

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ САЛЬМОНЕЛЛ С ОРГАНИЗМОМ ХОЗЯИНА

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Заболевания, вызванные бактериями вида *Salmonella enterica*, остаются актуальной проблемой здравоохранения. Вид *Salmonella enterica* подразделяется на тифоидные серовары, которые вызывают системную инфекцию, и нетифоидные серовары, которые чаще всего протекают в форме гастроэнтерита с развитием воспалительной диареи. Оба типа сальмонелл являются факультативными внутриклеточными паразитами, способными инвазировать и размножаться как в профессиональных, так и в непрофессиональных фагоцитах, таких как М-клетка и энтероциты. Инвазия клеток и размножение в них связано с функционированием генов сальмонеллезных островов патогенности, которые определяют синтез третьего типа секреторных систем (ТЗСС). В отличие от сероваров сальмонелл тифоидной группы, нетифоидные серовары вызывают развитие воспалительной диареи, в развитии которой принимают участие как эффекторные молекулы ТЗСС, так и компоненты врожденного иммунитета. Рассматриваются новые подходы к лечению заболеваний, вызванных сальмонеллами через блокирование ТЗСС.

Журн. микробиол., 2017, № 4, С. 91—100

Ключевые слова: *Salmonella enterica*, острова патогенности, ТЗСС, воспалительная диарея

М.Н.Boichenko, V.V.Zverev, E.V.Volchkova

INTERACTION OF SALMONELLA WITH HOST ORGANISM

Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

Diseases caused by *Salmonella enterica* species bacteria remain a healthcare challenge. *Salmonella enterica* species is divided into typhoid serovars that cause systemic infection and non-typhoid serovars that most frequently have a course of gastroenteritis with a development of inflammatory diarrhea. Both types of salmonella are opportunistic intracellular parasites able to invade and reproduce in both professional and non-professional phagocytes, e.g. M-cells and enterocytes. Invasion of cells and reproduction in them relates to functioning of salmonella pathogenicity island genes that determined synthesis of the third type of secretory system (T3SS). Contrary to the salmonella typhoid group serovars, non-typhoid serovars cause a development of inflammatory diarrhea, and effector molecules of T3SS as well as innate immunity components take part in it.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2017, No. 4, P. 91—100

Key words: *Salmonella enterica*, pathogenicity islands, T3SS, inflammatory diarrhea

Род *Salmonella* состоит из двух видов: *Salmonella bongori* и *Salmonella enterica*, которые включают более 2600 сероваров. Возбудители заболеваний у человека и теплокровных животных входят в род *S. enterica*, сальмонеллы, входящие в род *S. bongori*, связаны с холоднокровными животными. Серовары рода *S. enterica*, вызывающие заболевание у человека, подразделяют на тифоидные сальмонеллы (ТС) и нетифоидные сальмонеллы (НТС) [5, 9] на основании различий в их специфичности к хозяину и характеру вызываемых в организме хозяина клинических симптомов [13].

Серовары Typhi, Paratyphi A, B, C и Sendai адаптированы к человеку, используют его как естественный резервуар. Они являются возбудителями

брюшного тифа и паратифов, которые протекают как системные инфекции. Нетифоидные серовары вида *S. enterica* поражают как человека, так и теплокровных животных и птиц [5, 9, 13].

Ежегодно в мире фиксируется 27 миллионов случаев заболеваний брюшным тифом [5, 9], из которых 217 000 заканчиваются смертельным исходом [13]. Распространение заболевания характерно для развивающихся стран с неразвитой системой водоснабжения и плохими санитарно-бытовыми условиями [5, 9]. В последние годы отмечается подъем заболеваемости паратифом А в странах Юго-Восточной Азии с формированием в этом регионе эндемического очага [9, 13]. Следует отметить, что среди конвалесцентов брюшного тифа 10% продолжают выделять возбудитель в течение 3 месяцев после клинического выздоровления [13]. Одна четверть лиц, инфицированных *Salmonella* серовара Typhi, становится бессимптомными носителями. Сайтом носительства в большинстве случаев становится желчный пузырь. Особую опасность при этом представляют желчные камни, на которых сальмонеллы формируют биопленку [21].

Заболевания, вызываемые НТС, распространены повсеместно. Ежегодно фиксируется 93,8 миллионов случаев, из них 15 500 со смертельным исходом, которые в основном характерны для развивающихся стран [13, 21]. Заболевания, вызываемые НТС, обычно протекают в форме гастроэнтерита. Системная инфекция встречается в 5% случаев [13]. Наиболее частыми возбудителями системной инфекции являются серовары *S. enterica* Typhimurium, Choleraesuis, Dublin. Группу риска составляют иммунодефицитные лица и дети младшего возраста [13].

