

В.М. Бондаренко

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО РАСПОЗНАВАНИЯ КОММЕНСАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, г. Москва

Представлены современные данные о распознавании Toll-подобными рецепторами представителей нормальной микрофлоры кишечника, необходимой для поддержания гомеостаза организма хозяина. При дисбалансе защитных иммунологических механизмов могут развиваться патологические изменения органов и тканей, включая хронические воспалительные процессы.

Ключевые слова: комменсальная микрофлора, условно патогенные микроорганизмы, образраспознающие рецепторы, цитопротекторные белки.

ROLE OF IMMUNOLOGICAL RECOGNITION OF COMMENSAL MICROFLORA IN HUMAN PATHOLOGY

V.M. Bondarenko

N.F. Gamaleya Research Institute of epidemiology and microbiology, Moscow

The novel materials about recognition of commensal microflora by pattern recognition receptors. This recognition in physiology state is required for intestinal homeostasis and reparation, also for induction of cytoprotective heat proteins synthesis. The polyorganic lesions can occur as site effect of TLR reactions with their ligands including.

Key words: commensal microflora, potential pathogenic microorganisms, Toll-like receptors, cytoprotective proteins.

Изучению комменсальной (симбиотической) микрофлоры, заселяющей открытые полости человека, уделялось и уделяется довольно значительное внимание. Большинство исследований в этой области было посвящено изучению нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Этот биотоп заселяют многочисленные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, причем самое большое их количество обитает в толстой кишке. Масса нормальной микрофлоры кишечника человека составляет около 2,5 кг, а численность микробных клеток в кишечнике может достигать 10^{14} на 1 грамм фекалий. Суммарный генофонд этих клеток содержит около 400 тыс. генов, то есть значительно больше генома человека.

Сам факт сосуществования человека с таким огромным количеством микроорганизмов позволяет полагать, что этот симбиоз дает определенные преимущества. Действительно, многообразная полезная функциональная активность нормальной микрофлоры хорошо известна, что стимулировало разработку и применение в медицинской практике широкого спектра пробиотических препаратов [4, 16, 28, 30, 35]. В настоящей работе рассматриваются новые сведения о механизмах взаимодействия комменсальной микрофлоры с организмом человека, в частности, сведения о взаимодействии микрофлоры с образраспознающими рецепторами (ОРР). Понятие об этих рецепторах было введено в 1989 г. С.А. Janeway [27], который изучал так называемые лектиновые рецепторы. Сейчас известно несколько семейств ОРР, из которых наиболее изучены Toll-подобные рецепторы (TLR) [19, 33, 40, 43]. Они размещаются на клетках эпителия, эндотелия, на моноцитах и макрофагах, полиморфно-ядерных лейкоцитах, дендритных и других клетках, вступающих в контакт

с микроорганизмами, вирусами и их компонентами. TLR распознают главным образом чужеродные агенты (лиганды) и запускают каскад реакций, которые обеспечивают передачу сигнала к ядру клетки, вследствие чего активируется ядерный фактор NF- κ B и начинается транскрипция и синтез ряда биоактивных молекул. Ядерный фактор NF- κ B представляет собой группу эволюционно консервативных белков, присутствующих в цитоплазме. При активации эти белки перемещаются в ядро клетки, связываются с промоторными участками и обеспечивают экспрессию многих генов [5, 17, 18, 23, 24, 39]. К их числу относятся гены, кодирующие синтез цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), гамма-интерферона (ИФ- γ), адгезивных молекул межклеточного взаимодействия (ICAM, VCAM, ELAM и др.), острофазных белков, ферментов (NO-синтаза, циклооксигеназа-2), антимикробных пептидов (β -дефенсина), молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA), регуляторов апоптоза (Fas, С-мус, p53, циклин D 1 и др.). Следовательно, активация NF- κ B под действием различных агенов, распознаваемых Toll-подобными рецепторами, вызывает координированное усиление экспрессии многих генов, продукты которых принимают участие в иммунном, воспалительном, апоптозном и других защитных процессах.

