

ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Г.Ф. Железникова, О.А. Волохова, О.В. Тихомирова, М.К. Бехтерева
ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург

Cytokines in pathogenesis of salmonella infection

G.F. Zheleznikova, O.A. Volochova, O.V. Tichomirova, M.K. Bechtereva
Research Institute of Children's Infections of Federal Medico-Biology Agency, St. Petersburg

Резюме. В обзоре представлены современные сведения о механизмах иммунной защиты при сальмонеллезной инфекции, способности сальмонелл противостоять этим механизмам. Основной акцент сделан на реакции системы цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета, описанной в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ключевые слова: инфекция, сальмонеллез, иммунитет, цитокины.

Abstract. The review examines the contemporary knowledge about immune protection mechanisms with *Salmonella* infection, and *Salmonella* ability to struggle against these mechanisms. Principal emphasis was made on cytokine system reactions of innate and adaptive immunity, described in experimental and clinical researches.

Key words: infection, salmonellosis, immunity, cytokines.

Введение

Salmonella enterica (SE), принадлежащая к роду *Salmonella* (семейство Enterobacteriaceae), представлена в настоящее время более чем 2300 серотипами, однако практическое значение имеют 10–15 из них, которые обуславливают заболевания человека на всех континентах мира [1]. Это грамотрицательные бактерии с факультативно внутриклеточным паразитированием, вызывающие у человека и животных разнообразные гастроинтестинальные и системные заболевания. Доминирующими синдромами, связанными с инфекцией SE, являются энтероколит и тифозная лихорадка [2]. Некоторые серотипы SE способны инфицировать широкий спектр организмов, в то время как другие строго ограничены одним видом хозяина. Примером последнего может служить SE серотипа Typhi (*S. typhi*), вызывающая брюшной тиф у человека, но слабо патогенная для животных. Сальмонеллезы человека чаще всего вызываются двумя серотипами — *S. typhimurium* и *S. enteritidis*, и у большинства взрослых протекают в виде гастроэнтерита с быстрым выздоровлением. Однако в общей популяции имеются группы лиц, более чувствительных к заражению сальмонеллами и развивающих тяжелую системную инфекцию. Это, прежде всего, дети и лица пожилого возраста, а также пациенты с врожденными или приобретенными дефектами механизмов иммунной защиты [3]. Например, индивидуумы, несущие HLA-антиген B27, подвержены развитию осложнений сальмонеллезной инфекции в виде реактивных артритов и спондилоартропатий [4]. В опытах *in vitro* на культуре

клеток кишечного эпителия человека показано, что экспрессия этими клетками HLA-B27 облегчала инвазию SE по сравнению с HLA-B27-негативным контролем. Авторы предполагают, что усиление инвазии SE увеличивает бактериальную нагрузку в тканях кишечника HLA-B27-позитивных лиц, повышая риск развития реактивного артрита [5]. Описаны отдельные случаи угрожающих жизни осложнений с вовлечением в процесс ЦНС и развитием энцефалопатии сальмонеллезной этиологии [6]. Инфицирование человека этими двумя серотипами SE эпидемиологически связано с сальмонеллезом у мелких грызунов и домашних птиц.

Возбудителем естественной инфекции у мышей является чаще всего *S. typhimurium*, и проявляется она тяжелой системной болезнью, сходной с инфекцией, вызываемой *S. typhi* у человека. Проявления болезни зависят от генотипа мышей. Так, у мышей чувствительных линий инфекция протекает с массивным размножением бактерий в печени и селезенке, ведущим к образованию очагов некроза в этих органах, и завершается гибелью животных. Экстремально чувствительна к *S. typhimurium* линия MOLF/Ei, происходящая от диких мышей *Mus musculus molossinus* [7]. Лабораторных мышей чаще всего используют как модель для изучения патогенеза сальмонеллезной инфекции у человека. С целью приближения к сальмонеллезу человека в экспериментах используют линии мышей, резистентные к SE, или штаммы *S. typhimurium* с ослабленной вирулентностью [8, 9]. Кроме того, *S. typhimurium* патогенна для свиней и телят, которые также часто являются объектом

исследований [10, 11, 12, 13, 14, 15]. Считают, что инфекция, развивающаяся при заражении *S. typhimurium* крупного рогатого скота, наиболее точно соответствует энтероколиту, вызываемому *S. typhimurium* у человека [12].

Особенно опасны для человека сальмонеллезы у домашних птиц, которые подвержены заражению *S. typhimurium* и *S. enteritidis*. Течение сальмонеллезной инфекции у домашних кур варьирует от системного заболевания у однодневных цыплят, энтерита у подросших цыплят до бессимптомной инфекции у взрослых птиц [16]. Последнее представляет особую проблему, так как употребление мяса и яиц инфицированных кур чаще всего служит причиной заражения SE человека. Насущной задачей птицеводства является создание эффективной вакцины для иммунизации домашней птицы. С этой целью в экспериментах на цыплятах разного возраста широко изучается патогенез сальмонеллезной инфекции и механизмы иммунной защиты против *S. typhimurium* и *S. enteritidis*.

Факторы патогенности сальмонелл

Колонизация SE тканей хозяина зависит от функций большого числа факторов вирулентности SE, гены которых расположены в кластерах патогенности сальмонелл (*Salmonella Pathogenicity Islands*, SPI). SPI 1 и SPI 2 кодируют систему секреции 3-го типа, которая определяет многие стороны вирулентности SE: инвазию, энтеропатогенез, внутриклеточное выживание и размножение [17]. Система секреции 3-го типа опосредует перенос эффекторных белков из бактериальной клетки в цитоплазму клетки хозяина. Проникнув внутрь клетки-мишени, эти эффекторы способны изменить целый ряд функций клетки в сторону поддержки выживания и колонизации бактерий. Например, один таких эффекторов — протеин SspH1, продукт системы секреции 3-го типа *S. typhimurium*, локализуется в ядре клетки хозяина и снижает продукцию провоспалительных цитокинов, подавляя экспрессию их генов, зависящую от ядерного фактора (NF-κB). Установлено, что это происходит в результате взаимодействия богатого лейцином домена SspH1 с серино-треониновой протеинкиназой клетки хозяина [18]. В эксперименте на свиньях показано, что мутантные штаммы *S. typhimurium*, лишённые генов *invC* или *sseD* (SPI 1 и SPI 2 соответственно), обладают значительно меньшей вирулентностью по сравнению с диким штаммом *S. typhimurium* и не способны вызывать у свиней типичные симптомы сальмонеллеза, такие как анорексия, измененное поведение, рвота, лихорадка и диарея. Делеция генов вирулентности приводила к редукции степени колонизации *S. typhimurium* и значительному снижению экспрессии mRNA для цитокинов Th1- и Th2-типов

иммунного ответа [10]. Выделение SE из организма хозяина во внешнюю среду также контролируется факторами вирулентности SPI 1 и SPI 2, как это установлено на модели персистирующей инфекции *S. typhimurium* у мышей линии 129X1/SvJ [19]. Наличие этих факторов определяло обильное заселение бактериями толстого кишечника мышей с развитием колита и фенотипа «сверхвыделителей» (*supershedder*) SE в фекалиях. Знаменательно, что «сверхвыделение», способствующее быстрому переносу и распространению сальмонелл, тормозится нормальной микрофлорой кишечника хозяина. Авторы цитируемой работы продемонстрировали, что лечение хронически инфицированных мышей антибиотиками, нарушающее микробиоценоз кишечника, быстро индуцировало фенотип «сверхвыделителей», а также предрасполагало неинфицированных мышей к развитию этого фенотипа при последующем заражении.

Ответ системы врожденного иммунитета

Защитные реакции при первичном заражении SE опосредуют клетки врожденного иммунитета, осуществляющие локальный воспалительный ответ, направленный на ограничение и ликвидацию патогена. Это клетки кишечного эпителия, нейтрофилы, макрофаги (МФ), дендритные клетки (ДК), естественные (натуральные) киллеры (ЕК), Т-клетки с маркерами ЕК (ЕКТ), γδ-Т-клетки [12, 20]. В патофизиологии сальмонеллезов основным компонентом считают индукцию мощной провоспалительной реакции со стороны врожденного иммунитета хозяина [2]. Являясь факторами защиты, цитокины как медиаторы воспаления в комбинации с бактериальными факторами участвуют в развитии кишечных и системных проявлений инфекции [3].

На самом раннем этапе инфицирования ведущую роль в защите хозяина играют фагоцитирующие клетки — МФ, нейтрофилы и ДК. Эти клетки выполняют две важнейшие функции врожденного иммунитета — контроль размножения возбудителя и продукцию цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют разные типы клеток в очаг воспаления и активируют их эффекторные функции. Высвобождение цитокинов из разных клеток происходит под влиянием эндотоксинов, флагеллинов и поринов SE с участием лектин-связывающих белков, TLR и факторов транскрипции. Сдерживание размножения SE в клетках ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) хозяина в самую раннюю фазу инфекции осуществляют резидентные фагоциты через зависимые от NADPH-оксидазы антимикробные механизмы, которые контролирует ген врожденной резистентности *Nrampl1*. Подавление роста бактерий в клетках РЭС ведет к началу развития адаптивного иммунного ответа

хозяина, который основан на согласованном действии цитокинов — фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкинов-12, 18, 15 (TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-18, IL-15), рекрутировании фагоцитов в ткани и их активации *in situ*. На этой фазе инфекции фагоциты контролируют размножение бактерий, генерируя через индуцибельную синтазу окиси азота (iNOS) реактивные азотные радикалы [21].

