

ЦИТОКИНЫ В ИНФЕКЦИОННОМ ПРОЦЕССЕ, ВЫЗВАННОМ САЛЬМОНЕЛЛАМИ

Представлены данные литературы и результаты собственных экспериментальных исследований об изменении продукции цитокинов при инфекции, вызванной сальмонеллами, включая и инфекционный процесс с длительным персистированием их в организме хозяина.

Известно, что в результате микробного инфицирования в организме хозяина развивается сложная и многокомпонентная последовательность реакций, направленных на элиминацию возбудителя из организма и восстановление гомеостаза. В инфекционной патологии значительное место занимают заболевания, вызываемые грамотрицательными бактериями, среди них сальмонеллы, относящиеся к факультативным внутриклеточным паразитам, являются наиболее частыми возбудителями спорадических вспышек среди населения в организме хозяина [11].

Факультативные внутриклеточные возбудители занимают особое место среди патогенов, отличаясь экологической пластичностью и высокими адаптационными способностями, позволяющими им быстро перестраивать свой метаболизм в соответствии с изменением окружающей среды [8]. Адаптация внутриклеточных патогенов основана на координации экспрессии факторов вирулентности, использовании внутриклеточных ресурсов хозяина для своего размножения. Инфекционный процесс требует от факультативного внутриклеточного паразита синтеза белков, факторов вирулентности, выполняющих специфические функции, которые чаще всего не являются конститутивными, и экспрессия их происходит при проникновении патогена в организм хозяина [48]. Внутриклеточные патогены способны не только инициировать развитие инфекционного процесса, но и поддерживать его в течение относительно длительного периода времени. Для описания данного явления используется термин «персистенция», отражающий способность патогена к длительному переживанию в организме хозяина. Биологические свойства микроорганизмов, обеспечивающие длительное переживание патогена

на в организме хозяина, обозначаются как «факторы персистенции». В частности, к факторам персистенции в настоящее время отнесен ряд свойств бактерий, обеспечивающих инактивацию бактерицидных механизмов хозяина. К таким факторам инактивации эффекторных механизмов иммунитета относятся антилизозимная (АЛА), антикомплементарная (АКА), «антиинтерфероновая» (АИА), антилактоферриновая (АЛФА) активности [5, 3, 10].

Защитные реакции макроорганизма направлены на распознавание патогена, уничтожение и удаление из организма хозяина возбудителя и его компонентов. Процесс взаимодействия патогенных энтеробактерий с клетками хозяина на этапе колонизации эпителиальных клеток вызывает у последних комплексный защитный локальный ответ слизистых. Это выражается усилением секреции разнообразных медиаторов и цитокинов, обладающих способностью мобилизовать макроорганизм к защите от «чужеродного» [7, 28].

Молекулярные структуры у микроорганизмов, которые распознаются механизмами врожденного иммунитета, получили название PAMP (pathogen-associated molecular patterns). Примером таких структур являются липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий (в том числе и сальмонелл), липопротеины, липиды, поверхностные белки, одноцепочечные молекулы ДНК, метилированные CpG повторы и др. [47]. Рецепторы, распознающие эти структуры, объединяют в большую группу, получившую название PRR (паттерн-распознающие рецепторы). В настоящее время известно 11 таких рецепторов. Представители этой группы рецепторов были обнаружены на мембранах большого количества различных кле-

ток. К числу PRR-рецепторов, идентифицированных на антигенпрезентирующих клетках (АПК) (в том числе на интестинальных эпителиальных клетках), относят семейство маннозных, scavenger-рецепторов на макрофагах [30], Toll-like рецепторы, ответственные за распознавание ЛПС, молекулы CD14, связывающие ЛПС-содержащие липопротеиды [14, 29].

Распознавание молекулярной мозаики патогена и связывание TLR-рецепторами соответствующих лигандов – важнейший этап в получении фагоцитом сигнала, необходимого для его активации. Взаимодействие ЛПС с Toll-like рецепторами на нейтрофилах, энтероцитах приводит к активации фагоцитоза и продукции кислородных радикалов, что способствует элиминации патогена [56, 43]. Кроме этого ЛПС обладает способностью стимулировать продукцию провоспалительных (ИЛ-1; ИЛ-6; ИЛ-18; ФНО – фактор некроза опухоли) цитокинов, хемокинов антигенпредставляющими клетками и экспрессию ряда поверхностных коstimулирующих молекул, относящихся к суперсемейству ФНО, необходимых для рецепции сигналов, сопровождающих процессы пролиферации [62], а также цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Th1) [20].