В настоящее время у человека и мыши известны не менее 11 TLR (TLR1-11), причем у мыши еще не обнаружен TLR10, а у человека не описан TLR11 [18]. Рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR11 размещаются на поверхности клеток и распознают поверхностные компоненты микроорганизмов. Рецепторы TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 расположены

внутри клеток и распознают структуры нуклеиновых кислот. Внутри клеток локализуется также рецептор NOD₂, распознающий мурамилпептиды [19]. TLR характеризуются выраженной способностью формировать гомо- и гетеродимеры и комплексы с другими рецепторами и молекулярными структурами. Известны димеры TLR4 и вспомогательного белка MD-2, TLR1 и TLR2, TLR2 и TLR6. В распознавании и связывании бактериальных липополисахаридов (ЛПС) участвуют TLR4, белки LBP (LPS binding protein), CD14 и MD-2. При этом связывание лиганда осуществляет белок MD-2, после чего связанный ЛПС вызывает олигомеризацию TLR4 и активизацию сигнального каскада реакций [5, 21, 33]. Диаметры TLR1 и TLR2, TLR2 и TLR6 распознают липопептиды, ассоциированные с пептидогликанами грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В распознавании липопептидов и липотейхоевых кислот принимают участие также рецепторные белки CD14 и CD36. В распознавании зимозана участвуют TLR4 и рецептор дектин-1. При этом дектин-1 связывает зимозан, а TLR4 запускает каскад провоспалительных реакций. В комплексе с другими рецепторами и структурами TLR обеспечивает распознавание консервативных структур микроорганизмов и вирусов, таких как ЛПС, пептидогликан, липопептиды и липотейхоевые кислоты, флагеллин, бактериальная и вирусная ДНК, вирусная двухцепочечная РНК.

Сигнальные реакции, запускаемые распознаванием перечисленных лигандов Toll-подобными рецепторами, обеспечивают защиту макроорганизма, развитие воспалительной реакции, функционирование врожденного и развитие приобретенного иммунитета [5, 17, 18, 28, 33]. Ранее полагали, что макроорганизм не отвечает воспалительной реакцией на комменсальную микрофлору кишечника, так как после рождения ребенка развивается местная толерантность. Предполагалось, что в ответ на контакт с нормальной микрофлорой развивается супрессия TLR, вследствие чего лиганды микрофлоры не распознаются [14, 15]. Было высказано также предположение о том, что TLR кишечного эпителия распознают нормальную микрофлору только после появления в бактериальных клетках белков теплового шока, которые синтезируются в ответ на действие стрессовых факторов, например, высокой температуры, антибиотиков и других антибактериальных агентов. Авторы этого предложения [16] полагают, что клетки кишечного эпителия отличают патогенные микроорганизмы от нормальной микрофлоры благодаря TLR, которые в норме не реагируют на лиганды этой микрофлоры. Однако это предположение не подтвердилось.

Известно уже немало публикаций, показывающих, что нормальная микрофлора кишечника взаимодействует с TLR в физиологических условиях. Среди них особое место занимает работа S. Rakoff-Wahoum et al. [37], в которой довольно подробно изучено взаимодействие комменсальной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами. В экспериментах были использованы мыши, у которых вследствие

мутаций отсутствовали функции адапторной молекулы MyD88, и мыши с дефектом рецепторов TLR2 или TLR4. Молекула MyD88 вовлечена в передачу сигнала после взаимодействия лигандов с любым Toll-подобным рецептором и необходима для индукции синтеза провоспалительных и других цитокинов. Рецепторы TLR4 и TLR2 распознают ЛПС грамотрицательных бактерий, липотейхоевую кислоту и другие компоненты грамположительных бактерий соответственно [37]. У животных вызывали повреждения кишечного эпителия путем перорального введения декстрансульфата натрия. У животных, дефектных по MyD88, тяжесть поражений кишечного эпителия, потеря веса и смертность были весьма высокими по сравнению с животными дикого типа. Повышенная чувствительность к декстрансульфату натрия была обнаружена также у животных, дефектных по TLR4 и TLR2, хотя у этих мышей чувствительность к повреждающему действию декстрансульфата была меньшей, чем у животных с дефектным MyD88. Проведенный анализ позволил установить, что у животных с дефектным MyD88 нарушен гомеостаз кишечного эпителия, синтез протективных цитокинов до и после обработки декстрансульфатом, в том числе синтез белков теплового шока. Высокая чувствительность нокаутных (дефектных) животных не была связана с избыточным ростом кишечной микрофлоры. Более того, подавление микрофлоры путем введения животным антибиотиков приводило к подавлению синтеза протективных цитокинов и повышению чувствительности к декстрансульфату. Введение ЛПС или липотейхоевой кислоты в относительно небольших дозах защищало таких животных от повреждающего действия декстрансульфата. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что нормальная микрофлора кишечника не только постоянно взаимодействует с рецепторами TLR, но и обеспечивает благодаря этому взаимодействию осуществление важных физиологических функций в макроорганизме. Рецепторы TLR обеспечивают по крайней мере две функции: 1) защиту от инфекции и 2) поддержание тканевого гомеостаза. В осуществлении обеих функций весьма значима роль лигандов нормальной микрофлоры кишечника.