Все три типа фагоцитов инфицируются SE и служат нишей выживания возбудителя и источником его дальнейшего распространения в организме хозяина [22]. Одним из способов взаимодействия SE с МФ и ДК является формирование мембранных везикул (MV) из внешней мембраны бактерий. Показано, что изолированные MV, как и бактериальные клетки, стимулируют *in vitro* МФ и ДК, индуцируя в них усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC-II), костимулирующей молекулы CD86 и провоспалительных медиаторов — окиси азота (NO), а также цитокинов TNF- α и IL-12. Включая в себя липополисахарид (LPS), MV передают сигнал к активации не только через Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), известный сенсор LPS на МФ и ДК, но и TLR4-независимым путем [23]. В инфицированных макрофагах SE реплицируются в цитозоле и могут активировать сигнальные пути, ведущие к зависящей от каспазы-1 секреции IL-1 β , мощного фактора иммунной защиты хозяина. Оказалось, что штаммы SE, лишенные флагеллина или экспрессирующие мутантный флагеллин, неспособны к активации каспазы-1 и секреции IL-1 β макрофагами, хотя продукция IL-6 или хемокина MCP-1, связанная с ядерным фактором транскрипции NF- κ B, не снижалась. Цитозольный флагеллин индуцирует активацию каспазы-1 через цитозольный рецептор Irf4, а не через TLR5, распознающий экстраклеточный флагеллин [24].

Сравнивая роль МФ и ДК на начальном этапе SE-инфекции, отмечают, что у мышей, инфицированных перорально *S. typhimurium*, бактерии в первую очередь поглощаются ДК, локализованными в субэпителиальном слое пейеровых бляшек. Более того, ДК способны проникать через кишечный эпителий для сбора бактерий. Инфицированные ДК служат средством диссеминации SE и индукции системного иммунного ответа хозяина [25]. Полагают, что ДК, присутствующие в местах внедрения возбудителя и отвечающие продукцией цитокинов при контакте с SE, с учетом их способности мигрировать во вторичные лимфоидные органы и эффективно представлять антиген «наивным» Т-лимфоцитам, играют главенствующую роль в формировании протективного иммунитета против сальмонелл [26, 27]. Заражение *in vitro* МФ и ДК телят низкой дозой *S. typhimurium*, не

вызывающей цитотоксического эффекта, показало, что инфицированные ДК гораздо сильнее, чем МФ, экспрессируют молекулы активации на своей поверхности (MHCII, CD40, CD80 и CD86). Транскрипция mRNA гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и p40 субъединицы IL-12 (IL-12p40) повышалась только в ДК, а для IL-10 — только в МФ, хотя считывание mRNA для TNF- α , IL-1 β , IL-6 и iNOS усиливалось в обоих типах антигенпредставляющих клеток (АПК) [13]. У мышей, инфицированных *S. typhimurium*, МФ и ДК имели сходный фенотип с повышенной экспрессией молекул коактивации CD40 и CD86, продуцировали повышенные количества провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-12p40) и NO. Однако в опытах с адаптивным переносом инфицированные ДК мигрировали в лимфоузлы мышей-реципиентов и вызывали Т-клеточный ответ против SE, тогда как МФ не проявляли такой способности. Это связано с экспрессией SE-инфицированными ДК рецептора для хемокинов CCR7, который необходим для их миграции в лимфоузлы и индукции адаптивного иммунного ответа [28].

Инфицированные *S. typhimurium* МФ и ДК человека продуцировали целый ряд общих цитокинов — TNF- α , IL-12, IL-18, IFN- γ , а также хемокины CCL5, CXCL10 [29]. Главной функцией хемокинов (хемотаксических цитокинов) является управление перемещением разных иммунных клеток в ходе реакций локальной и системной защиты. На сегодняшний день известно около 50 хемокинов, различающихся по строению, клеточным источникам и клеткам-мишеням воздействия [30]. Секреция отдельных хемокинов инфицированными *S. typhimurium* МФ и ДК оказалась селективной. Так, источником CCL20 были преимущественно МФ, тогда как CCL19 — ДК [29]. Таким образом, МФ и ДК — активные участники раннего ответа иммунной системы хозяина на внедрение сальмонелл, хотя их роль в иммунопатогенезе инфекции может быть различной. На поздней стадии инфекции клиренс бактерий из клеток РЭС требует CD28-зависимой активации CD4⁺TCR $\alpha\beta$ Т-клеток и контролируется генами MHCII. Устойчивость к повторному заражению SE зависит от наличия иммунологической памяти Th1-типа и анти-SE антител [21].

Адаптивный иммунный ответ

В многочисленных экспериментах на мышах показано, что центральную роль в контроле сальмонеллезной инфекции играет мощный адаптивный специфический ответ Th1-типа. Так, пероральная инфекция мышей резистентной линии вирулентным штаммом *S. typhimurium* вызывала активацию большинства CD4⁺ и CD8⁺ спленоци-

тов с усилением экспрессии молекул активации CD44 и CD62L. Через 3–4 недели после заражения более чем 20% CD4⁺ Т-клеток и более чем 30% CD8⁺ Т-клеток продуцировали интерферон- γ (IFN- γ) в ответ на кратковременную поликлональную стимуляцию *in vitro*. Однако пролиферация *in vivo* обеих субпопуляций Т-клеток была слабо выражена [8]. Центральное значение в индукции клеточного ответа Th1-типа имеет взаимодействие через молекулы CD40-CD154 (CD40L) клеток систем врожденного и адаптивного иммунитета. Мыши, лишенные гена CD154, гиперчувствительны к аттенуированному штамму *S. typhimurium*, проявляя в острую фазу инфекции эффект продукции IFN- γ и NO [9].

Роль антител в иммунной защите хозяина при первичной SE-инфекции точно не определена. Их участие в элиминации патогена, уже проникшего внутрь клеток хозяина, сомнительно. Однако Т-зависимый антителы ответ против SE имеет особенности кинетики и регуляции. Показано, что аттенуированный штамм SE вызывает в организме мышей линии C57BL/6 ранний массивный экстрафолликулярный рост плазмобластов, тогда как обычный механизм формирования зародышевых центров замедлен до 1 месяца после заражения. Переключение экстрафолликулярного синтеза антител на IgG2a начинается уже с 3-го дня, и антитела этого изотипа циркулируют в течение 5 недель. Главной мишенью ранних IgG2a-антител являются белки наружной мембраны SE, но не флагеллин или LPS. Их роль, по-видимому, заключается в снижении бактериемии и предотвращении гематогенного распространения инфекции [31]. Введение IL-6 одновременно с SE при пероральном заражении мышей значительно стимулирует системный (но нелокальный) синтез IgA- и IgG-антител против LPS SE [32]. Однако *S. typhimurium* может персистировать в МФ мезентериальных лимфоузлов мышей резистентной линии 129sv до 1 года, несмотря на присутствие высокого уровня антител. Установлено, что существенную роль в контроле этой бессимптомной хронической инфекции играет IFN- γ , так как его нейтрализация антителами ведет к немедленному появлению симптомов острой системной инфекции [33].

Подавление SE иммунной защиты хозяина

Необходимым условием успешной инвазии SE в организм хозяина является экстренное подавление функций МФ и ДК как эффекторов ранней защиты и АПК, запускающих адаптивный иммунный ответ хозяина. Известно, что инвазивные патогены, в том числе сальмонелла, индуцируют в ходе инфекции апоптоз МФ, который ограничивает распознавание возбудителя системой врожденного иммунитета [34]. Внедрение SE в МФ ве-

дет или к гибели последнего, или к образованию внутриклеточной ниши для возбудителя в вакуоли фагоцита. Гибель МФ может произойти двумя различными механизмами, вызывающими быструю или замедленную смерть клетки соответственно. Быстрая клеточная гибель зависит от белка SipB локуса вирулентности SPI 1, тогда как замедленную гибель, происходящую через 18–24 часа после инфицирования клеток, индуцирует липополисахарид (LPS), главный структурный компонент внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Показано, что LPS *S. typhimurium* взаимодействует с TLR4 на поверхности МФ, передающим сигнал к апоптозу через адапторные белки Tram и Trif [35]. Быстрая смерть МФ происходит благодаря активации каспазы-1, члена проапоптотических каспаз семейства протеаз. Одновременно каспаза-1 участвует в расщеплении предшественников IL-1 β и IL-18 до функционально активных молекул, способствуя секреции этих цитокинов. Поэтому гибель МФ по этому пути всегда сопровождается высвобождением IL-1 β и IL-18, которое непременно сопутствует эффективной колонизации гастроинтестинального тракта мышей [36]. Фактор инвазии SipB обуславливает апоптоз альвеолярных МФ человека с одновременной активацией и высвобождением IL-18 [37]. Следовательно, гибели МФ предшествует осуществление им одной из важнейших функций защиты — продукции и секреции цитокинов IL-1 β и IL-18.