Несмотря на то, что применение антибиотиков не рекомендуется для лечения заболеваний, вызываемых НТС, так как это приводит к пролонгированному их выделению из организма, наблюдается тенденция к возрастанию антибиотикорезистентности сальмонелл [9, 13], особенно к фторхинолонам, цефалоспорином 3 поколения, карбопинемам [26, 47], которые применяются для лечения заболеваний, вызванных сероварами ТС.

С учетом социально политической обстановки в мире, которая характеризуется миграционными потоками людей в Европу из стран, в которых распространены тифо-паратифозные инфекции, так и миграционными процессами из стран Центральной Азии в Россию, заболевания тифом и паратифами становятся актуальными как для европейских стран, так и для России. Учитывая рост распространения резистентности к антибиотикам среди сальмонелл, необходимо разрабатывать новые методы лечения, а для этого необходимо детальное понимание молекулярного патогенеза заболеваний, вызываемых как ТС, так и НТС.

Патогенез заболеваний, вызываемых сальмонеллами, зависит от координированного функционирования различных факторов патогенности, которые кодируются так называемыми сальмонеллезными островками патогенности (СОП) [14], экспрессия которых находится под контролем двухкомпонентных регуляторных систем [9].

У сероваров *S. enterica* описано 23 островка патогенности. Среди них имеются общие как для сероваров тифоидной группы сальмонелл, так и для сероваров нетифоидной группы сальмонелл [38], в частности 5 островков патогенности с 1 по 5. *Salmonella enterica* серовара Typhi обладает 4 специфическими СОП: 7, 15, 17, 18 [9], а *S. enterica* серовара Typhimurium обладает специфическим СОП-14 [38].

Способность воспринимать внешние стимулы и осуществлять регуляцию экспрессии генов зависит от двух компонентных регуляторных систем, которых у сальмонелл имеется несколько. Среди них следует отметить Pho/PhoQ систему, которая отвечает на Mg^{2+} голодание и низкие значения pH [30]; OmpR/EnvZ систему, отвечающую на изменение осмомолярности [14]; ttrRS систему, способствующую утилизации тетраэтиона [17], о которых будет сказано позже.

Рассматривая патогенез заболеваний, вызванных сальмонеллами, следует отметить, что бактерии вида *S. enterica* являются факультативными внутриклеточными паразитами, способными инвазировать широкий круг хозяев, вызывая острую или хроническую инфекцию в результате способности инвазировать как профессиональные фагоциты, так и непрофессиональные фагоциты, такие как энтероциты и М-клетки, и реплицироваться и персистировать в фагоцитирующих клетках, таких как макрофаги и дендритные клетки [31].

Как ТС, так и НТС после проникновения в организм человека рег ос первоначально инвазируют интестинальный эпителий [17]. Сальмонеллы проходят через интестинальный барьер несколькими путями: через эпителиальные клетки [24]; через М-клетки [24], которые помогают осуществлять транспорт сальмонелл транцитозом в субэпителиальное пространство к подлежащим лимфоидным образованиям, таким как Пейеровы бляшки и дендритные клетки lamina propria; через непосредственный захват дендритными клетками.

Проникновение сальмонелл в непрофессиональные фагоциты осуществляется при помощи третьего типа секреторной системы (ТЗСС). ТЗСС располагается в клеточной стенке бактерии и представляет шприцеобразную структуру, через которую происходит секреция эффекторных молекул, вырабатываемых бактерией, непосредственно в клетку хозяина. Вид *S. enterica* обладает двумя типами ТЗСС: ТЗСС-1 и ТЗСС-2, которые кодируются СОП-1 и СОП-2 соответственно [14].

СОП-1 играет ведущую роль в развитии заболеваний, вызванных как тифоидными, так и нетифоидными сероварами сальмонелл [16], так как несет гены для ТЗСС-1, эффекторные белки которой необходимы для осуществления инвазии непрофессиональных фагоцитов и активации воспалительной реакции [12]. Эффекторные белки ТЗСС-1: SipA, SipC, SopB, SopD, SopE, SopE-2 индуцируют реорганизацию цитоплазматической мембраны и подлежащего цитоскелета клетки, вызывая образование макропиносомы [11].