Интересные результаты были получены также в исследованиях D. Rachmilevitz et al. [37]. Исследовали терапевтическое действие пробиотика VSL-3 при экспериментальном колите после перорального введения декстрансульфата натрия мышам дикого типа и дефектным по адаптеру MyD88 или одному из рецепторов TLR2, TLR4 и TLR9. Мышам вводили в желудок или под кожу живые, облученные γ -лучами или обработанные ДНК-азой бактериальные клетки пробиотика VSL-3, их ДНК, нативную или метилированную, а также ДНК *E. coli* и тимуса теленка. Введение ДНК пробиотика и *E. coli* смягчало течение колита, а введение метилированной ДНК пробиотика, ДНК тимуса теленка и клеток пробиотика, обработанных ДНК-азой, такого эффекта не давали. Тяжесть течения колитов снижалась в одинаковой степени при введении

живых или убитых облучением бактерий пробиотика. У мышей, дефицитных по TLR2 или TLR4, тяжесть течения колита несколько снижалась. При дефиците TLR9 терапевтический эффект полностью отсутствовал. Следовательно, для терапевтического эффекта необходимо взаимодействие живых или убитых облучением бактерий пробиотика или их ДНК с Toll-подобными рецепторами, особенно с TLR9. Кроме того, было показано также, что терапевтическое действие пробиотика при хроническом воспалительном процессе у мышей в эксперименте зависело от способности лактобацилл подавлять экспрессию провоспалительных цитокинов [33]. Бифидобактерии, также как и лактобациллы, могут подавлять экспрессию провоспалительных и других цитокинов, в частности подавлять индуцирующее действие ЛПС [29]. Различные виды лактобацилл в норме активируют также иммунную систему, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами [35, 40]. Иммунная система кишечника в норме распознает и отвечает на антигены микрофлоры, и микрофлора может влиять на экспрессию генов в клетках, презентующих антигены [28, 32, 35].

Взаимодействие лигандов кишечной микрофлоры в физиологических условиях обеспечивает баланс функций кишечного эпителия и других клеток, баланс синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и протективных факторов. Этот баланс может легко нарушаться в связи с неблагоприятным действием многих социальных и техногенных факторов, что приводит к нарушениям состава и численности кишечной микрофлоры, то есть к развитию дисбактериозов. Особый интерес вызывают дисбактериозы с повышенным содержанием эшерихий и других грамотрицательных бактерий. Эти дисбактериозы сопровождаются транслокацией бактерий и их ЛПС в кровоток и внутренние органы [5, 15, 29]. Факт постоянного или периодического проникновения эндотоксина в кровоток подтверждается данными о том, что на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов у большинства обследованных людей можно обнаружить эндотоксин, связанный с Fc-рецептором [13]. В литературе на основании анализа многочисленных данных об эффектах действия эндотоксина неоднократно высказывалось предположение о возможной связи эндотоксемии и атеросклероза [5, 42]. Известно, что в формировании атеросклеротических бляшек участвуют клетки эндотелия и гладких мышц, макрофаги/моноциты, лимфоциты, тромбоциты, соединительно-тканые элементы, а также противовоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли TNF- α , факторы роста, адгезины и другие биоактивные молекулы.