Зависимая от каспазы-1 программированная клеточная гибель МФ и ДК получила наименование «пироптоз» (pyroptosis). Пироптоз представляет собой консервативный механизм гибели клетки, характеризующийся расщеплением ДНК, активацией цитокинов и, в конечном счете, лизисом клетки вследствие образования пор в мембране и патологического выхода ионов [38]. Показано, что анаэробные условия культивирования, моделирующие ситуацию *in vivo*, усиливают апоптоз МФ, инфицированных *S. typhi*. Апоптоз МФ, индуцированный *S. typhi*, растущей под воздействием анаэробного стресса, сопровождался усиленным образованием реактивных азотных радикалов и активацией каспазы-3, в корреляции с повышенной продукцией TNF- α , IL-1 α и IL-6. Авторы полагают, что азотные радикалы и монокины участвуют в индукции апоптоза МФ при размножении сальмонеллы в анаэробных условиях [34].

Важной чертой патогенности сальмонеллы является способность к системному распространению в организме хозяина. Эта способность зависит от экспрессии некоторых генов вирулентности, локализованных в SPI бактерий. Показано, в частности, что редукция защитных воспалительных реакций в слизистой кишечника при экспериментальной инфекции *S. typhi* обусловлена наличием локуса

viaB, в котором картированы гены, кодирующие биосинтез и экспорт капсулярного Vi антигена [39]. В последние годы установлено, что основной мишенью факторов патогенности SE служит адаптивный иммунный ответ хозяина и, прежде всего, функции ДК как оптимальных АПК для представления внутриклеточного патогена Т-лимфоцитам, их активации и формирования эффективного клеточного иммунного ответа Th1-типа [40]. Выявлены некоторые конкретные механизмы нарушения Th1-ответа. Как известно, для его осуществления необходима, во-первых, продукция IL-12, источником которого служат АПК, и, во-вторых, экспрессия высокоаффинного рецептора для этого цитокина на Т-клетках, состоящего из двух субъединиц — IL-12Rβ1 и IL-12Rβ2 [30]. Основной функцией IL-12 является передача сигнала к продукции IFN-γ Т-лимфоцитами. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлена уникальная способность SE снижать экспрессию mRNA для IL-12Rβ2 в CD4⁺ Т-лимфоцитах и секрецию ими IFN-γ, ограничивая тем самым оптимальный иммунный ответ хозяина [41]. Кроме того, SE оказывает прямое ингибирующее действие на экспрессию mRNA и продукцию IL-18 — другого цитокина, также индуцирующего дифференцировку Т-лимфоцитов в IFN-γ-продуцирующие клетки. Это показано в условиях опытов *in vitro* и *in vivo* [42].

Ответ системы цитокинов при SE-инфекции у животных

Роль конкретных цитокинов в патогенезе SE-инфекции изучается, главным образом, в экспериментах с обработкой мышей моноклональными антителами против цитокинов или на *knockout* мышах, лишенных генов отдельных цитокинов или их рецепторов. В таких исследованиях показана протективная роль IL-1α, TNF-α, IFN-γ, IL-12, IL-18 и IL-15, тогда как IL-4 и IL-10 скорее подавляют иммунную защиту хозяина против SE [43]. В тканях толстого кишечника свиней, естественно инфицированных *S. typhimurium*, методом гибридизации *in situ* в клетках воспаления, инфильтрирующих lamina propria и подслизистый слой, были обнаружены отчетливые позитивные сигналы для TNF-α, IL-1, IL-6 и IL-8. Эти данные указывают на непосредственное участие выявленных цитокинов в организации локальных реакций защиты и воспаления [11]. Спектр и динамика локального ответа цитокинов зависят от вирулентности возбудителя. Так, вирулентный штамм *S. typhimurium* индуцировал в тонком кишечнике гнотобионтных поросят секрецию IL-1β, TNF-α, IFN-γ, тогда как IL-18 в наибольших количествах высвобождался под воздействием мутантного невирулентного штамма *S. typhimurium* [14]. Такая же закономерность обнаружена в отношении локального синтеза IFN-γ

у недельных поросят, зараженных *per os* *S. typhimurium*. Базальный уровень IFN-γ резко возрастал в тонком кишечнике животных через сутки после введения авирулентного (но не вирулентного) штамма *S. typhimurium* [15]. Установлено, что мутантные штаммы *S. typhimurium*, лишенные факторов вирулентности *invC* (SPI 1) или *sseD* (SPI 2), вызывали у свиней значительно ослабленный ответ цитокинов Th1- и Th2-типов (IL-12, IL-2, IFN-γ или IL-4, IL-10 соответственно) по сравнению с диким штаммом возбудителя [10].

Одним из наиболее важных факторов защиты хозяина считают TNF-α, ранним источником которого являются МФ, нейтрофилы и ДК [22]. В эксперименте на мышах нейтрофилы и МФ выделены как главные ранние продуценты TNF-α, хотя при повторном заражении иммунных животных ответ TNF-α был редуцирован [44]. В разных условиях эксперимента оценка роли TNF-α в патогенезе SE-инфекции неоднозначна. Установлена оппозитная роль TNF-α при эндотоксемии, вызванной LPS *S. typhimurium*, и инфекции живой *S. typhimurium*. Мыши, лишенные (*knockout*) гена TNF-α (TNF-/-), оказались полностью резистентными к введению летальной (LD25) дозы LPS *S. typhimurium* и, наоборот, высокочувствительными (100% гибели против 0%) к живому возбудителю инфекции. В первой ситуации позитивную роль играла отмена гиперпродукции TNF-α как фактора патогенеза летальной эндотоксинемии, тогда как вторая явилась доказательством ключевой роли того же цитокина в защите от внедрения живой сальмонеллы. Авторы установили, что одна из конкретных функций TNF-α состоит в рекрутировании нейтрофилов в локус инфекции и активации в них внутриклеточного киллинга *S. typhimurium* [45]. В опытах на мышах с пероральной SE-инфекцией показана позитивная роль TNF-α в непрямом механизме созревания ДК, хотя существует и прямой механизм, не зависящий от сигнала через TNFR1 [46]. Кроме того, в непрямом контроле созревания ДК при SE-инфекции участвуют и другие цитокины, например, IFN-α/β [47].

Считают, что персистирующая инфекция аттенуированным штаммом *S. typhimurium* у мышей контролируется балансом провоспалительных (TNF-α и IFN-γ) и противовоспалительных (IL-10 и трансформирующий фактор роста /TGF-β/) цитокинов [48]. Однако при латентной инфекции *S. typhimurium* у мышей резистентной линии C3H/HeN роль TNF-α в поддержании латентного состояния, по-видимому, незначительна, так как его нейтрализация введением анти-TNF-α моноклональных антител не вызывала реактивации персистирующей SE-инфекции [49]. В противовес оценке TNF-α как необходимого фактора иммунной защиты при SE-инфекции представлены доказательства сти-

мулирующего воздействия этого цитокина на рост SE в условиях *in vitro* и *in vivo*. Добавление TNF- α в культуральную среду, обработка им сальмонелл перед заражением животных или введение бактериальной суспензии одновременно с экзогенным TNF- α приводили к усиленному размножению SE. Идентифицирован ген SE, отвечающий за описанный феномен взаимодействия с цитокином [50, 51].

По-видимому, каждый из цитокинов врожденного иммунитета имеет свое место и время приложения в патогенезе SE-инфекции. Это показано в отношении IL-1 β и IL-18, активная форма которых образуется из молекул-предшественников под влиянием каспазы-1. Мыши, лишенные этого фермента, более чувствительны к заражению *S. typhimurium*, чем мыши исходной линии. С использованием *knockout* мышей IL-18-/- или IL-1 β -/- установлено, что хотя оба субстрата каспазы-1 существенны для контроля SE-инфекции, IL-1 β доминирует в интестинальную фазу инфекции, в то время как IL-18 опосредует устойчивость к системной инфекции, не влияя на размножение возбудителя в кишечнике [52].

Серия работ посвящена цитокинам, участвующим в протективном клеточно-опосредованном ответе против SE. В раннюю фазу SE-инфекции клеточный ответ находится под контролем IL-12, IL-15 и IL-18, стимулирующих пролиферацию клеток-эффекторов врожденного иммунитета (ЕК, ЕКТ и $\gamma\delta$ T-клеток) и продукцию ими IFN- γ . Позднее IL-12 и IL-18 индуцируют синтез IFN- γ в активированных антигеном CD4⁺ Т-клетках, запуская их дифференцировку в Th1 и адаптивный иммунный ответ Th1-типа [20]. В настоящее время список медиаторов клеточного ответа Th1-типа расширился за счет «новых» цитокинов IL-23 и IL-27, секретируемых вспомогательными клетками [30]. Уже подтверждена важная роль одного из них, а именно IL-23, в инициации Т-зависимого усиления воспалительных реакций в слизистой кишечника мышей, зараженных SE серотипа *Typhimurium*. У *knockout* мышей с делецией гена субъединицы IL-23p19 в ходе SE-инфекции был редуцирован синтез ряда Т-клеточных провоспалительных цитокинов (но не IFN- γ) и ослаблена инфильтрация слизистой нейтрофилами. Клетками-мишенями IL-23 оказались не только $\alpha\beta$ -, но и $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты [53].