Исследованию цитокинов и их роли в развитии различных патологических состояний в последние годы уделяется большое внимание [13]. Цитокины (интерлейкины - ИЛ), которые первоначально рассматривались как медиаторы межклеточного взаимодействия в пределах иммунной системы, в настоящее время относят к пептидным молекулам с чрезвычайно широким спектром биологических активностей, и цитокиновые рецепторы идентифицированы в нервной системе и эндокринных железах [19]. Они принимают участие в регуляции всех этапов развития воспаления и иммунного ответа. Продукция цитокинов является составной частью клеточного ответа на патоген. На местном уровне цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, ограничение его распространения и удаление, а

затем восстановление поврежденной структуры ткани. Если местные защитные реакции недостаточны для элиминации патогена, повышенный синтез цитокинов обеспечивает эффективную активацию системной воспалительной реакции. Цитокины в низких концентрациях необходимы для формирования адекватного местного воспаления, более высокие дозы их вызывают защитную системную воспалительную реакцию, а крайне высокие концентрации приводят к развитию патологических реакций.

В организме существуют физиологические системы контроля за уровнем провоспалительных цитокинов. Так, например, стероидные гормоны блокируют экспрессию генов цитокинов членов семейства ИЛ-1 (ИЛ-1 α ; ИЛ-1 β и ИЛ-18). Кроме того, существуют рецепторные антагонисты интерлейкинов, способные специфически связываться с рецепторами цитокинов, блокируя их биологическую активность, например, рецепторный антагонист ИЛ-1 (раИЛ-1) или ИЛ-18 (раИЛ-18) [32]. Предотвратить значительное возрастание уровней цитокинов способны и растворимые рецепторы, связывающие цитокины в биологических жидкостях организма [59]. Эти механизмы контроля позволяют ограничить значительное возрастание синтеза цитокинов и избежать развития патологических изменений, обусловленных их гиперпродукцией. Любые сбои в функционировании последовательной системы развития защитных реакций могут привести к нарушению механизмов антимикробной защиты макроорганизма, создавая условия для длительной персистенции возбудителя.

Показано, что сальмонеллезная инфекция включает продукцию цитокинов, характерных для Th1 клеток с мощной экспрессией ИЛ-12, интерферон- γ (ИФН γ), индукцией экспрессии рецепторов к ИЛ-12 [22, 60]. При этом наблюдается высвобождение Th1 клетками ИЛ-2 и ИФН γ при подавлении экспрессии ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 [26]. ИФН γ играет важную роль в устойчивости клеток хозяина к внутриклеточным патогенам, благодаря активации микробицидной активности макрофагов [52]. Ранняя продукция мРНК ИФН γ продемонстрирована в лимфоидной

ткани кишечника и селезенки мышей после орального заражения *Salmonella typhimurium* [55]. Хорошо изучена роль этого цитокина в естественной резистентности мышей к *S. typhimurium* в течение первой недели инфекции [40]. Обработка антителами против ИФН γ до заражения *S. typhimurium* приводила к обострению заболевания [53]. Существенный вклад в индукцию ИФН γ вносят ИЛ-12 и ИЛ-18. Адекватный иммунный ответ у мышей развивается при увеличении секреции ИЛ-18 макрофагами мышей. При заражении мышей штаммом *S. dublin*, снижающим экспрессию генов ИЛ-18 и секрецию ИЛ-18, выявлено тяжелое течение инфекции [33]. Экспрессия ИЛ-12 мышечными макрофагами изменяется в зависимости от свойств сальмонелл, что было установлено при заражении мышей живыми и убитыми аттенуированными штаммами сальмонелл [24]. Оптимальный клеточно-опосредованный иммунный ответ на сальмонеллы связан со значительным усилением секреции ИЛ-12p40 и ограничением ИЛ-12p70 под влиянием ЛПС бактерий [23].

Индуцируемые внутриклеточными патогенами цитокины могут изменять иммунный ответ позитивным или негативным образом. Так ИЛ-4 продуцируется сразу после инфицирования, но вскоре его продукция резко снижается [42]. Кроме того, ИЛ-4 может вносить ранний, но очень существенный вклад в антибактериальную резистентность через индукцию хемокинов. Именно поэтому его недостаток может сказаться фатальным образом на течении инфекции. Вызываемое патогенными факторами бактерий изменение соотношения клеток CD4 и/или CD8 способствует транслокации возбудителей из желудочно-кишечного тракта [50]. Вместе с тем выявлено подавление внутримacroфагального киллинга сальмонелл при экспрессии бактериями гена ИЛ-4 [35]. Наряду с ИЛ-4 супрессивным эффектом на клеточно-опосредованный иммунитет обладают другие цитокины. ИЛ-10, первоначально описанный как ингибитор синтеза цитокинов, обладает важным регуляторным действием на иммунный и воспалительный процессы [41]. Супрессивные эффекты ИЛ-10 в ответе макро-