В основе атеросклероза как хронического воспалительного процесса лежат альтерация, активация и пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также активация макрофагов, локализованных в интиме артерий. Активированные макрофаги в избыточном количестве поглощают эфиры ХС из ЛПНП и ЛПОНП и превращаются в перенасыщенные ХС пенистые клетки, появление которых является ранним признаком формирования

атером. Процесс завершается образованием соединительно-тканной капсулы и формированием в конечном итоге фиброзной атеросклеротической бляшки [8, 9]. В связи с участием в патогенезе атеросклероза воспалительного процесса можно было предполагать, что в иницировании атерогенеза важную роль играют инфекционные агенты, компоненты или продукты которых, как известно, являются широко распространенной причиной воспаления [23, 33]. Предположение о возможной связи эндотоксемии и атеросклероза вполне согласуется с клиническими данными об определяющей патогенетической роли эндотоксемии при ишемической болезни сердца и нижних конечностей [13]. Этот постулат получил весьма серьезное подтверждение при изучении функций различных рецепторов TLR. Было показано, что при мутации в гене *tlr4*, который детерминирует синтез рецептора TLR4, распознающего ЛПС, отменяется ответ на ЛПС и повышается чувствительность к инфекциям, вызванным грамотрицательными микроорганизмами, но снижается риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда [26]. Отмечено, что при этом снижается также концентрация провоспалительных цитокинов, фибриногена и растворимых адгезинов, принимающих участие в формировании атеросклеротических бляшек. Иными словами, при мутационном дефекте рецептора TLR4 подавляется экспрессия генов, транскрипция которых запускается после взаимодействия образующего рецептора и соответствующего лиганда.

Эти материалы, без сомнения, показывают, что в патогенезе атеросклероза принимают участие ЛПС и TLR4. Тем не менее нельзя исключить, что в иницировании атерогенеза могут принимать участие не только ЛПС, но и другие компоненты кишечной микрофлоры. В атеросклеротических бляшках выявлена повышенная экспрессия не только рецептора TLR4, но и рецептора TLR2, распознающего пептидогликан и другие биологически активные компоненты грамположительных бактерий. Кроме того, в атеросклеротических бляшках обнаружен в высоких концентрациях сам пептидогликан, что может, вероятно, способствовать хронизации воспалительного процесса [22, 23, 34]. При острой коронарной недостаточности и при инфаркте миокарда выявлена повышенная активность рецепторов TLR4 и TLR2/6 на моноцитах и высокое содержание противовоспалительных цитокинов [11, 22].

Важно отметить, что бактериальные лиганды могут взаимодействовать с рецепторами, расположенными на кардиомиоцитах и клетках других тканей, ведущих к их повреждению. В экспериментах на мышцах было показано, что нарушения сократимости сердечной мышцы могут быть обусловлены взаимодействием рецептора TLR2 с бактериальным липопроотеином, ассоциированным с пептидогликаном клеточной стенки [23, 45]. Л.В. Ковальчук и др. [11] показали, что рецепторы врожденного иммунитета играют важную роль в развитии острого инфаркта миокарда. Авторы полагают, что при острых патологических процессах может иметь место не только высокая экспрессия и активация Toll-подобных ре-

цепторов на клетках врожденного иммунитета, но и высокая экспрессия и активация этих рецепторов, на клетках-мишенях (сосудов, сердца, почек и др.), что может приводить к деструкции тканей. Такой механизм может обуславливать, в частности, повреждение клеток эндотелия при действии бактериальных лигандов Toll-подобных рецепторов. Именно такой механизм может лежать в основе возникновения полиорганных повреждений при действии эндотоксина, включая сосудистую и нервную системы [3, 7–9].

Интерес вызывает вопрос о роли эндогенных лигандов рецепторов TLR, в частности, белков теплового шока, фибриногена, компонентов фибронектина, β -дефенсина и некоторых других [41]. Особое внимание привлекают данные о роли белков теплового шока. Эти белки представляют собой целое семейство стрессовых белков, обладающих высокой степенью гомологии у различных видов организмов, от бактерий до человека. Они выполняют цитопротективные функции и являются лигандами Toll-подобных рецепторов, в частности, рецептор TLR4 распознает белок p60, а рецептор TLR2 взаимодействует с белком p70. Иммунизация животных белком теплового шока приводит к возникновению атеросклеротических повреждений [44]. Антитела к белкам теплового шока в присутствии комплемента вызывают повреждения клеток эндотелия [44]. Обнаружена корреляция между наличием антител к белкам теплового шока и атеросклеротическими поражениями [44]. При сердечной недостаточности после инфаркта миокарда были определены высокие уровни циркулирующего белка теплового шока p70 и наличие системной воспалительной реакции, опосредованной моноцитарным TLR2-сигналом [38].