При энтероколите, вызванном *S. typhimurium* у крупного рогатого скота, в лимфатическом протоке, дренирующем слизистые оболочки кишечника, ранней субпопуляцией активированных Т-клеток оказались $\gamma\delta$ T-клетки с повышенной экспрессией α -цепи рецептора для IL-2 (IL-2R α). Эти клетки были примированы LPS *S. typhimurium* и пролиферировали *in vitro* в ответ не только на IL-2, но и на IL-15 [12]. Установлено, что обе субъеди-

ницы IL-12 (p75 и p40) играют независимую и существенную роль в протективном иммунитете против SE. Мыши, дефицитные по IL-12p40 (-/-) и зараженные SE, имели высокое бактериальное обсеменение внутренних органов и повышенную летальность, в ассоциации с редукцией синтеза IFN- γ и подъемом уровня общего IgE [54]. В эксперименте на *knockout* мышах проведено сравнительное изучение роли IL-12p40 и IL-18 в защите от SE-инфекции. Мыши с дефицитом IL-18 (-/-) оказались способными к разрешению инфекции аттенуированным штаммом *S. typhimurium*, в то время как IL-12p40(-/-) мыши погибали через 60 дней из-за интенсивного размножения бактерий. Показано, что IL-12p40, но не IL-18, обладает дополнительным механизмом протекции, связанным с пролиферацией CD4⁺ Т-лимфоцитов, но не с продукцией ими IFN- γ . Поэтому, по мнению авторов, именно IL-12p40 играет ключевую роль в разрешении инфекции слабовирулентным штаммом *S. typhimurium* [55].

В отношении оценки роли IL-18 в патогенезе SE-инфекции данные не однозначны. Способность IL-18 индуцировать синтез IFN- γ в различных популяциях лимфоцитов безусловно ставит этот цитокин в ряд важных защитных факторов [20]. В одной из недавних работ показано, что CD4⁺Т-клетки селезенки инфицированных SE мышей еще до SE-специфического синтеза IFN- γ под влиянием IL-18 приобретают способность быстро продуцировать IFN- γ в ответ на неспецифические бактериальные стимулы [56]. Однако кроме способности стимулировать синтез IFN- γ , IL-18 обладает дополнительным спектром провоспалительных эффектов, индуцируя продукцию таких мощных медиаторов воспаления, как TNF- α , IL-1 β , хемокины IL-8 и MIP-1 α . Поэтому, наряду с TNF- α , IL-18 усугубляет ситуацию при эндотоксемии, вызванной LPS *S. typhimurium*. Оказалось, что нейтрализация IL-18 антителами защищает мышей от летальной дозы LPS *S. typhimurium*, что связано с редукцией синтеза TNF- α [57].

Большое число исследований посвящено роли IFN- γ в защите против SE. Этот цитокин, являясь главным медиатором клеточного врожденного и приобретенного иммунитета, занимает ключевые позиции в иммунопатогенезе многих вирусных и бактериальных инфекций [58]. Продуцентами IFN- γ могут быть клетки разного типа, в том числе клетки системы врожденного иммунитета. В частности, в интестинальную фазу первичной SE-инфекции самым ранним источником IFN- γ служат не только МФ, но и нейтрофилы, которые хранят внутриклеточный запас IFN- γ , затем ЕК, ЕКТ, $\gamma\delta$ и $\alpha\beta$ Т-клетки [44, 20, 22, 59, 56]. Роль клеток врожденного иммунитета (ЕК, ЕКТ и $\gamma\delta$ T-клеток) в продукции IFN- γ при SE-инфекции не одинакова.

ЕК доминируют в локальной защите от SE, являясь главным источником раннего синтеза IFN- γ в кишечнике [59] и сохраняя свое значение при повторном заражении мышей тем же возбудителем [44]. В то же время ЕКТ (NK1.1 + $\alpha\beta$ T-клетки) в разных условиях эксперимента демонстрируют оппозитивный цитокиновый профиль, с доминированием продукции IFN- γ [60] или IL-4 [61]. Аналогично этому $\gamma\delta$ T-клетки могут по-разному влиять на иммунную защиту мышей против SE, являясь источником IFN- γ или цитокина Th2 — IL-13 [62]. В рамках развивающегося адаптивного SE-специфического иммунного ответа главным источником IFN- γ становятся CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, из них CD4⁺Т-клетки доминируют [63, 8].

Установлено, что в регуляции синтеза IFN- γ , кроме IL-12 и IL-18, принимает участие IFN I типа, индуцированный SE [29]. В противоречии с представлением о ведущей роли IL-12 в индукции синтеза IFN- γ CD4⁺Т-клетками, группа исследователей показала, что присутствие IL-12 не является обязательным для коммитирования Т-клеток в продуценты IFN- γ в ходе инфекции, вызванной у мышей *S. typhimurium*. Необходимые для этого сигналы зависят от событий, происходящих в первые часы инфекции, и связаны с презентацией антигена. Так, убитые SE не индуцируют IFN- γ -ответ CD4⁺Т-лимфоцитов *in vivo*, несмотря на способность МФ секретировать высокие уровни IL-12 и IL-18. Однако IL-12 требуется для поддержания продукции IFN- γ CD4⁺Т-клетками, специфичными к антигенам *S. typhimurium* [64]. С использованием мышей, лишенных (knockout) гена IFN- γ , установили ключевую роль этого цитокина в локальном иммунитете против аттенуированной *S. typhimurium*. В отличие от нормальных мышей, у knockout мышей IFN- γ -/- после заражения SE не происходило накопления активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в кишечнике, в то время как титры анти-LPS антител в сыворотке или экстракте из фекалий более чем в 100 раз превышали их уровень у зараженных мышей основной линии. Несмотря на высокий уровень антител, у knockout мышей IFN- γ -/- развивалась диссеминированная септицемия спустя 2 недели после заражения [65].

В опытах на трансгенных (IFN- γ +) и knockout (IFN- γ -) мышах установлено, что локальная экспрессия IFN- γ неиммунными клетками в тонком и толстом кишечнике животных, зараженных *per os* аттенуированным штаммом *S. typhimurium*, недостаточна для защиты эпителиального барьера кишечника от проникновения возбудителя [66]. Это подчеркивает протективную роль Т-лимфоцитов как главных продуцентов IFN- γ и других цитокинов адаптивного клеточного ответа. Так, на двух экспериментальных моделях показано участие другого провоспалительного цитокина — IL-17 — в реали-

зации Т-клеточного ответа против SE [39]. Как известно, основным источником IL-17 является сравнительно недавно выделенная особая субпопуляция активированных антигеном Т-лимфоцитов (Th17) [30]. В одной из самых последних работ показано, что SE серотипа Typhimurium вызывает в толстом кишечнике мышей, предварительно обработанных стрептомицином, Т-зависимый воспалительный ответ, включающий продукцию не только IFN- γ и IL-17, но и IL-22 [53].

Роль хемотаксических цитокинов (хемокинов), регулирующих миграцию АПК и иммунных клеток при SE-инфекции, не менее важна, чем роль самих эффекторных клеток. В частности, в опытах на knockout мышах с дефицитом фактора ингибции миграции макрофагов (MIF) выявлена существенная роль этого цитокина в контроле инфекции *S. typhimurium*. Высокая чувствительность knockout мышей сопровождалась редукцией Th1-ответа, судя по сниженному уровню IL-12, IFN- γ и TNF- α [67]. Установлена важная роль хемокина MIP-3 α /CCL20 (аттрактант активированных Т- и В-лимфоцитов и незрелых ДК) в контроле диссеминации *S. enteritidis* в пейеровы бляшки и селезенку зараженных мышей. Предварительная обработка мышей нейтрализующими антителами против MIP-3 α /CCL20 усиливала распространение бактерий в корреляции с доминированием в селезенке цитокина Th2 IL-4 над IFN- γ [68]. Позднее та же группа исследователей сходным образом установила участие хемокина CXCL16 (аттрактант активированных Т-клеток) в контроле колонизации возбудителем органов-мишеней и в регуляции первичного клеточного Th1-ответа против *S. enteritidis* [69]. Ни MIP-3 α /CCL20, ни CXCL16 не влияли на продукцию антител против поверхностного антигена *S. enteritidis* SefA, в отличие от хемокина MIP-1 α /CCL3, нейтрализация которого анти-MIP-1 α /CCL3 антителами *in vivo* значительно подавляла синтез анти-SefA антител у зараженных *S. enteritidis* мышей [68]. Выявлена также роль хемокина CCL2 как критического фактора иммунной защиты и выживаемости мышей, инфицированных вирулентным штаммом *S. typhimurium*. Обсемененность внутренних органов и летальность CCL2(-/-) мышей были значительно выше, чем у мышей исходной линии C57BL/6. Мыши с дефицитом CCL2 имели более высокие уровни IL-6 и TNF- α в слизистых оболочках и сыворотке крови, как выяснилось, из-за дисрегуляции синтеза цитокинов макрофагами, инфицированными SE [70].