Профессиональные фагоциты, макрофаги и дендритные клетки способны узнавать микроб при помощи рецепторов, расположенных на их клеточной поверхности, и осуществлять ТЗСС-независимый захват сальмонелл. Макрофаги могут захватывать сальмонеллы и при помощи ТЗСС-1, но в результате такого поглощения микроба наступает быстрая апоптотическая смерть макрофага — пироптоз [11].

Сальмонеллы могут также пересекать эпителиальный барьер кишечной стенки пассивным транспортом через дендритные клетки, которые вытягивают псевдоподии между локальными эпителиальными клетками. Инфицированные *S. enterica* дендритные клетки мигрируют к мезентериальным лимфатическим узлам, способствуя при этом развитию системной инфекции [35]. Этот феномен был доказан на мутантах *S. enterica* серовара Typhimurium,

дефектным по СОП-1, которые оказались способными вызвать системную инфекцию [25].

После интернализации в различные клетки хозяина наступает внутриклеточная фаза патогенеза сальмонеллезной инфекции, в процессе которой сальмонеллы сохраняются внутри клетки в содержащей сальмонеллы вакуоли (ССВ) [Stevens M.P. et al., 2016]. Способность сальмонелл сохраняться и реплицироваться внутри макрофага, избегая слияния с НАДФ Н⁺-оксидазным комплексом, является существенным для развития системной инфекции. В формировании ССВ принимают участие эффекторный белок ТЗСС-1, SopB [22], вызывающий активацию актина, а также продукты генов СОП-2. В результате секреции эффекторных белков ТЗСС-2 из ССВ в цитоплазму клетки-хозяина сальмонеллы, используя эти белки, направляют биогенез ССВ таким образом, чтобы вакуоль отделилась от эндосомальной системы клетки, избегая тем самым слияния фагосомы с лизосомой [40]. Показано, что на начальных этапах нахождения сальмонелл в макрофаге ССВ богата ранними маркерами (EEJHRabs) и трансферриновым рецептором [39]. Впоследствии эти маркеры заменяются на поздние, включая Н⁺ АТФазу и лизосомальный мембранный липопротеин LAMI [15].

Главным итогом развития ССВ является образование индуцированных сальмонеллой филаментов (Sif), которые представляют из себя длинные мембранные структуры, которые необходимы для расположения ССВ в перинуклеарном районе. Эти филаменты содержат поздние маркеры: LAMI, катепсин, Н⁺ АТФазу [10]. Образование Sif по мнению Van Engelenburg S.B. и Palmer A.E. [44] играет ключевую роль в патогенезе сальмонеллезной инфекции, предположительно в результате увеличения размеров ССО, что способствует репликации сальмонелл в процессе системной инфекции.

В работе [8] показано, что при проникновении сальмонелл как в эпителиальные клетки, так и в макрофаги вокруг ССВ происходит собирание актиновых филаментов. В случае введения инфицированным *S. enterica* серовара Турhinurium мышам ингибиторов полимеризации актина происходило понижение репликации бактерий, что указывало на тот факт, что полимеризация актина важна для репликации сальмонелл внутри клетки.

Внутри макрофага ТЗСС-2 предупреждает трафик НАДФ Н⁺-оксидазы по направлению к ССВ, предупреждая развития респираторного взрыва [45].

Внутри дендритных клеток ССВ теряет поздний эндосомальный маркер LAMI [41]. По мнению Jantsch J. et al. [23] функционирование СОП-2 и Pho/PhoQ системы не имеет существенного значения для сохранения и репликации в них сальмонелл, так как для сохранения сальмонелл в дендритных клетках требуется О-антиген.

Другие исследования [33] говорят о том, что избегание слияния ССВ с фагосомой при нахождении сальмонелл в макрофагах не обязательно, так как сальмонеллы продолжают сохраняться в макрофаге и после слияния ССВ с лизосомой, потому что экспрессия СОП-2 позволяет микробу существовать в лизосомальном окружении, ингибируя продвижение активных форм кислорода и синтазы оксид азота [39].

Если на начальных этапах патогенеза тифоидные и нетифоидные серовары сальмонелл действуют идентично, то на последующих этапах сальмонеллы тифоидной группы по сравнению с сальмонеллами нетифоидной группы не

вызывают развития сильного воспаления на начальном этапе инфекционного процесса [20].

