС компонентами плазмы крови *in vitro* и контроле *in vivo* за динамикой антител к эндотоксину у здоровых и больных людей. Благодаря тесту EndoCab появилась возможность для выявления роли кросс-реактивных антител к core-региону ЛПС в защите организма от патогенных эффектов эндотоксина и их возможного использования в пассивной иммунотерапии.

Гепсидин

Этот АМП, синтезируемый в печени в форме пре-пептида из 84 аминокислот, секретируется в циркуляцию в форме структурированного пептида из 25 аминокислот. Это соединение участвует в регуляции метаболизма железа в организме. Антимикробный эффект гепсидина обусловлен как воздействием на бактериальную мембрану, так и лишением микроорганизмов доступного железа. Определение концентрации про-гепсидина (гепсидин прогормон) в сыворотке используется для диагностики тяжелых нарушений метаболизма железа.

Эластаза нейтрофилов

Эластаза нейтрофилов – основная сериновая протеиназа человека, главным образом присутствует в азурофильных гранулах нейтрофилов. Этот фермент способен расщеплять широкий спектр субстратов экстрацеллюлярного матрикса, включая эластин, протеогликаны, коллаген и фибронектин. Активность эластазы контролируется ингибиторами сериновых протеиназ, в том числе элафином/SKALP и SLPI, которые присутствуют в экстрацеллюлярных жидкостях. При воспалении высвобождение эластазы из клеток приводит к быстрой инактивации двумя основными

ингибиторами макроглобулинами – альфа1-PI и альфа2, с образованием комплексов эластаза-ингибитор. При длительной секреции эластаза, секретируемая в очагах воспаления, может вызывать серьезные повреждения тканей. Считается, что эта протеиназа играет важную роль в развитии разнообразных вос-

палительных нарушений, включая эмфизему легких, сепсис, артриты, нефриты и некоторые заболевания кожи. У человека в бронхоэпителии эластаза индуцирует синтез ИЛ-8, причем этот процесс отчасти происходит через TLR4. Нормальное содержание эластазы в плазме ~55 нг/мл (29-86 нг/мл).

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ЗАКАЗА



кат.№	производитель	наименование, количество/упаковка
НК317	НВТ	Альфа-дефензин 1-3, 192
НК314	НВТ	Бактерицидный белок, повышающий проницаемость (BPI), 192
НК329	НВТ	Лактоферрин, 192
НК318	НВТ	Элафин/SKALP, 192
НК315	НВТ	LPS-связывающий белок (LBP), 192
НК316	НВТ	Секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов (SLPI), 192
НК319	НВТ	Эластаза лейкоцитов, 192
НК504	НВТ	Антитела к core-региону эндотоксина (EndoCab test), 96
НИТ301	НВТ	Тест ENDOBLOCK: скрининг ингибиторов связывания эндотоксинов с LBP, 96
НК321	НВТ	LL37, 192
НК324	НВТ	MPO, 192
НИТ302	НВТ	LAL-тест (определение эндотоксинов – хромогенный тест, 405 нм), 3x96
473-6500	BCM Diagnostics	β-дефензин 2 (в кале), 96
RE54051	IBL	Гепсидин прогормон, 96
HE002	НВТ	Свободная от эндотоксинов деионизированная вода, 0,5 л
DLCN20	BCM	липокалин-2/NGAL, 96