В экспериментальных мышинных моделях SE-инфекции роль противовоспалительных цитокинов IL-10 и IL-4 проявляется скорее как отрицательная, связанная с нарушением иммунной защиты против SE. В противовес этому обнаружен протектив-

ный эффект другого противовоспалительного цитокина — TGF- β . Введение рекомбинантного (r) TGF- β зараженным *S. typhimurium* мышам повышало их выживаемость, в корреляции с усилением экспрессии IFN- γ , IL-1 α , IL-6, TGF- β и iNOS клетками селезенки на 3-й день инфекции [71]. С другой стороны, на новой модели инфекции *S. typhimurium* с предварительной обработкой мышей стрептомицином показано участие профибротических цитокинов и среди них TGF- β в развитии хронического воспаления и фиброза толстого кишечника [72].

Ответ системы цитокинов при SE-инфекции у человека

В условиях *in vitro* и *in vivo* установлено, что эпителиальные клетки кишечника человека конститутивно экспрессируют макрофагальный воспалительный протеин-3 α (MIP-3 α /CCL20), являющийся хемоаттрактантом для ДК и Т-лимфоцитов — главных участников адаптивного иммунного ответа. Экспрессия MIP-3 α mRNA и продукция самого протеина значительно усиливается под влиянием провоспалительных монокинов TNF- α , IL-1 α или в ответ на инфекцию SE [73]. Хемокин, извлеченный из МФ (MDC/CCL22), известен как хемоаттрактант для Th2, экспрессирующих рецептор CCR4. Показана конститутивная продукция MDC/CCL22 клетками кишечного эпителия человека, которая позитивно регулируется TNF- α и стимулируется при инфицировании клеток SE. Авторы полагают, что роль этого хемокина состоит в регуляции воспалительных процессов в кишечнике и заключается в рекрутировании Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 [74]. Фактор ингибции миграции МФ (MIF), который не только удерживает МФ в очаге воспаления, но и оказывает разнообразное влияние на иммунные и воспалительные реакции, пролиферацию и метаболизм клеток, также экспрессируется клетками кишечного эпителия человека. Установлено, что MIF в избытке присутствует в эпителии желудка, тонкого и толстого кишечника *in vivo*. В культурах клеток кишечного эпителия MIF высвобождается спонтанно и индуцируется SE, но, в отличие от хемокинов MIP-3 α и MDC (см. выше), его продукция не стимулируется под воздействием провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 α или IFN- γ [75].

Уровни цитокинов в сыворотке крови и фекалиях больных являются отражением иммунных реакций, происходящих локально или системно под воздействием SE и ее антигенов, и поэтому могут использоваться для прогноза тяжести и исхода болезни [76]. Изучив сывороточные концентрации IL-6 и IL-8 в острой фазе бактериального или вирусного гастроэнтерита у детей, авторы обнаружили, что накопление в циркуляции IL-6 (но не IL-8) значительно выше при гастроэнтерите бактериальной

этиологии. В комбинации с С-реактивным протеином IL-6 может быть надежным критерием в ранней дифференцировке вирусных и бактериальных острых гастроэнтеритов [77]. Отечественные авторы обнаружили изменения сывороточных концентраций IL-1, TNF- α и IL-10 в зависимости от тяжести болезни, причем наивысший уровень противовоспалительного цитокина IL-10 найден у пациентов с тяжелым сальмонеллезом на 10 — 11-й день болезни [78]. Другие исследователи показали, что в острую фазу сальмонеллезной инфекции концентрации TNF- α , IL-12 и IFN- γ были значительно выше у лиц с исчезновением SE из стула при выздоровлении, чем у пациентов с нарушенным клиренсом бактерий, продолжавших выделять SE с фекалиями. Напротив, уровень IL-10 в последней группе больных изначально был более высоким [79]. По мнению авторов, эти данные убедительно демонстрируют роль цитокинов Th1-типа в очищении кишечного тракта от возбудителя. В нашем собственном исследовании показано, что тяжесть SE-инфекции у детей ассоциирована с недостаточностью ответа цитокинов Th1/Th2 типов IFN- γ и IL-4 при тенденции к усилению синтеза цитокинов врожденного иммунитета (IFN- α , IL-1 β , TNF- α , IL-10 и IL-1Ra) [80].

У пациентов с сальмонеллезом обнаружены повышенные сывороточные уровни IFN- γ , IL-12 и IL-18, причем концентрации IFN- γ тесно коррелировали с содержанием обоих Th1-индуцирующих цитокинов. Накопление в крови IL-18 (и IL-15) было более существенным и продолжительным у больных с системной формой сальмонеллеза, чем с гастроэнтеритом. Мононуклеары больных сальмонеллезом при их стимуляции SE *in vitro* продуцировали значительно больше IFN- γ и IL-12, чем выделенные от здоровых лиц. Клетками, экспрессирующими высокий уровень mRNA для IFN- γ , были не только $\alpha\beta$ Т-лимфоциты (Th1), но и $\gamma\delta$ Т-лимфоциты (клетки системы врожденного иммунитета). Авторы заключают, что оба Th1-индуцирующих цитокина — IL-12 и IL-18 — участвуют в ответе против сальмонеллезной инфекции, стимулируя продукцию IFN- γ $\gamma\delta$ - и $\alpha\beta$ Т-лимфоцитами — эффекторами клеточного иммунитета против SE [81]. Однако другие исследователи выражают сомнение в отношении значительной роли IL-18 [82] или IL-12 [83] в патогенезе сальмонеллезной инфекции у человека. В одной из недавних работ авторы сравнивали иммунный ответ у детей, переносящих энтероколиты, вызванные SE или ротавирусом. Установили, что SE индуцирует более мощный IFN- γ -ответ и экспрессию Th1, чем ротавирус, однако продукция IL-12 была, напротив, относительно низкой, что, по мнению авторов, служит причиной большей продолжительности сальмонеллезной инфекции. Полагают, что IL-12 является ключевым фактором

ответа хозяина и определяет течение болезни при SE-инфекции [84].

Врожденные дефекты в оснащении Th1-ответа демонстрируют его существенную роль в иммунитете против SE. Так, склонность некоторых лиц к тяжелым инфекциям, вызванным SE или малопатогенными микобактериями, ассоциирована с неспособностью к продукции IFN- γ или к ответу на него. Причиной этих дефектов служат мутации в одном из пяти генов, кодирующих белки из каскада цитокинов 1-го типа (IL-12p40, IL-12R β 1, рецепторы IFN- γ (IFN- γ R1, IFN- γ R2), сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 1 (STAT1)) [85]. Частичный дефект IFN- γ R1 сопровождается редукцией синтеза IL-12 и полной отменой киллинга внутриклеточных патогенов SE и *Toxoplasma gondii* макрофагами таких пациентов [86]. У пациента с тяжелой диссеминированной инфекцией *S. enteritidis* обнаружили мутацию в гене IL-12R β 1, которая приводила к неспособности Т-лимфоцитов специфически связывать IL-12 и продуцировать IFN- γ в ответ на IL-12 или IL-23. Этот генетический дефект приводил также к нарушению аккумуляции CD4⁺ Т-клеток-эффекторов памяти с функцией Th1 [87]. Повышенная чувствительность к инвазивным инфекциям (SE и микобактериям), в целом связана с генетическими нарушениями в оси IL-12/IL-23/IFN- γ . Анализ показал, что тяжелый генерализованный сальмонеллез, вызванный нетифозными сероварами SE, в большей степени связан с дефектами в IL-12/IL-23 компоненте этой оси, чем в IFN- γ -компоненте. На этом основании авторы заключают, что IL-12 и IL-23 являются ключевыми цитокинами в иммунитете против SE, частично опосредуя защиту через независимые от IFN- γ механизмы [88]. В согласии с этим установлено, что изменения в одном гене IL-12R β 1 ведут к нарушению передачи сигнала от IL-12 или IL-23, необходимого для развития врожденного и адаптивного иммунитета против внутриклеточных бактерий [89].