Как было отмечено выше, НТС вызывают развитие гастроэнтерита, сопровождающегося воспалительной диареей. В развитии воспалительной реакции, вызываемой сероварами нетифоидной группы сальмонелл, принимают участие ассоциированные с микробом факторы, стимулирующие врожденный иммунитет, и факторы патогенности, влияющие на метаболизм клетки-хозяина [21]. Первоначально предполагалось, что функционирование СОП-1 связано только с осуществлением процесса инвазии микроба в клетки-хозяина, недавно были описаны дополнительные функции этого островка патогенности [19, 37]. Экспрессия СОП-1 и, как следствие, секреция белка SipA вызывают индукцию врожденного иммунитета хозяина, в результате чего происходит развитие воспалительной реакции и приток нейтрофилов через интестинальный эпителиальный барьер. Экспрессия СОП-1, сопровождающаяся секрецией белков ТЗСС, приводит к синтезу NF- κ B транскрипционного фактора и, как следствие этого, проникновение сальмонелл в эпителиальную клетку сопровождается базолатеральным выделением из клетки интерлейкина-8. SopE, SopE2, SopB помимо совместного участия в процессе инвазии в клетку активируют Rho-ГТФазу, которая, в свою очередь, включает сигнальную трансдукцию, направленную на активацию NF- κ B зависимого воспалительного каскада [46].

SipA в соединении с ИЛ-8 и РЕЕС (pathogen elicited epithelial chemoattract) требуется для осуществления рекрута нейтрофилов, так как продукция РЕЕС может индуцироваться SipA. Секретируемый в результате экспрессии СОП-1 SipB связывает каспазо-1 (ИЛ-1 β конвертирующий) фермент в цитозоле клетки, вызывая созревание провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-18 в активные пептиды. SipB является также ответственным за пироптоз, быструю форму запрограммированной клеточной смерти, которая связана с антимикробным ответом в течение воспаления [19], который рассматривается как механизм защиты хозяина, предупреждая дальнейшее выделение медиаторов. В последние годы было также показано, что сальмонеллы секретируют SrfA эффекторный белок, который принимает участие в активации NF- κ B сигнального пути. В экспериментах *in vivo* было показано, что у мышей, инфицированных srfA-дефицитными штаммами мутанта *S. enterica* серовара Turphimurium была уменьшена воспалительная реакция [28].

Экспрессия СОП-2, которая регулируется регуляторной системой OmpR/EnvZ, не связана с развитием воспаления, а необходима для осуществления внутриклеточной персистенции сальмонелл, давая им возможность, как было отмечено ранее [7], избегать фагосомального окисления.

Говоря о механизме развития воспаления в результате стимулирования сальмонеллами врожденного иммунитета, следует отметить, что инвазированные сальмонеллы узнаются макрофагами и дендритными клетками через специальные рецепторы, называемые PRR (patterns recognition receptors), которые узнают молекулярные группировки (шаблоны) на поверхности бактериальной клетки, обозначаемые как PAMP (pathogen associated molecular pattern). К PRR относятся TLR (Toll-like receptor). Взаимодействие TLR с PAMP приводит к осуществлению притока нейтрофилов и продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-16, ИЛ-1 β , ФНО, гамма-ИНФ) [27]. Сальмонеллы

экспрессируют множество PAMP: ТЗСС, ЛПС, флагеллы, которые узнаются TLR.

В результате острого кишечного воспаления, индуцированного нетифоидными сероварами *S. enterica*, происходит генерация терминальных электронных акцепторов, нитрата и тетрагидрата, в воспаленной кишечной петле. Эти вещества могут использовать сальмонеллы нетифоидной группы, тем самым приобретая способность оказываться вне конкуренции кишечной микрофлоры, которая не способна утилизировать эти электронные акцепторы [42]. Это способствует распространению сальмонелл в кишечнике. Синтез тетрагидрата редуцтазы, которая генерирует образование тиосульфата, связан с функционированием СОП-2, регулируясь регуляторной системой *ttrRS* [18]. Сальмонеллы тифоидной группы по сравнению с сальмонеллами нетифоидной группы теряют эту способность [38].

Тифоидные серовары *S. enterica* по сравнению с нетифоидными сероварами не вызывают выраженного интестинального воспаления, сопровождающегося инфильтрацией нейтрофилов в просвет кишечника [32]. Тифоидные серовары *S. enterica* после прохождения эпителиального кишечного барьера достигают подлежащей лимфоидной ткани и размножаются внутри мононуклеарных фагоцитов. Инфекция быстро становится системной с распространением микроба от мезентериальных лимфатических узлов к лимфоидным образованиям печени, легких, костного мозга, селезенки. Из печени возбудитель попадает по желчным протокам в желчный пузырь, вызывая вторичное инфицирование тонкого кишечника через секрецию желчи [13].