Таким образом, белки теплового шока принимают участие в патогенезе атеросклероза. При этом нужно принимать во внимание, что синтез этих белков индуцируется через Toll-рецепторы. Белки теплового шока не синтезируются у животных при мутационном дефекте адапторной молекулы MyD88, через которую передаются сигналы от всех рецепторов TLR [37]. Поэтому можно полагать, что синтез белков теплового шока индуцируют компоненты микрофлоры. Совокупность изложенных сведений показывает, что в основе патогенеза атеросклероза лежат реакции, запускаемые вследствие взаимодействия Toll-подобных рецепторов с их лигандами. На этой основе нами была сформулирована так называемая рецепторная теория атеросклероза [14].

Рассмотренные материалы позволяют сделать заключение, что взаимодействие комменсальной микрофлоры с образраспознающими рецепторами играет важную роль и в физиологии, и в патологии человека. Благодаря этому взаимодействию Toll-подобные рецепторы контролируют гомеостаз, индуцируют синтез целого набора провоспалительных, противовоспалительных и протективных факторов. Эти рецепторы главным образом выполняют защитные функции. Патологические процессы можно рассматривать как побочный эффект их взаимодействия со своими лигандами.

Литература / References

1. Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С. и др. Содержание бактериального эндотоксина и цитокинов в крови онкологических больных с послеоперационными осложнениями // Аллергол. иммунол. – 2010. – № 11 (4). – С. 310–313.
2. Бехало В.А., Бондаренко В.М. Иммунологические и молекулярно-генетические основы патогенеза хронических воспалительных заболеваний кишечника // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 215–219.
3. Behalo V.A., Bondarenko V.M. Immunologicheskie i molekularno-geneticheskie osnovy patogeneza hronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanij kishechnika // Immunologija. – 2010. – № 4. – С. 215–219.
4. Бондаренко В.М. Патогенетическая роль нарушенной микробиоты кишечника в полиорганной патологии пищеварительного тракта человека // Донозоология. – 2007. – № 1. – С. 27–31.
5. Bondarenko V.M. Patogeneticheskaja rol' narushennoj mikrobioty kishechnika v poliorgannoj patologii piwevaritel'nogo trakta cheloveka // Donozologija. – 2007. – № 1. – С. 27–31.
6. Бондаренко В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотиков // БИОпрепараты. – 2010. – № 1. – С. 31–34.
7. Bondarenko V.M. Molekuljarno-kletochnye mehanizmy terapevticheskogo dejstvija probiotikov // BIOpreparaty. – 2010. – № 1. – С. 31–34.
8. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Взаимодействие кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами в норме и патологии // Иммунология. – 2009. – № 5. – С. 317–320.
9. Bondarenko V.M., Lihoded V.G. Vzaimodejstvie kishechnoj mikroflory s Toll-podobnymi receptormi v norme i patologii // Immunologija. – 2009. – № 5. – С. 317–320.
10. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
11. Bondarenko V.M., Maculevich T.V. Disbakterioz kishechnika kak kliniko-laboratornyj sindrom: sovremennoe sostojanie problemy. – М.: GJeOTAR-Media, 2007. – 304 s.
12. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Роль неспецифической инфекции в развитии острой и хронической воспалительной патологии нервной системы // Эпидемиол. инф. болезни. – 2011. – № 4. – С. 8–14.
13. Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V. Rol' nespecifichej infekcii v razvitii ostroj i hronicheskij vospalitel'noj patologii nervnoj sistemy // Jepidemiol. inf. bolezni. – 2011. – № 4. – С. 8–14.
14. Восканьянц А.Н., Нагорнев В.А. Цитокины и воспаление. – 2004. – № 3 (4). – С. 10–13.
15. Voskan'janc A.N., Nagornev V.A. Citokiny i vospalenie. – 2004. – № 3 (4). – С. 10–13.
16. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А. и др. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза // Российский кардиол. журнал. – 2010. – № 82 (2). – С. 84–91.
17. Vorob'eva E.N., Shumacher G.I., Horeva M.A. i dr. Disfunkcija jendotelija – ključevoe zveno v patogeneze ateroskleroza // Rossijskij kardiol. zhurnal. – 2010. – № 82 (2). – С. 84–91.
18. Ковальчук Л.В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И.И. Мечникова // Журн. микробиол. – 2008. – № 5. – С. 10–15.
19. Koval'chuk L.V. Uchenie o vospalenii v svete novyh dannyh: razvitie idej I.I. Mechnikova // Zhurn. mikrobiol. – 2008. – № 5. – С. 10–15.
20. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии острого инфаркта миокарда // Журн. микробиол. – 2008. – № 4. – С. 64–68.
21. Koval'chuk L.V., Horeva M.V., Varivoda A.S. i dr. Rol' receptorov vrozhdennogo immuniteta v razvitii ostrogo infarkta miokarda // Zhurn. mikrobiol. – 2008. – № 4. – С. 64–68.