Серьезную проблему для здоровья населения всего мира составляет брюшной тиф, возбудителем которого является *S. typhi*. Продукция цитокинов при этом заболевании слабо изучена. Показано, что в острой фазе болезни способность клеток цельной крови пациентов высвобождать IL-1 β и TNF- α (но не IL-1Ra) в ответ на стимуляцию LPS подавлена и восстанавливается после курса антимикробной терапии. Низкий уровень продукции TNF- α коррелировал с замедленным выздоровлением [90]. Установлено также, что *S. typhi* подавляет секрецию *in vitro* IL-1, TNF- α и IL-2, одновременно стимулируя продукцию противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β изолированными из крови здоровых лиц макрофагами, и что обработка МФ препаратом rIFN- γ за 72 часа до стимуляции *S. typhi*

восстанавливает нарушенный баланс цитокинов [91]. Иммунологические корреляты протективного действия тифозных вакцин также нуждаются в уточнении. Неясна роль антител против O, H и Vi антигенов *S. typhi*, соотношение клеточного и гуморального механизмов иммунитета в защите от *S. typhi* [92, 93]. Аттенуированная тифозная вакцина индуцирует не только антитела, но и клеточный иммунитет против *S. typhi*, о чем свидетельствует способность мононуклеаров крови большинства вакцинированных лиц лизировать аутологичные клетки, инфицированные *S. typhi*. Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) CD8⁺ были доминирующими среди клеток-продуцентов IFN- γ [92]. Изучено иммуногенное действие кандидата в тифозные вакцины, представляющего собой порины (белки наружной мембраны) *S. typhi*. Единичная доза вакцины индуцировала у волонтеров через 7 и 15 дней после иммунизации 5-кратную сероконверсию IgM и IgG-антител, включая IgG1 и IgG2 изотипы. Одновременно развивался Т-клеточный ответ, установленный по продукции IFN- γ [94]. Клеточный ответ на введение аттенуированной оральной вакцины *S. typhi* включает лимфопролиферацию, продукцию цитокинов Th1-типа (IFN- γ и TNF- α) и генерацию CD8⁺ ЦТЛ [93]. Новый вариант аттенуированной оральной вакцины также вызывает широкий спектр реакций клеточно-опосредованного иммунитета — пролиферацию Т-клеток под воздействием антигенов *S. typhi in vitro*, накопление ЦТЛ, продукцию IFN- γ , TNF- α и IL-10 (но не IL-2, IL-4, IL-5) [95].

Заключение

Таким образом, SE индуцирует в организме хозяина широкий спектр иммунных реакций, включающих клеточный и гуморальный ответ систем врожденного и приобретенного иммунитета. В то же время SE обладает арсеналом механизмов подавления иммунной системы хозяина на уровне распознавания антигена и развития протективного иммунного ответа Th1-типа. Профессиональные АПК (ДК и МФ) под воздействием продуктов генов вирулентности SE подвергаются апоптозу. Кроме того, SE подавляют экспрессию рецепторов IL-12 на поверхности CD4⁺Т-лимфоцитов, а также экспрессию mRNA для другого Th1-индуцирующего цитокина — IL-18. Эти механизмы направлены на выживаемость и распространение SE путем снижения потенциала клеточного ответа Th1-типа, необходимого для разрешения инфекции, вызванной внутриклеточным патогеном. В современных исследованиях основной акцент делается на взаимодействии SE с системой цитокинов хозяина, иммунорегуляторных пептидов, координирующих защитные реакции на всех стадиях инфекции. По-видимому, в раннюю фазу инфекции развитие событий пре-

допределяется взаимодействием между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, секретируемыми клетками врожденного иммунитета в местах репликации возбудителя. В регуляции локального воспаления и адаптивного иммунного ответа хозяина значительную роль играют хемокины, источником которых служат клетки кишечного эпителия, МФ и ДК пейеровых бляшек, мезентериальных лимфоузлов и селезенки.

Центральная роль ответа Th1-типа в защите против SE общепризнана, но значение отдельных цитокинов — медиаторов этого ответа — изучено недостаточно, а сведения иногда противоречивы. Не определена роль противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4, IL-1Ra, TGF- β в патогенезе SE-инфекции у человека, а также защитный потенциал анти-SE антител разных изотипов в ходе первичной инфекции. Следует заметить, что закономерности, выявленные в экспериментальных моделях, необязательно соответствуют событиям, происходящим в организме больного сальмонеллезом. Это обусловлено не только видовыми различиями иммуногенеза, но и определяющей ролью вирулентности SE, неидентичной в организме разных видов, в индукции уровня и спектра ответа цитокинов и иммунной защиты в целом.

Литература

1. Поздеев О.К. Энтеробактерии: руководство для врачей / О.К. Поздеев, Р.В. Федоров. — М.: Гэотар-Медиа, 2007. — 720 с.
2. Coburn B. Salmonella, the host and disease: a brief review / B. Coburn, G. Grassl, B. Finlay // Immunol. Cell. Biol. — 2007. — Vol. 85, № 2. — P. 112–118.
3. Layton A. Salmonella-induced enteritis: molecular pathogenesis and therapeutic implications / A. Layton, E. Galyov // Expert. Rev. Mol. Med. — 2007. — Vol. 9, № 18. — P. 1–17.
4. Sinha R. Sporadic enteric reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis: evidence for involvement of Salmonella typhimurium / R. Sinha, A. Aggarwal, K. Prasad, R. Misra // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 30, № 1. — P. 105–113.
5. Saarinen M. Invasion of Salmonella into human intestinal epithelial cells is modulated by HLA-B27 / M. Saarinen, P. Ekman, M. Ikeda et al. // Rheumatology (Oxford) — 2002. — Vol. 41, № 6. — P. 651–657.
6. Minami K. Cerebrospinal fluid cytokines in Salmonella urbana encephalopathy / K. Minami, T. Yanagawa, M. Okuda et al. // Tohoku J. Exp. Med. — 2004. — Vol. 203, № 2. — P. 129–132.
7. Sebastiani G. Host immune response to Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in mice derived from wild strains / G. Sebastiani, V. Blais, V. Sancho et al. // Infect. Immun. — 2002. — Vol. 70, № 4. — P. 1997–2009.
8. Mittrücker H. Characterization of the murine T-lymphocyte response to Salmonella enterica serovar Typhimurium infection / H. Mittrücker, A. Köhler, S. Kaufmann // Infect. Immun. — 2002. — Vol. 70, № 1. — P. 199–203.
9. Fernandez-Cabezudo M. Evidence for the requirement for CD40-CD154 interactions in resistance to infections with attenuated Salmonella / M. Fernandez-Cabezudo, A. Ullah, R. Flavell, B. Al-Ramadi J. // Endotoxin Res. — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 395–399.
10. Brumme S. Impact of Salmonella typhimurium DT104 virulence factors invC and sseD on the onset, clinical course, colonization patterns and immune response of porcine salmonellosis / S. Brumme, T. Arnold, H. Sigmarsson et al. // Vet. Microbiol. — 2007. — Vol. 124, № 3–4. — P. 274–285.
11. Cho W. Expression of inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6 and IL-8) in colon of pigs naturally infected with Salmonella typhimurium and S. choleraesuis / W. Cho, C. Chae // J. Vet. Med. Physiol. Pathol. Clin. Med. — 2003. — Vol. 50, № 10. — P. 484–487.
12. Hedges J. Mucosal lymphatic-derived $\gamma\delta$ T cells respond early to experimental Salmonella enterocolitis by increasing expression of IL-2Ra / J. Hedges, D. Buckner, K. Rask et al. // Cell. Immunol. — 2007. — Vol. 246, № 1. — P. 8–16.
13. Norimatsu M. Differential response of bovine monocyte-derived macrophages and dendritic cells to infection with Salmonella typhimurium in a low-dose model in vitro / M. Norimatsu, J. Harris, V. Chance et al. // Immunology — 2003. — Vol. 108, № 1. — P. 55–61.
14. Splichal I. Early cytokine response of gnotobiotic piglets to Salmonella enterica serotype typhimurium / I. Splichal, I. Trebichavský, Y. Muneta, Y. Mori // Vet. Res. — 2002. — Vol. 33, № 3. — P. 291–297.
15. Trebichavský I. Systemic and local cytokine response of young piglets to oral infection with Salmonella enterica serotype Typhimurium / I. Trebichavský, I. Splichal, A. Splichalová et al. // Folia Microbiol. (Praha) — 2003. — Vol. 48, № 3. — P. 403–407.
16. Beal R. Temporal dynamics of the cellular, humoral and cytokine responses in chickens during primary and secondary infection with Salmonella enterica serovar Typhimurium / R. Beal, C. Powers, P. Wigley et al. // Avian Pathol. — 2004. — Vol. 33, № 1. — P. 25–33.
17. Gerlach R. Salmonella pathogenicity islands in host specificity, host pathogen-interactions and antibiotics resistance of Salmonella enterica / R. Gerlach, M. Hensel // Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. — 2007. — Vol. 120, № 7–8. — P. 317–327.
18. Harada A. A Salmonella type III secretion effector interacts with the mammalian serine/threonine protein kinase PKN1 / A. Harada, S. Miller // Cell. Microbiol. — 2006. — Vol. 8, № 5. — P. 837–846.
19. Lawley T. Host transmission of Salmonella enterica serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota / T. Lawley, D. Bouley, Y. Hoy // Infect. Immun. — 2008. — Vol. 76, № 1. — P. 403–416.
20. Mizuno Y. Host defense mechanisms against Salmonella infection / Y. Mizuno // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi — 2004. — Vol. 27, № 6. — P. 367–372.
21. Mastroeni P. Immunity to systemic Salmonella infection / P. Mastroeni // Curr. Mol. Med. — 2002. — Vol. 2, № 4. — P. 393–406.
22. Wick M. Living in the danger zone: innate immunity to Salmonella / M. Wick // Curr. Opin. Microbiol. — 2004. — Vol. 7, № 1. — P. 51–57.
23. Alaniz R. Membrane vesicles are immunogenic facsimiles of Salmonella typhimurium that potentially activate dendritic cells, prime B and T cell responses, and stimulate protective immunity in vivo / R. Alaniz, B. Deatherage, J. Lara, B. Cookson // J. Immunol. — 2007. — Vol. 179, № 11. — P. 7692–7701.
24. Franchi L. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and IL-1 β in Salmonella-infected macrophages /