По мнению House D. et al. [20] отсутствие интестинального воспаления и миграции нейтрофилов в просвет кишечника благоприятствуют инвазии серовара *S. typhi* в более глубокие ткани. Серовар *S. typhi* индуцирует ограниченный воспалительный ответ, потому что не способен стимулировать развитие воспаления через активацию TLR5. В системе *in vitro* было показано, что инфицированная сероваром *S. typhi* культура эпителиальных клеток T84 продуцировала низкий уровень хемоаттрактанта нейтрофилов ИЛ-8, по сравнению с эффектом, вызываемым сероваром *S. typhimurium* [13]. Из этого следует, что *S. typhi* продуцирует факторы патогенности, которые способны преодолеть действие факторов врожденного иммунитета в слизистой тонкого кишечника, не вызывая нейтрофильной инфильтрации и развития воспалительной реакции. Предполагается, что Vi-антиген делает *S. typhi* резистентной к фагоцитозу, в результате маскировки Vi-антигеном доступа к PRR, вызывая тем самым меньшую продукцию ИЛ-8 [48]. Vi-антиген кодируется у *S. typhi* СОП-7, специфичным для этого серовара. Но остается открытым вопрос механизма патогенеза заболеваний, вызываемых сероварами Paratyphi A, B, C и Sendai.

Здесь следует отметить, что после проникновения в клетку сальмонеллы начинают секретировать новый набор эффекторных молекул, действие которых направлено на восстановление гомеостаза инвазированной клетки, среди которых SptP, SspHI. SptP нивелирует активность SopE, SopE2, SopB. Совместно SptP, SspHI участвуют в уменьшении продукции ИЛ-8 [Sun A. et al., 2016]. Показано, что SspHI влияет на NF- κ B зависимую генную экспрессию. На основании этих данных делается предположение, что супрессия провоспалительного ответа имеет критическое значение для внутриклеточ-

ного существования микроба в процессе патогенеза сальмонеллезной инфекции.

В настоящее время лечение гастроэнтеритов, вызванных нетифоидными сероварами сальмонелл, легкого и среднетяжелого течения, предусматривает проведение патогенетической (регидратационной и дезинтоксикационной) терапии. Этиотропная терапия при сальмонеллезе назначается по показаниям. Абсолютными показаниями к назначению этиотропной терапии являются генерализованные и осложненные формы сальмонеллеза (инфекционно-токсический шок). При наличии выраженного колитического синдрома гастроинтестинальной формы сальмонеллеза, особенно его затяжном течении, а также у иммунокомпromетированных пациентов, лиц с тяжелой сопутствующей соматической патологией используют антибактериальные препараты. Препаратами выбора являются фторхинолоны. При генерализованных формах возможно применение цефалоспоринов 3 поколения (цефтриаксон по 12 граммов в сутки внутривенно, внутримышечно). Кроме этого, антимикробные препараты могут использоваться в целях санации хронических бактерионосителей, однако их эффективность низка. Учитывая, что в клинической картине сальмонеллеза синдромы интоксикации и диареи занимают ведущее место [3], в результате целого комплекса исследований было предложено использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), в частности индометацина, для купирования основных клинических симптомов заболевания. В основе противовоспалительного действия индометацина при сальмонеллезе лежат представления о механизме действия НПВС, который проявляется в угнетении фермента циклооксигеназы (ЦОГ), ответственной за синтез простагландинов, простациклинов и тромбоксанов, играющих основную роль в развитии воспалительного процесса. Ведущий механизм действия НПВС — это блокирование (ингибирование) фермента циклооксигеназы, отвечающего за выработку данных веществ в организме, что, в свою очередь, приводит к снижению температуры тела и уменьшению воспаления. К сожалению, НПВП не действуют непосредственно на возбудитель, но в комплексе с антимикробными препаратами могут не только сокращать течение заболевания, но и предупреждать осложнения.

По мнению Li J. et al. [29] факторы патогенности являются подходящими мишенями для разработки новых антибактериальных агентов. Предполагается, что к ингибиторам синтеза факторов патогенности будет менее развиваться бактериальная резистентность, тем самым давая им преимущество перед традиционными антимикробными препаратами.