12. *Лебедев К.А., Понякина И.Д.* Иммунофизиология эндогенных инфекций (определяющая роль образразознающих рецепторов) // *Аллергол. иммунол.* – 2006. – № 2. – С. 207–313.

Lebedev K.A., Poniakina I.D. Immunofiziologija jendogennyh infekcij (opredelajujuvaja rol' obrazrazpoznajuwih receptorov) // *Allergol. immunol.* – 2006. – № 2. – С. 207–313.

13. *Лиходед В.Г., Бондаренко В.М.* Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника. – М.: Медицина, 2007. – 215 с.

Lihoded V.G., Bondarenko V.M. Antijendotoksinovyyj immunitet v reguljacii chislennosti jesherihioznoj mikroflory kishechnika. – М.: Medicina, 2007. – 215 s.

14. *Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л.* Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза // *Рос. кардиол. журнал.* – 2010. – № 2. – С. 92–96.

Lihoded V.G., Bondarenko V.M., Gincburg A.L. Jekzogennye i jendogennye faktory v patogeneze ateroskleroza. Receptornaja teorija aterogeneza // *Ros. kardiol. zhurnal.* – 2010. – № 2. – С. 92–96.

15. *Лыкова Е.А., Бондаренко В.М., Воробьев А.А., Суджан Е.В.* Бактериальная эндотоксинемия у детей с дисбиозом кишечника // *Журн. микробиол.* – 1999. – № 3. – С. 67–70.

Ljkova E.A., Bondarenko V.M., Vorob'ev A.A., Sudzhan E.V. Bakteriálnaja jendotoksinemija u detej s disbiozom kishechnika // *Zhurn. mikrobiol.* – 1999. – № 3. – С. 67–70.

16. *Парфенов А.И., Бондаренко В.М.* Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника // *Гастроэнтерология. Приложение Consilium Medicum.* – 2009. – № 2. – С. 67–70.

Parfenov A.I., Bondarenko V.M. Reguljacija sootnoshenija mezhd normal'noj i patologicheskoj mikrofloroj kishechnika // *Gastrojenterologija. Prilozhenie Consilium Medicum.* – 2009. – № 2. – С. 67–70.

17. *Фрейдлин И.С.* Взаимосвязи врожденного и приобретенного иммунитета при инфекциях (ревизия классических догм) // *Инфекция и иммунитет.* – 2011. – № 1 (3). – С. 199–206.

Frejdlin I.S. Vzaimosvjazi vrozhdenного i priobretennogo immuniteta pri infekcijah (revizija klassicheskikh dogm) // *Infekcija i immunitet.* – 2011. – № 1 (3). – С. 199–206.

18. *Хаитов Р.М., Пауценков М.В., Пинегин Б.В.* Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // *Иммунология.* – 2009. – № 1. – С. 66–76.

Haitov R.M., Pawenkov M.V., Pinegin B.V. Rol' patternraspoznajuwih receptorov vo vrozhdenном i adaptivном immunitete // *Immunologija.* – 2009. – № 1. – С. 66–76.

19. *Akira S.* Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – № 4. – P. 499–511.