- L. Franchi, A. Amer, M. Body-Malapel et al. // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7, № 6. — P. 576–582.
25. Cheminay C. Migration of Salmonella typhimurium-harboring bone marrow-derived dendritic cells towards the chemokines CCL19 and CCL21 / C. Cheminay, M. Schoen, M. Hensel et al. // *Microb. Pathog.* — 2002. — Vol. 32, № 5. — P. 207–218.
26. Sundquist M. Immunity to Salmonella from a dendritic point of view / M. Sundquist, A. Rydström, M. Wick // *Cell. Microbiol.* — 2004. — Vol. 6, № 1. — P. 1–11.
27. Wick M. Monocyte and dendritic cell recruitment and activation during oral Salmonella infection / M. Wick // *Immunol. Lett.* — 2007. — Vol. 112, № 2. — P. 68–74.
28. Zhao C. Salmonella typhimurium infection triggers dendritic cells and macrophages to adopt distinct migration patterns in vivo / C. Zhao, M. Wood, E. Galyov et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 36, № 11. — P. 2939–2950.
29. Pietilä T. Activation, cytokine production, and intracellular survival of bacteria in Salmonella-infected human monocyte-derived macrophages and dendritic cells / T. Pietilä, V. Veckman, P. Kyllönen et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2005. — Vol. 78, № 4. — P. 909–920.
30. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. — СПб.: Фолиант, 2008. — 552 с.
31. Cunningham A. Salmonella induces a switched antibody response without germinal centers that impedes the extracellular spread of infection / A. Cunningham, F. Gaspal, K. Serre et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 10. — P. 6200–6207.
32. Li Y. Effect of in situ expression of human IL-6 on antibody responses against Salmonella typhimurium antigens / Y. Li, K. Reichenstein, R. Ullrich et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2003. — Vol. 37, № 2–3. — P. 135–145.
33. Monack D. Salmonella typhimurium persists within macrophages in the mesenteric lymph nodes of chronically infected Nrpml1+/+ mice and can be reactivated by IFN- γ neutralization / D. Monack, D. Bouley, S. Falkow // *J. Exp. Med.* — 2004. — Vol. 199, № 2. — P. 231–241.
34. Chanana V. Reactive nitrogen intermediates and monokines induce caspase-3 mediated macrophage apoptosis by anaerobically stressed Salmonella typhi / V. Chanana, P. Ray, D. Rishi, P. Rishi // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 150, № 2. — P. 368–374.
35. Cook P. Salmonella-induced SipB-independent cell death requires Toll-like receptor-4 signalling via the adapter proteins Tram and Trif / P. Cook, S. Töttemeyer, C. Stevenson et al. // *Immunol.* — 2007. — Vol. 122, № 2. — P. 222–229.
36. Monack D. Salmonella-induced macrophage death: the role of caspase-1 in death and inflammation / D. Monack, W. Navarre, S. Falkow // *Microbes Infect.* — 2001. — Vol. 3, № 14–15. — P. 1201–1212.
37. Obregon C. Human alveolar macrophages infected by virulent bacteria expressing SipB are a major source of active IL-18 / C. Obregon, D. Dreher, M. Kok et al. // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71, № 8. — P. 4382–4388.
38. Fink S. Anthrax lethal toxin and Salmonella elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms / S. Fink, T. Bergsbaken, B. Cookson // *Proc. Natl. Acad. Sci USA* — 2008. — Vol. 105, № 11. — P. 4312–4317.
39. Raffatellu M. The capsule encoding the viaB locus reduces IL-17 expression and mucosal innate responses in the bovine intestinal mucosa during infection with Salmonella enterica serotype Typhi / M. Raffatellu, R. Santos, D. Chessa et al. // *Infect. Immun.* — 2007. — Vol. 75, № 9. — P. 4342–4350.
40. Bueno S. T cell immunity evasion by virulent Salmonella enterica / S. Bueno, P. González, J. Schwebach, A. Kalergis // *Immunol. Lett.* — 2007. — Vol. 111, № 1. — P. 14–20.
41. Elhofy A. Salmonella infection does not increase expression and activity of the high affinity IL-12 receptor / A. Elhofy, I. Marriott, K. Bost // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165, № 6. — P. 3324–3332.
42. Elhofy A. Limited IL-18 response in Salmonella-infected murine macrophages and in Salmonella-infected mice / A. Elhofy, K. Bost // *Infect. Immun.* — 1999. — Vol. 67, № 10. — P. 5021–5026.
43. Eckmann L. Cytokines in host defense against Salmonella / L. Eckmann, M. Kagnoff // *Microbes Infect.* — 2001. — Vol. 3, № 14–15. — P. 1191–1200.
44. Kirby A. The innate immune response differs in primary and secondary Salmonella infection / A. Kirby, U. Yrlid, M. Wick // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169, № 8. — P. 4450–4459.
45. Dharmana E. Divergent effects of TNF- α and lymphotoxin- α on lethal endotoxemia and infection with live Salmonella typhimurium in mice / E. Dharmana, M. Keuter, M. Netea et al. // *Eur. Cytokine Netw.* — 2002. — Vol. 13, № 1. — P. 104–109.
46. Sundquist M. TNF- α -dependent and -independent maturation of dendritic cells and recruited CD11c(int)CD11b+ cells during oral Salmonella infection / M. Sundquist, M. Wick // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 175, № 5. — P. 3287–3298.
47. Tam M. MyD88 and IFN- α/β differentially control maturation of bystander but not Salmonella-associated dendritic cells or CD11c(int)CD11b+ cells during infection / M. Tam, M. Sundquist, M. Wick // *Cell. Microbiol.* — 2008. — Vol. 10, № 7. — P. 1517–1529.
48. Sashinami H. The cytokine balance in the maintenance of a persistent infection with Salmonella enterica serovar Typhimurium in mice / H. Sashinami, T. Yamamoto, A. Nakane // *Cytokine* — 2006. — Vol. 33, № 4. — P. 212–218.
49. Diepen van A. Treatment with anti-TNF- α does not induce reactivation of latent Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in C3H/HeN mice / A. van Diepen, C. Martina, R. Flierman // *Scand. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 65, № 5. — P. 407–411.
50. Романова Ю.М. Механизмы активации патогенных бактерий в организме хозяина / Ю.М. Романова, Р.К. Бошнаков, Т.В. Баскакова, А.Л. Гинцбург // *Ж. микробиол.* — 2000. — № 4. Приложение. — С. 7–11.
51. Романова Ю.М. Активация размножения Salmonella typhimurium в органах зараженных животных при действии ФНО- α и острого γ -облучения / Ю.М. Романова, О.Н. Щегловитова, Р.К. Бошнаков и др. // *Rus. J. Immunol.* — 2002. — Vol. 7, № 2. — P. 129–134.
52. Raupach B. Caspase-1-mediated activation of IL-1 β and IL-18 contributes to innate immune defenses against Salmonella enterica serovar Typhimurium infection / B. Raupach, S. Peuschel, D. Monack, A. Zychlinsky // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74, № 8. — P. 4922–4926.
53. Godinez I. Interleukin-23 orchestrates mucosal responses to Salmonella enterica serotype Typhimurium in the intestine / I. Godinez, M. Rafatellu, H. Chu et al. // *Infect. Immun.* — 2009. — Vol. 77, № 1. — P. 387–398.
54. Lehmann J. IL-12p40-dependent agonistic effects on the development of protective innate and adaptive immunity against Salmonella enteritidis / J. Lehmann, S. Bellmann, C. Werner et al. // *J. Immunol.* 2001. — Vol. 167, № 9. — P. 5304–5315.
55. Price J. Gamma-IFN-independent effects of IL-12 on immunity to Salmonella enterica serovar Typhimurium / J. Price, K. Sempendorfer, R. Mantena et al. // *Infect. Immun.* — 2007. — Vol. 75, № 12. — P. 5753–5762.
56. Srinivasan A. Innate immune activation of CD4 T cells in salmonella-infected mice is dependent on IL-18 / A. Srinivasan, R. Salazar-González, M. Jarcho et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178, № 10. — P. 6342–6349.