Действие различных лекарственных препаратов на течение инфекционных процессов в последнее время стало интенсивно изучаться. В частности, было показано, что катехоламины, норэпинефрин и эпинефрин стимулировали рост серовара *S.typhimurium*, увеличивали подвижность этого микроба, а также стимулировали экспрессию гена шига-подобного токсина у энтерогеморрагической *E.coli* O157:H7. Была также показана роль катехоламинов в развитии сальмонеллезной инфекции [Stevens M.P., 2016]. Следует отметить, что ранее нами в экспериментах *in vivo* было показано, что введение мышам адреналина, который повышал уровень ц-АМФ в перитонеальных и селезеночных макрофагах, приводило к потенцированию инфекции, вызванной *Salmonella* серовара Dublin. Введение же препарата обзидана, который понижал уровень ц-АМФ в перитонеальных и селезеночных макрофагах, тормозило размноже-

ние *Salmonella* серовара Dublin в селезенке мышей [1]. Также было показано, что НВс-антиген вируса гепатита В ингибировал как размножение *Salmonella* серовара Enteritidis в культуре перитонеальных макрофагов мышей, так и ограничивал персистенцию микроба в организме мышей независимо от вирулентности штамма. Однако точная мишень действия НВс-антигена определена не была. Предполагалось, что НВс-антиген возможно ингибировал экспрессию СПО-2 [2].

Из приведенных в обзоре данных видно, что главным фактором патогенности, который обеспечивает начальные этапы патогенеза сальмонеллезной инфекции, вызванной как тифоидными, так и нетифоидными сероварами сальмонелл, является ТЗСС-1, эффекторные белки которой необходимы для осуществления инвазии слизистой стенки кишечника и активации воспалительной реакции. Поэтому перспективным является подбор препаратов, которые действуют на ТЗСС, кодируемую СПО-1. Ряд работ, проведенных в этом направлении, показал, что цитоспорон В и его аналоги блокировали секрецию связанных с СОП-1 белков, ингибируя при этом инвазию клеток Hela [25]. В работе [43] было показано, что препараты традиционной китайской медицины ослабляли ключевой фактор патогенности у серовара *S.typhimurium*, не влияя на бактериальный рост. Байкалеин — специфический флавоноид из *Scutellaria baicalensis* действовал на ТЗСС, кодируемую СОП-1, ингибируя при этом бактериальную инвазию эпителиальной клетки. Структурно связанные флавоноиды, такие как quercetin, также инактивировали СПО-1 связанную ТЗСС.

Детальное исследование патогенеза инфекций, вызванных сероварами *S. enterica* [34], привлекает внимание не только для разработки новых антимикробных препаратов, но и для использования сальмонелл в новых инновационных подходах лечения опухолей. В работе [6] суммированы результаты исследований, которые показали возможность аккумуляции сальмонелл в опухолях, что сопровождалось замедлением роста опухоли. Атенуированные штаммы сальмонелл уменьшали развитие опухолей или непосредственно, или через экспрессию терапевтических препаратов [4]. Сальмонеллы могут расти как в аэробных, так и в анаэробных условиях, т.е. способны колонизировать как метастазы, так и крупные опухоли. Сальмонеллы, как было показано выше, индуцируют через активацию врожденного иммунитета продукцию цитокинов, таких как гамма-интерферон, интерферон-индуцибельных хемокинов, способствующих рекруту естественных киллеров и Т-лимфоцитов к опухоли. Все это делает их перспективными агентами при разработках инновационной противоопухолевой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойченко М.Н., Левашев В.С. Исследование роли ц-АМФ в развитии сальмонеллезной инфекции в эксперименте. БЭБиМ, 1987, 2: 190-192.
2. Бойченко М.Н., Донин М.В., Зверев В.В. Влияние экспрессии НВс-антигена на размножение рекомбинантных штаммов сальмонелл в системах *in vivo* и *in vitro*. Вестник РАМН. 2010, 11: 53-55.
3. Пак С.Г., Белая О.Ф., Малов В.А., Волчкова Е.В. и др. Опыт и перспективы изучения синдрома интоксикации в инфекционной патологии. Журнал инфектологии. 2009, 1 (1): 9-17.
4. Agrach N., Zhao M., Porwollik S. et al. Salmonella promotes preferentially activated inside tumors. Cancer Res. 2008, 68: 4827-4832.
5. Buckle G.C., Walker C.L., Black R.E. Typhoid fever and paratyphoid fever: systemic review to