организма на патоген в основном опосредуются макрофагами. ИЛ-10 ингибирует продукцию активных радикалов в активированных ИФН γ макрофагах [21], а также секрецию макрофагами ФНО γ и ИЛ-12 и их стимулирующий эффект на синтез ИФН γ НК-клетками [64]. Вместе с тем, установлено, что индукция ИЛ-10 наблюдается на 3-5 день после заражения вирулентным штаммом *S. typhimurium*, т.е. в то же самое время, что и индукция ИФН- γ [54], что по мнению авторов свидетельствует о синтезе обоих цитокинов в ранней фазе инфекции, поэтому индукция ИЛ-10 не всегда является негативным регулятором экспрессии ИФН- γ . Мутантные штаммы сальмонелл могут ингибировать секрецию ИЛ-10 дендритными клетками, влияя на процессы регуляции иммунного ответа [37].

Экспрессия цитокинов в процессе взаимодействия бактерий с клетками хозяина сопровождается постоянным их освобождением на всех этапах иммунного ответа. Этап адгезии микроорганизмов на эпителиальных клетках характеризуется высвобождением цитокинов с хемоаттрактантными и противовоспалительными функциями [57]. Например, бактерии *S. dublin* вызывают в эпителиальных клетках слизистых оболочек освобождение ИЛ-8, ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагально колониестимулирующий фактор), тогда как мутантные клоны не способны стимулировать экспрессию м-РНК этих цитокинов [18].

Особая роль в индукции и регуляции продукции иммуноглобулина А (IgA) также отводится цитокинам и, в частности, ИЛ6 и ИЛ5, активирующим процессы терминальной фазы дифференцировки В-лимфоцитов в IgA-плазматические клетки [49].

Как уже указывалось, взаимодействие сальмонелл с фагоцитирующими и нефагоцитирующими клетками хозяина сопровождается повышенным уровнем синтеза различных цитокинов. Бактерии со своей стороны могут синтезировать молекулы, способные подавлять выход цитокинов из клеток хозяина [45] или деградировать цитокины бактериальными протеазами [39]. В последнее время появляются данные об исполь-

зовании бактериями цитокинов как ростовых факторов в зависимости от их концентрации: низкие концентрации ФНО α , ИЛ-1 α и ИЛ-6 подавляли внутриклеточный рост бактерий, а высокие – значительно стимулировали [65, 27]. В связи с этим вполне реальной представляется роль некоторых цитокинов в активации роста патогенных бактерий, попадающих в макроорганизм в виде вегетативных или некультивируемых форм. Для проверки этого предположения М.Ю Романовой и соавт. [1] проведены исследования по изучению влияния цитокинов ИЛ-6, Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), ГМ-КСФ и ФНО α на скорость роста вирулентного штамма *S.typhimurium*. Установлено, что предварительная инкубация культур с цитокином ФНО α приводила к тому, что размножение вегетативных и некультивируемых форм бактерий как вирулентных, так и авирулентных штаммов сальмонелл в селезенке, печени животных значительно ускорялось на начальных сроках развития инфекции. Как известно, для факультативных внутриклеточных патогенов скорость размножения клеток возбудителя является одним из важнейших факторов вирулентности. Поскольку показано, что связывание цитокинов инвазивными бактериями способствует их поглощению макрофагами, вполне возможно, что те цитокины, которые индуцируют кислородный взрыв в эукариотических клетках при инфекции (Г-КСФ, ФНО α), по мнению авторов, могут тем самым способствовать и активации роста бактерий, а также их некультивируемых форм, попадающих в организм хозяина из объектов внешней среды, за счет индукции гена *rci*, продукт активности которого защищает бактерии от токсичных соединений окислительного типа [12]. Считают [4], что механизм, с помощью которого часть цитокинов стимулирует размножение бактерий в организме хозяина, может быть связан с явлением, получившим название «quorum sensing», или чувство кворума. Понятие «Quorum sensing» (QS) было предложено для интеграции молекулярных механизмов, контролирующих плотность популяции и зависящих в своей функции от QS-

системы [36]. QS – это механизм, с помощью которого грамотрицательные и грамположительные бактерии контролируют экспрессию генов в зависимости от плотности бактериальной популяции.