57. Netea M. Neutralization of IL-18 reduces neutrophil tissue accumulation and protects mice against lethal *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* endotoxemia / M. Netea, G. Fantuzzi, B. Kullberg et al. // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164, № 5. — P. 2644–2649.
58. Железникова Г.Ф. Роль гамма-интерферона в иммунопатогенезе инфекций (обзор литературы) / Г.Ф. Железникова // *Клин. лаб. диагностика* — 2008. — № 4. — С. 3–8.
59. Harrington L. A role for natural killer cells in intestinal inflammation caused by infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium / L. Harrington, C. Srikanth, R. Antony et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2007. — Vol. 51, № 2. — P. 372–380.
60. Berntman E. The role of CD1d-restricted NK T lymphocytes in the immune response to oral infection with *Salmonella typhimurium* / E. Berntman, J. Rolf, C. Johansson et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35, № 7. — P. 2100–2109.
61. Naiki Y. Regulatory role of peritoneal NK1.1 + $\alpha\beta$ T cells in IL-12 production during *Salmonella* infection / Y. Naiki, H. Nishimura, T. Kawano et al. // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 163, 4. — P. 2057–2063.
62. Naiki Y. $\gamma\delta$ T cells may dichotomously modulate infection with avirulent *Salmonella choleraesuis* via IFN- γ and IL-13 in mice / Y. Naiki, H. Nishimura, S. Itoharu, Y. Yoshikai // *Cell. Immunol.* — 2000. — Vol. 202, N 1. — P. 61–69.
63. Yrlid U. In vivo activation of dendritic cells and T cells during *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection / U. Yrlid, M. Svensson, A. Håkansson et al. // *Infect. Immun.* 2001. — Vol. 69, № 9. — P. 5726–5735.
64. John B. Role of IL-12-independent pathways in regulating generation of IFN- γ component of T cell responses to *Salmonella typhimurium* / B. John, D. Rajagopal, A. Pashine et al. // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169, № 5. — P. 2545–2552.
65. Bao S. Interferon-gamma plays a critical role in intestinal immunity against *Salmonella typhimurium* infection / S. Bao, K. Beagley, M. France et al. // *Immunol.* — 2000. — Vol. 99, № 3. — P. 464–472.
66. Gajendran N. Regional IFN- γ expression is insufficient for efficacious control of food-borne bacterial pathogens at the gut epithelial barrier / N. Gajendran, H. Mittrücker, K. Bordsch et al. // *Int. Immunol.* — 2007. — Vol. 19, № 9. — P. 1075–1081.
67. Koebernick H. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) plays a pivotal role in immunity against *Salmonella typhimurium* / H. Koebernick, L. Grode, J. David et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2002. — Vol. 99, № 21. — P. 13681–13686.
68. Fahy O. Control of *Salmonella* dissemination in vivo by macrophage inflammatory protein (MIP)-3 α /CCL20 / O. Fahy, S. Townley, N. Coates et al. // *Lab. Invest.* — 2004. — Vol. 84, № 11. — P. 1501–1511.
69. Fahy O. CXCL16 regulates cell-mediated immunity to *Salmonella enterica* serovar Enteritidis via promotion of gamma-interferon production / O. Fahy, S. Townley, S. McColl // *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74, № 12. — P. 6885–6894.
70. Depaolo R. The chemokine CCL2 is required for control of murine gastric *Salmonella enterica* infection / R. Depaolo, R. Lathan, B. Rollins, W. Karpus // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol. 73, № 10. — P. 6514–6522.
71. Galdiero M. Effect of transforming growth factor beta on experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice / M. Galdiero, A. Marcatili, G. Cipollaro de l'Ero et al. // *Infect. Immun.* — 1999. — Vol. 67, № 3. — P. 1432–1438.
72. Grassl G. Chronic enteric salmonella infection in mice leads to severe and persistent intestinal fibrosis // G. Grassl, Y. Valdez, K. Bergstrom et al. // *Gastroenterology* — 2008. — Vol. 134, № 3. — P. 768–780.
73. Izadpanah A. Regulated MIP-3 α /CCL20 production by human intestinal epithelium: mechanism for modulating mucosal immunity / A. Izadpanah, M. Dwinell, L. Eckmann et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 4. — P. 710–719.
74. Berin M. Production of MDC/CCL22 by human intestinal epithelial cells / M. Berin, M. Dwinell, L. Eckmann, M. Kagnoff // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 280, № 6. — P. 217–226.
75. Maaser C. Ubiquitous production of macrophage migration inhibitory factor by human gastric and intestinal epithelium / C. Maaser, L. Eckmann, G. Paesold et al. // *Gastroenterology* — 2002. — Vol. 122, № 3. — P. 667–680.
76. Stoycheva M. Cytokines in *Salmonella* infection / M. Stoycheva, M. Murdjeva // *Folia Med. (Plovdiv)* — 2004. — Vol. 46, № 4. — P. 5–10.
77. Lin C. The diagnostic value of serum IL-6 and IL-8 in children with acute gastroenteritis / C. Lin, C. Hsieh, S. Chen et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2006. — Vol. 43, № 1. — P. 25–29.
78. Мартынова Н.Н. Динамика содержания цитокинов и газового состава крови больных сальмонеллезом и острым шигеллезом / Н.Н. Мартынова, М.Н. Аленов, С.Г. Пак, К. Умбетова // *Тер. Архив* — 2006. — Т. 78, № 11. — С. 24–27.
79. Stoycheva M. Serum levels of IFN- γ , IL-12, TNF- α , and IL-10, and bacterial clearance in patients with gastroenteric *Salmonella* infection / M. Stoycheva, M. Murdjeva // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 37, № 1. — P. 11–14.
80. Железникова Г.Ф. Продукция цитокинов при сальмонеллезной инфекции у детей / Г.Ф. Железникова, О.А. Волохова, М.К. Бехтерева, Н.Е. Монахова // *Росс. алергол. журнал* — 2009. — № 3, вып. 1. — С. 462.
81. Mizuno Y. Th1 and Th2-inducing cytokines in *Salmonella* infection / Y. Mizuno, H. Takada, A. Nomura et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2003. — Vol. 131, № 1. — P. 111–117.
82. Pascual D. The protective role of IL-18 in *Salmonella* infection / D. Pascual // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 14, № 3. — P. 265–271.
83. Fieschi C. The role of IL-12 in human infectious diseases: only a faint signature // C. Fieschi, J. Casanova // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — Vol. 33, № 6. — P. 1461–1464.
84. Lin A. Host defense against *Salmonella* and rotaviral gastroenteritis: a serial study of transcriptional factors and cytokines / A. Lin, C. Lin, C. Chen, W. Chen // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* — 2008. — Vol. 41, № 3. — P. 265–271.
85. Ottenhoff T. Genetics, cytokines and human infectious disease: lessons from weakly pathogenic mycobacteria and salmonellae / T. Ottenhoff, F. Verreck, E. Lichtenauer-Kaligis et al. // *Nat. Genet.* — 2002. — Vol. 32, № 1. — P. 97–105.
86. Janssen R. Divergent role for TNF- α in IFN- γ -induced killing of *Toxoplasma gondii* and *Salmonella typhimurium* contributes to selective susceptibility of patients with partial IFN- γ receptor deficiency / R. Janssen, A. Van Wengen, E. Verhard et al. // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 169, № 7. — P. 3900–3907.
87. Cleary A. Impaired accumulation and function of memory CD4 T cells in human IL-12 receptor beta 1 deficiency / A. Cleary, W. Tu, A. Enright et al. // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170, № 1. — P. 597–603.
88. MacLennan C. IL-12 and IL-23 are key cytokines for immunity against *Salmonella* in humans / C. MacLennan, C. Fieschi, D. Lammas et al. // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190, № 10. — P. 1755–1757.
89. Vosse van de E. Human host genetic factors in mycobacterial and *Salmonella* infection: lessons from single gene disorders in IL-12/IL-23-dependent signaling that affect innate and adaptive immunity / E. van de Vosse, T. Ottenhoff // *Microbes Infect.* — 2006. — Vol. 8, № 4. — P. 1167–1173.

90. House D. Cytokine release by lipopolysaccharide-stimulated whole blood from patients with typhoid fever / D. House, N. Chinh, T. Hien et al. // J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 186, № 2. — P. 240–245.
91. Fidan I. Effects of recombinant interferon-gamma on cytokine secretion from monocyte-derived macrophages infected with *Salmonella typhi* / I. Fidan, E. Yesilyurt, F. Gurelik et al. // Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 31, № 6. — P. 467–475.
92. Salerno-Gonçalves R. Characterization of CD8⁺ effector T cell responses in volunteers immunized with *Salmonella enterica* serovar Typhi strain Ty21a typhoid vaccine / R. Salerno-Gonçalves, M. Pasetti, M. Sztein // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169, № 4. — P. 2196–2203.
93. Sztein M. Cell-mediated immunity and antibody responses elicited by attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhi strains used as live oral vaccines in humans / M. Sztein // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, Suppl. 1. — P. 15–19.
94. Salazar-González R. Induction of cellular immune response and anti-*Salmonella enterica* serovar typhi bactericidal antibodies in healthy volunteers by immunization with a vaccine candidate against typhoid fever / R. Salazar-González, C. Maldonado-Bernal, N. Ramírez-Cruz et al. // Immunol. Lett. — 2004. — Vol. 93, № 2–3. — P. 115–122.
95. Wahid R. Cell-mediated immune responses in human after immunization with one or two doses of oral live attenuated typhoid vaccine CVD 909 / R. Wahid, R. Salerno-Gonçalves, C. Tacket et al. // Vaccine — 2007. — Vol. 25, № 8. — P. 1416–1425.

Контактная информация:

Железникова Г.Ф. Тел. 8(812)234-90-06 E-mail: zheleznikova.galina@gmail.com