- estimate global morbidity and mortality for 2010. *J. Glob. Health.* 2012;2:010401 10.7189/jogh.02.010401.
6. Chang W-W., Lee Ch-H. Salmonella as innovate therapeutic antitumor agent. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15: 13546-13554.
 7. Coburn B., Li Y., Owen D. et al. Salmonella enterica serovar Typhimurium pathogenicity island 2 is necessary for complete virulence in a mouse model of infections enterocolitis. *Infect. Immun.* 2005, 73 (6): 3219-3227.
 8. Deiwick J., Thomas N., Sezgin E. et al. Enviromental regulation of Salmonella pathogenicity island 2 gene expression. *Mol. Microbiol.* 1999, 31: 1759-1773.
 9. De Jong H.K., Parry C.M., van der Poll T., Wiersinga W.J. Host-hathogen interaction in invasive salmonellosis. *PLoS Pathog.* 2012, 8: 1002933.10.1371/journal.ppat.1002933
 10. Ellermeier C.D., Ellermeier J.R., Slauch J.M. HilD, HilC and RtsA constitute a feed forward loop that controls expression of the SPII type three secretion system regulator hilA in Salmonella enteric serovar Typhimurium. *Mol. Microbiol.* 2005, 57 (3): 691-705.
 11. Fink S.L., Cooksun B.T. Pyroptosis and host cell death responses during Salmonella infection. *Cell. Microbiol.* 2007, 9: 2562-2570.
 12. Galan J.E. Salmonella interaction with host cells: type III secretion at work. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2001, 17: 53-86.
 13. Gal-MorCh., Boyle E.C., Grassal A. Same species different disease: how and why typhoidal and non-typhoidal Salmonella enterica serovars differ. *Front. Microbiology.* 2014, 5: 391-398.
 14. Garsai P., Gnanadhas D.P., Chakravorty D. Salmonella enterica serovar Typhimurium and Typhi as model organisms. *Virulence.* 2012, 3 (40): 377-388.
 15. Gorvel J.P., Meresse S. Maturation steps of the Salmonella-containing vacuole. *Microbes Infect.* 2001, 3 (14-15): 1299-1303.
 16. Hansen-Wester I., Hensel M. Salmonella pathogenicity island encoding type III secretory system. *Microbes Infect.* 2001, 3: 549-559.
 17. Haraga A., Ohlson M.B., Miller S.I. Salmonella interplay with host cells. *Nat. Rev. Microbiol.* 2008, 6: 53-66.
 18. Hensel M., Hinsley A.P., Nikolaus T. et al. The genetic basis of tetrathionate respiration in Salmonella typhimurium. *Mol. Microbiol.* 1999, 32: 275-287.
 19. Hernandez L.D., Pyrarert M., Flavell R.A., Galan J.A. Salmonella protein causes macrophage cell death by inducing auto phagy. *J. Cell. Biol.* 2003, 163 (5): 1123-1131.
 20. House D., Wain J., HoV.A. et al. Serology of typhoid fever in an area of endemicity and its relevance to diagnosis. *J. Clin. Microbiol.* 2001, 39: 1002-1007.
 21. Hurley D., Mc Cusher M., Funning S. et al. Salmonella-host interaction —modulation of the host innate immune system. *Front. Immunol.* 2014, 5: 481-488.
 22. Ibarra J.A., Steele-Mortimer O. Salmonella-the ultimate insider. *Salmonella virulence factors that modulate intracellular survival. Cell. Microbiol.* 2009, 11:1579-1586.
 23. Jantsch J., Cheminay C., Charkravorty D. et al. Intracellular activities of Salmonella enterica in murine dendritic cells. *Cell. Microbiol.* 2003, 5: 933-945.
 24. Kaiser P., Diard M., Stecher B., Hardn W.D. The streptomycin-mouse model for Salmonella diarrhea: function analysis of microbiota, pathogens virulence factors, and the host's mucosal immune response. *Immunol. Rev.* 2012, 245: 56-83.
 25. Kato A., Groisman E.A. et al. Medical Institute the PhoQ/PhoP regulatory network of Salmonella enterica. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008, 631: 7-21.
 26. Krueger A.L., Green S.A., Barzilay E.J. et al. Clinical outcomes of nalidixic acid, ceftriaxone, and multidrug-resistant nontyphoidal Salmonella infection compared with pansusceptible infections in Food Net sites, 2006-2008. *Foodborne Pathog. Dis.* 2014, 11: 335-341.
 27. Kupz A., Guarda G., Gerbhardt T. NLRC4 inflammasome in dendritic cells regulate noncognate effector function by memory CD8b T cells. *Nat. Immunol.* 2012,162: 162-169.
 28. Lei L., WangW., Xia C. et al. Salmonella virulence factors SsrAB regulated factor modulates inflammatory responses by enhancing the activation of NF- κ B signaling pathway. *J. Immunol.* 2016, 15; 196 (2): 792-802.
 29. Li J., Lv C., Sun W. et al. Cytosporone B, an inhibitor of type III secretion system Of Salmonella enterica serovar Typhimurium. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2013, 55: 2191-2198.
 30. Lucas R.L., Lostroh C.P., DiRusso C.C. et al. Multiple factors independently regulate hilA and invasion gene expression in Salmonella enterica serovar Typhimurium. *J. Bacteriol.* 2000, 182: 1872-1882.