Учитывая последовательное участие цитокинов во всех этапах развития воспалительной реакции, а также способность сальмонелл к длительному переживанию в клетках хозяина (персистенции), представляло интерес оценить особенности цитокиновой регуляции при развитии инфекционного процесса, вызванного сальмонеллами, отличающимися по способности инактивировать факторы антимикробной защиты хозяина (факторы персистенции).

Нами проведено экспериментальные исследования в системе «паразит-хозяин» на мышах (СВАхС₅₇В1₆)F1 при энтеральном заражении штаммами *S.enteritidis* и *S.typhimurium*, характеризующимися полиперсистентными свойствами [6, 9]. Клинический штамм *S.enteritidis*, выделенный от больного гастроинтестинальной формой сальмонеллеза, обладал персистентными характеристиками, включая способность инактивировать лизоцим (АЛ), комплемент (АКА), лактоферрин (АЛфА), бактерицидную составляющую лейкоцитарного интерферона (АИА), иммуноглобулины классов IgG и IgA (AIg(G)A, AIg(A)A). Учитывая, что в сложном полидетерминантном характере патогенности бактерий существенную роль играют плазмидные гены, обнаруженные у многих патогенных бактерий и обеспечивающие выживание и длительное сохранение их в макроорганизме [34], для заражения мышей использовались изогенные клоны, отличающиеся по наличию R-плазмиды 50 MD (*S.typhimurium* pR50⁺, *S.typhimurium* pR50⁻). Штаммы серовара *typhimurium*, обладающие плазмидой 50 MD, дополнительно к маркерам множественной лекарственной устойчивости приобретали способность лизировать кроличьи эритроциты, гидролизовать бычий сывороточный альбумин, казеин, ассоциированную с синтезом сериновой протеазы и цитотоксичностью (клон pR50⁺). Исследование персистентного потенциала штамма *S.typhimurium* с плазмидой 50 MD

показало, что он, по сравнению с бесплазмидным клоном, характеризовался большей экспрессией таких свойств, как АКА, АЛФА, АIg(G)А, АIg(A)А.

Анализ влияния исследованных штаммов сальмонелл на иммунорегуляторные процессы показал, что наиболее существенные различия проявились в отношении продукции ИФН γ спленоцитами в условиях *in vitro*. Резкое усиление «спонтанной» (8-кратное) и стимулированной КонА (3-кратное) продукции спленоцитами ИФН γ происходило при инфицировании мышей клиническим штаммом *S. enteritidis* с высоким уровнем персистентных свойств. Напротив, при заражении плазмидо-содержащим штаммом (*S. typhimurium* pR50⁺) синтез ИФН γ без добавления КонА не только не усиливался, а, напротив, был ниже, чем в контроле; стимулированная КонА секреция ИФН γ не изменялась, т.е. была как у интактных животных. Тем не менее, несмотря на разный характер влияния сальмонелл на синтез важнейшего цитокина ИФН γ , участвующего в клеточно-опосредованных реакциях иммунитета, оба штамма сальмонелл персистировали в организме инфицированных мышей до 5 месяцев. Принимая во внимание важную роль сериновых протеаз в патогенезе заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями [2, 61], не исключается влияние продуктов плазмиды pR50 на секрецию клетками цитокинов. Известно, что протеазы грамотрицательных бактерий индуцируют высвобождение медиаторов воспаления [38]. Усиление продукции ИЛ-12 (синергиста ИФН γ) перитонеальными макрофагами отмечалось у мышей, инфицированных *S. enteritidis* и клоном *S. typhimurium* с плазмидой pR50. Что касается влияния исследованных штаммов на продукцию цитокина ИЛ-4 (альтернативного цитокинам ИФН γ и ИЛ-12), то отмечено некоторое подавление стимулированной КонА продукции ИЛ-4 спленоцитами на 7 и 14 сутки инфекции и восстановление до уровня интактных животных к 28 суткам инфекции (при заражении всеми исследованными штаммами сальмонелл). Уровень продукции ИЛ-4 без добавления КонА на протяжении 28 суток инфекции, по сравнению с контролем, существенно не изменялся в супер-

натанте спленоцитов мышей, инфицированных клиническим штаммом *S. enteritidis* и изогенными клонами *S. typhimurium*, отличающимися по плазмиде pR50.

Рассматривая роль изменений иммунорегуляторных процессов при инфицировании мышей сальмонеллами с высоким уровнем персистентных свойств, следует отметить, что полученные данные свидетельствуют о неоднозначной роли ИФН γ при сальмонеллезной инфекции. Как известно, продукция ИФН γ при иммунном ответе в значительной степени определяется доминированием определенной субпопуляции Th1- или Th2-лимфоцитов [51] и усиливается цитокинами (ИЛ-12), являющимися продуктами активированных макрофагов или Т-лимфоцитов [17]. Ген ИФН γ активируется к транскрипции в первую очередь по сигналу от рецептора для ИЛ12 [16]. В нашем исследовании эта закономерность проявилась при заражении мышей штаммом *S. enteritidis* с высокой экспрессией персистентных свойств, когда при многократном росте (8-кратный) уровня ИФН γ в супернатантах не стимулированных и стимулированных КонА спленоцитов отмечалось увеличение секреции ИЛ-12 перитонеальными макрофагами. Среди функций ИФН γ одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробицидности, цитотоксичности, продукции цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, простагландинов [63]. Особое значение данный механизм имеет при уничтожении внутриклеточно-паразитирующих бактерий [44], к которым относятся сальмонеллы. Поэтому выявленное усиление продукции кислородных радикалов перитонеальными макрофагами мышей, инфицированных штаммом *S. enteritidis*, может быть следствием значительной активации их синтеза под влиянием ИФН γ , продуцируемого спленоцитами мышей, инфицированных данным клиническим штаммом.

Можно полагать, что многократное увеличение продукции ИФН γ могло способствовать усилению иммуносупрессии как негативного результата влияния высоких концентраций ИФН γ на иммунный ответ [46],

что могло привести к ослаблению элиминации сальмонелл из организма инфицированных мышей и сохранению их в организме хозяина. Отменить данный механизм иммуносупрессии можно при введении животным антител к ИФН γ [58]. Вместе с тем, отсутствие эффективных механизмов элиминации сальмонелл мы наблюдали и при заражении *S. typhimurium* с плазмидой pR50, хотя в этом случае вместо усиления продукции ИФН γ выявлялась ее подавление.

Не исключено участие в персистенции исследуемых штаммов сальмонелл и такого цитокина, как ФНО α [25]. Инфицирование сальмонеллами вызывает индукцию ФНО α , активирующий сальмонеллы с последующим размножением их в органах [15, 31]. Тем самым, на данной модели сальмонеллезной инфекции показана неоднозначная роль ИФН γ , при сальмонеллезе: значительное усиление его синтеза лимфоцитами мышей, также как и снижение его секреции, не способствовало элиминации сальмонелл из организма хозяина. Это можно объяснить возможностью развития иммуносупрессии, вследствие значительного увеличения концентрации ИФН γ или недостаточной активации клеточно-опосредованных механиз-

мов защиты вследствие низкой продукции данного цитокина.

Таким образом, развитие инфекционного процесса вызванного сальмонеллами, приводит к выраженным изменениям продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Длительное персистирование в организме хозяина штаммов сальмонелл с высоким уровнем факторов инактивации эффекторов иммунитета сопровождается значительным изменением цитокинов, усиливающих клеточные механизмы антимикробной защиты, характеризующимся или значительным увеличением их концентрации, или угнетением их продукции, что может приводить к нарушению элиминации бактерий из макроорганизма. Исследование иммунорегуляторных процессов с анализом продукции цитокинов различного профиля в динамике сальмонеллезной инфекции позволяет расширить представление о механизмах выживания бактерий в организме хозяина, соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов и тяжести воспалительного процесса, что, в свою очередь, может способствовать разработке эффективных методов усиления антибактериальной защиты макроорганизма.

Список использованной литературы:

1. Активация размножения *Salmonella typhimurium* в органах зараженных животных при действии ФНО- α и острого γ -облучения / Ю.М. Романова, О.Н. Щегловитова, Р.Х. Бошнаков и соавт. //Иммунология. – 2002. - Vol. 7. – №2. - Р.129-134.
2. Бондаренко В.М. Сериновые протеазы грамотрицательных бактерий: структура, механизмы секреций, биологическая активность./ В.М. Бондаренко, А.Р. Мавзютов, О.В. Агапова // Журн. микробиол. – 2002. - №6. – С. 80 – 85.
3. Брудастов Ю.А. Выживание бактерий при взаимодействии с эффекторными механизмами защиты хозяина/ Ю.А. Брудастов// Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Оренбург, 2004. – 43 с.
4. Бухарин О.В. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан . – М.: Медицина, 2005. – 366 с.
5. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий/О.В. Бухарин. – М.: Медицина, 1999. – 365 с.
6. Влияние плазмиды pR50, контролирующей протеазную активность бактерий, на экспериментальную сальмонеллезную инфекцию/ И.Н. Чайникова, А.В. Вальшев, Н.М. Лившиц и соавт.// Журн. микробиол. – 2006. - №1. – С. 6-9.
7. Дьяченко А.Г. Особенности иммунного ответа при острых кишечных инфекциях, вызванных патогенными энтеробактериями / А.Г. Дьяченко, В.В. Липовская, П.А. Дьяченко // Журн. микробиол.–2001. - №5. – С. 108 – 113.
8. Ермолаева С.А., Романова Ю.М., Тартаковский И.С. Вклад системной регуляции экспрессии генов патогенности в вирулентность факультативных внутриклеточных паразитов/ С.А. Ермолаева// Вестник РАМН. – 2005. - №1. –С. 44-48.
9. Инфектологические аспекты модельной системы экспериментальной сальмонеллезной инфекции/ И.Н. Чайникова, А.И. Смолягин, Н.М. Лившиц и соавт.// Вестник ОГУ. – 2005. – №5. – С. 48 – 52.
10. Новый метод определения антилактоферриновой активности микроорганизмов/И.В. Вальшева, А.В. Вальшев, О.Л. Карташова и соавт.// Журн. микробиол. – 2003. - №4. – С. 64-67.
11. Рожнова С.Ш. Сальмонеллез: проблемы и решения/ С.Ш. Рожнова//Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1999. - № 2. – С. 39-41.
12. Романова Ю.М. Цитокины – возможные активаторы роста патогенных бактерий / Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // Вестн. РАМН – 2000. - № 1. – С. 13 – 17.
13. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. - №4. – С. 38-41.
14. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета/ А.С. Симбирцев// Иммунология.– 2005. - №6. – С. 368-377.
15. Томова А. С. Размножение *Salmonella typhimurium* и продукция ФНО- α в организме мышей после острого γ -облучения/ А. С. Томова, О. Н. Щегловитова, Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург// Иммунология. – 2004. - № 2. – С. 93 – 94.

16. Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. – 2-е изд., - М.: Медицина, 2002. – 536 с.
17. Ярилин А.А. Основы иммунологии/ А.А. Ярилин //Учебник для вузов. – М.: Медицина, 1999. – 608 с.
18. A distinct array of proinflammatory cytokines is expressed in human colon epithelial cells in response to bacterial invasion/ Jung H.C., Eckmann L., Yang S. et al. //J. Clin invest. – 1995. – Jan. – Vol. 95. – P. 55-65.
19. Besedovsky H., Del Rey. Immune-Neuro-Endocrine interactions: facts and hypotheses // Endocrin. Rev. - 1996. - Vol. 17. - P. 64 – 102
20. Beutler B. Innate immunity: an overview // Mol. Immunol. - 2004. - Vol. 40. - P. 845 – 859.
21. Bogdan C. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity/ C. Bogdan, M. Rollinghoff, A. Diefenbach//Current Opinion in Immunology. – 2000. – Vo.12. – P. 64-76.
22. Bost K.L., Clements J.D. In vivo induction of interleukin-12 mRNA expression after oral immunization with Salmonella Dublin or the B subunit of Escherichia coli heat-labile enterotoxin// Infect. Immun.1995. – 63: 1076-1083.
23. Bost K.L. Intracellular Salmonella dublin induces substantial secretion of the 40-kilodalton subunit of interleukin-12 (IL-12) but minimal secretion of IL-12 as a 70-kilodalton protein in murine macrophages / K.L. Bost, J.D. Clements // Infect. Immun. – 1997. – Vol. 65. - № 8. – P.3186-3192.
24. Chong C., Bost K.L., Clements J.D. Differential production of IL-12 mRNA by murine macrophages in response to viable or killed Salmonella spp.// Infect. Immun. – 1996. – 64 – P.1154-1160.
25. Conlan J.W. Critical roles of neutrophils in host defense against experimental systemic infections of mice by Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium, and Yersinia enterocolitica/ J.W. Conlan// Infect Immun. – 1997. – Vol. 65. - №2. – P.630-635.
26. Control by H-2 genes of the Th1 response induced against a foreign antigen expressed by attenuated Salmonella typhimurium/ R. Lo-Man, P. Martineau, E. Deriaud et al.// Infect Immun. – 1996. – Nov. – Vol.64. -№11. – P.4424-4432.
27. Cytokines IL – 1 beta, II – 6, and TNF – alpha enhance in vitro growth of bacteria/ G. Meduri, S. Kanangat, J. Stefan et al. / Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1999. - №3. – P. 961 – 967.
28. Di Giovine F.S. Immunoregulatory cytokines. / F.S. Di Giovine, J.B. Mee, G.W. Duff// CRC Press – London, 1996. – P. 38-65.
29. Differential regulation of the activation of human eosinophils, macrophages, and neutrophils: effect of the allergic mediator release inhibitor CI-949/ C.D. Wright, L.J. Devall, D.O. Aker et al.// Agents. Actions. – 1990. – Aug. – Vol.31. - №1-2. – P. 11-15.
30. Dunne A., O'Neill L.A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defense/ A. Dunne, L.A. O'Neill// Sci STKE. – 2003. – Vol. 25. - P.171
31. Effect of cytokines and endotoxin on the intracellular growth of bacteria/ S. Kanangat, G. Meduri, E.F. Tolley et al.// Infect. Immun. 1999. – Vol. 67. - №6. – P. 2834-2840.
32. Eisenberg S., Evans R., Arend W. et al. Primary structure and functional expression from complementary DNA of a human interleukin-1 receptor antagonist // Nature.- 1990. - Vol. 343. - P. 341 – 346.
33. Elhofy A. Limited interleukin-18 response in Salmonella-infected murine macrophages and in Salmonella-infected mice/ A. Elhofy, K. L. Bost // Infect Immun. – 1999. – Vol. 67. - №10. – P. 5021 – 5026.
34. Escherichia coli ykfE ORF gene encodes a potent inhibitor of C-type lysozyme/V. Monchois, C. Abergel, J. Sturgis et al. / J.Biol.Chem. – 2001. – May. – 25. – Vol.276. – №21. – P.18437-18441.
35. Expression of the murine interleukin-4 gene in an attenuated aroA strain of Salmonella typhimurium: persistence and immune response in BALB/c mice and susceptibility to macrophage killing/ K. Denich, P. Borlin, P.D. O'Hanley et al. // Infect.Immun. – 1993. Nov. – Vol.61. - №11. –P. 4818-4827.
36. Fuqua W.C. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators/ W.C. Fuqua, S.C. Winans, E.P. Greenberg // J. Bacteriol. - 1994. - Vol.176. - №2. - P. 269-275.
37. Genetic background of attenuated Salmonella typhimurium has profound influence on infection and cytokine patterns in human dendritic cells/ D. Dreher, M. Kok, L. Cochand et al.// J Leukos Biol. – 2001. – Vol. 69. - №4. – P. 583 - 589.
38. Gordon V.M. Proteolytic activation of bacterial toxins. Role of bacterial and host cell proteases/ V.M. Gordon, S.H. Leppla // Infec. Immunol. – 1994. – №62 – C. 333 – 338.
39. Horvat R.C. Pseudomonas aeruginosa alkaline protease degrades human gamma interferon and inhibits its bioactivity / R.C. Horvat, M.J. Parmely // Infect. Immun. – 1988. – Vol. 56 – P. 2995 – 2932.
40. IL-12 and IFN- γ in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men/ E. Jouanguy, R. Döffinger, S. Dupuis // Current Opinion in Immunology. – 1999. – N 11. – P. 346 – 351.
41. Interleukin-10/ K.W. Moore, A. O'Garra, R. de Waal Malefyt et al.// Annu. Rev. Immunol. – 1993. – Vol.11. – P.165-190.
42. Kaufmann S.H. Immunity to intracellular bacteria/ S.H. Kaufmann// Annu Rev Immunol. – 1993. - Vol 11. - P.129-63.
43. Kawahara Tsukasu, Kuwano Yuki, Shigetada T-K. Role of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 1 in oxidative burst response to Toll-like receptor 5 signaling in large intestinal epithelial cells// J. Immunol. – 2004. –Vol. 172. - №5. – P. 3051-3058.
44. Kincy-Cain T. Endogenous and exogenous interleukin-12 augment the protective immune response in mice orally challenged with Salmonella Dublin/ T. Kincy-Cain, J.D. Clements, K.L. Bost. // Infect. Immun. – 1996. – Vol.64. – P.1444-1447.
45. Klapproth J.M. Products of enteropathogenic Escherichia inhibit lymphocyte activation and lymphokine production / J.M. Klapproth, M.S. Donnberg, J. Abraham // Infect. Immun. – 1995. – Vol. 63 – P. 2248 – 2254.
46. Matsui K. Immunosuppression induced by Salmonella infection is correlated with augmentation of interleukin-2 receptor alpha chain expression in murine splenic lymphocytes/ K. Matsui, T. Arai//FEMS Immunol Med Microbiol. – 1995. – Vol.10. - №3-4. – P.227-234.
47. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. Nature. – 1997. – 388 – P.394-397.
48. Mekalanos J.J. Environmental signals controlling expression of virulence determinants in bacteria/J.J. Mekalanos// J.Bacteriol.– 1992.– Jan. – Vol.174. - №1. – P.1-7.