31. Malik-Kale P., Jolly C.E., Lathrop S. et al. Salmonella at home in the host cell. *Front. Microbiol.* 2011, 2: 125.
32. Nguyen Q.C., Everest P., Tran T.K. A clinical microbiological, and pathological study of intestinal perforation associated with typhoid fever. *Clin. Infect. Dis.* 2004, 39: 61-67.
33. Oh Y.K., Alpuche-Aranda C., Bertiaume E. et al. Rapid and complete fusion of macrophage lysosomes with phagosomes containing Salmonella typhimurium. *Infect. Immun.* 1996, 64: 3877-3883.
34. Pham O.H., Mc Sorley S.J. Protective host immune response to Salmonella infection. *Future Microbiol.* 2015, 10: 101-110.
35. Resgino M., Urbano M., Valzasina B. et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Natn. Immunol.* 2001, 2 (4): 361-371.
36. Ryan R.M., Green J., Lewis C.E. Use of bacteria in anti-cancer therapies. *Bioessays.* 2006, 28: 84-94.
37. Rychlik I., Kakasova D., Sebkova A. Virulence potential of five major pathogenicity islands (SP-1) to SPI-5 of Salmonella enterica serovar Enteritidis for chickens. *BMC Microbiol.* 2009, 9: 268-270.
38. Sabbagh S.C., Forest C.G., Lepage C. et al. So similar yet different: unconvincing distinctive features in the genomes of Salmonella enterica serovar Typhimurium and Typhi. *FEMS Microbiol. Lett.* 2010, 305: 1-13.
39. Smith A.C., Curulis J.T., Casanova J.A. et al. Interaction of Salmonella-containing vacuoles with the endocytic recycling system. *J. Biol. Chem.* 2005, 280: 24634-24641.
40. Steele-Mortimer O. Salmonella-containing vacuole: moving with times. *Curr. Opin. Microbiol.* 2008, 11: 38-45.
41. Swart A.L., Hensel M. Interaction of Salmonella enterica with dendritic cells. *Virulence.* 2012 15; 3 (70): 660-667.
42. Thiennimir P., Winter S. et al. Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with microbiota. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2011, 108: 17480-17485.
43. Tsou L.K., Lara-Tejero M., Figura R.J. et al. Antibacterial flavonoids from medicinal plants covalently type III protein secretion substrates. *Am. Chem. Soc.* 2016, 138: 2209-2218.
44. Van Engelenburg S.B., Palmer A.E. Quantification of real-time Salmonella effector type III secretion kinetics reveals differential secretion rates for SopE2 and SptP. *Chem. Biol.* 2008, 15 (6): 619-628.
45. Vazquez-Torres A., Xu Y., Jones-Carson J. et al. Salmonella pathogenicity island 2-dependent evasion of the phagocyte NADPH oxidase. *Science.* 2000, 287: 1655-1658.
46. Wall D.M., Nadeau W.J., Pazos M.A. et al. Identification of the Salmonella enterica serotype Typhimurium SipA domain responsible for inducing neutrophil recruitment across the intestinal epithelium. *Cell. Microbiol.* 2007, 9 (9): 2299-2313.
47. WHO. Antimicrobial resistance: Global report on Surveillance. Geneva: World Health Organization, 2014.
48. Wilson R.P., Raffatellu M., Chessa D. et al. The Vi capsule prevents Toll-receptor 4 recognition of Salmonella. *Cell. Microbiol.* 2008, 10: 876-890.

Поступила 10.02.17

Контактная информация: Бойченко М.Н.,
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2, р.т. (499)248-05-53