49. Moon Byoung-gon, Takaki Satoshi, Miyake Kensuke, Takatsu Kiyoshi. The role of IL-5 for mature B-1 cells in homeostatic proliferation, cell survival, and Ig production// *J. Immunol.* – 2004. – 172, №10. – С. 6020-6029.
50. Morelli L. Traslocazione batterica: I presupposti microbiologici/ L. Morelli // *Riv. ital. nutr. parenter. ed. enter.* – 2002. – Vol. 20. - №4. – P. 183 – 186.
51. Mosmann T.R., Coffman R.L. TH1 and TH2 cells: different patterns of cytokine secretion lead to different functional properties// *Ann. Rev. Immunol.* – 1989. – Vol. 7. – P. 145 – 173.
52. Nathan C.F. Identification of interferon-gamma as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity/ C.F. Nathan, H.W. Murray, M.E. Wiebe, B.Y. Rubin// *J Exp Med.* – 1983. – Sep. – Vol.158. -№3. – P.670-689.
53. Nauciel C. Role of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha in resistance to *Salmonella typhimurium* infection/ C. Nauciel, F. Espinasse-Maes// *Infect Immun.* – 1992. – Feb. – Vol.60. - №2 – P. 450-454.
54. Pie S. Gamma interferon and interleukin-10 gene expression in innately susceptible and resistant mice during the early phase of *Salmonella typhimurium* infection/ S. Pie, P. Matsiota-Bernard, P. Truffa-Bachi, Nauciel C.// *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – N 3. – P. 849 – 854.
55. Ramarathinam L. *Salmonella typhimurium* induces IFN-gamma production in murine splenocytes. Role of natural killer cells and macrophages/ L. Ramarathinam, D. W. Niesel, G. R. Klimpel// *Immunol.* – 1993. – Vol. 150. - №9. – P. 3973 – 3981.
56. Remer Katharina A., Brcic Marija, Jungi Thomas W. Toll-like receptor-4 is involved in eliciting an LPS-induced oxidative burst in neutrophils// *Immunol. Lett.* [КЭ]. – 2002. – 85, №1. – С. 75 – 80.
57. Role of epithelial interleukin-8 and neutrophil IL-8 receptor A in *Escherichia coli* – induced transepithelial neutrophil migration/ G. Gobaly, A.E. Proudfoot et al.// *Infect. Immune.* - 1997. – Vol. 65. – P. 3451-3456.
58. Schwacha M. G. Interleukin-12 is critical for induction of nitric oxide-mediated immunosuppression following vaccination of mice with attenuated *Salmonella typhimurium*/ M. G. Schwacha, T. K. Eisenstein// *Infect Immun.* – 1997. – Vol. 65. - №12. – P. 4897 – 4903.
59. Smeets R. et al. Effectiveness of the soluble form of the interleukin-1 receptor accessory protein as an inhibitor of interleukin-1 in collagen-induced arthritis // *Arthritis Rheum.* - 2003. - Vol. 48. - P. 2949-2958.
60. Smeltz R.B. Role of IFN- γ in Th1 differentiation: IFN- γ regulates IL-18R α expression by preventing the negative effects of IL-4 and by inducing/maintaining IL-12 receptor β 2 expression / R.B. Smeltz, J. Chen, R. Ehrhardt Shevach E.M. // *J. Immunol.* – 2002. - Vol.168. - № 12. - P.6165-6172.
61. Stathopoulos C. Secretion of virulence determinants by the general secretory pathway in gram-negative pathogens: an evolving story/C. Stathopoulos, D.R. Hendrixson, D.G. Thanassi// *Microbes.Infect.* – 2000. – Vol.2. – P.1016-1072.
62. Structural and functional analyses of bacterial lipopolysaccharides/ M.D. Caroff, J.M. Caribian, Cavaillon et al.// *Microb. Infect.*–2002.-№4.-P. 915-920.
63. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications/ S. Baron, S.K. Tying, W.R. Fleischmann et al. // *JAMA.*– 1991.–Vol.266.-№10.–P.1375-1383.
64. Tripp C.S. Interleukin 12 and tumor necrosis factor- α are costimulators of interferon- γ production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis and interleukin 10 is a physiologic antagonist/ C.S. Tripp, S.F. Wolf, E.R. Unanue // *Proc. Natl. Acad. Sci USA* – 1993. – Vol.90. – P.3725-3792.
65. Tumor necrosis factor alpha binding to bacteria: evidence for a high-affinity receptor and alteration of bacterial virulence properties/ G. Luo, D.W. Niesel, R.A. Shaban et al. // *Infect. Immun.* – 1993. – Vol. 61 – P. 830 – 835.