20. *Ando T., Brown R.F., Berg R.D., Dunn A.J.* Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indolamine metabolism // *Am. J. Physiol.* – 2000. – Vol. 279 (6). – R2164–R2172.

21. *Armant M.A., Matthew E.J.* Toll-like receptors: a family pattern-recognition receptors in mammals // *Genome Biol.* – 2002. – Vol. 3 (1). – P. 3011–3020.

22. *Aukrust P., Gullestad L., Ueland T. et al.* Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heartfailure potential therapeutic implications // *Annad. Med.* – 2005. – Vol. 37. – P. 74–85.

23. *Boyd J.H., Mathur S., Wang T. et al.* Toll-like receptor stimulator in cardiomyocytes decreased contractility and initiates an NF-kB dependent inflammatory response // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 73 (3). – P. 384–393.

24. *Chen F., Castranova V., Shi X., Demers L.M.* New insights into the role of nuclear factor-kappa B, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases // *Clin. Chem.* – 1999. – Vol. 45. – P. 7–17.

25. *Cohen N., Morriset J., Emilie D.* Induction of tolerance by Porphyromonas gingivalis on APCs // *J. Dent. Res.* – 2004. – Vol. 83 (5). – P. 420–433.

26. *Erridge C., Stewart J., Poxton I.R.* Monocytes heterozygous for the Asp299Gly and Thr399Ile mutations in the Toll-like receptor 4 gene show no deficit lipopolysaccharide signaling // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 1787–1791.

27. *Janeway C.A.* Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // *Cold Spring Harbor Symposium Quant Biology.* – 1989. – Vol. 54. – P. 1–13.

28. *Kelly D., Conway S., Amirov R.* Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation // *Trends Immunol.* – 2005. – Vol. 26 (6). – P. 326–333.

29. *Lan J.G., Cruickhank S.M., Singh J.C. et al.* Different cytokine response of primary colonic epithelial cells to commensal bacteria // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11 (22). – P. 3375–3384.

30. *Leebeer S., Vanderleyden J. De Keersmaecher S.J.* Genes and molecules of Lactobacilli supporting probiotic action // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2008. – Vol. 72 (4). – P. 728–764.

31. *Mayer M.* Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumonia: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99 (12). – P. 1560–1566.

32. *Melmed G., Thomas L.S., Lee N. et al.* Human intestinal epithelial cells are broadly unresponsive to Toll-like receptor 2-dependent bacterial ligands: implications for host-microbial interactions in the gut // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 170 (3). – P. 1405–1415.

33. *Miyake K.* Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors // *Sem. Immunol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 3–10.

34. *Ott S.J., El Mokharti N.E., Musfeldt M. et al.* Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesion of patient with coronary heart disease // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P. 929–937.

35. *Perdigon G., Galdeano C.M., Valdez J.C. et al.* Interaction of lactic acid bacteria with gut immune system // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 56 (Suppl. 4). – P. 21–26.

36. *Rachmilevitz D., Katakura K., Karmeli F. et al.* Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effect of probiotics murine experimental colitis // *Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 126 (2). – P. 520–528.

37. *Rakoff-Wahoum S., Paglino J., Varzaneh E.F. et al.* Recognition of commensal microflora by toll-like receptors required for intestinal homeostasis // *Cell.* – 2004. – Vol. 118 (2). – P. 229–241.

38. *Sato M., Shimoda Y., Akatsu T. et al.* Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammation reaction through monocyte Toll signal in patients with heat failure after acute myocardial infarction // *Eur. Soc. Cardiol.* – 2006. – Vol. 8. – P. 810–815.

39. *Tak P.P., Firestein G.S.* NF-kB: a key role in inflammatory diseases // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107 (1). – P. 7–11.

40. *Vinderola C.G., Matar C., Perdigon G.* Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria: involvement of Toll-like receptors // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2005. – Vol. 12 (9). – P. 1075–1084.

41. *Wallin R.P., Lundquist A., More S.H. et al.* Heat-shock proteins as activators of innate immune system // *Trends Immunol.* – 2002. – Vol. 23. – P. 130–135.

42. *Wiederman C.J., Kiechl S., Dunzendorfer S. et al.* Endotoxemia and atherosclerosis // *J. Endotox. Res.* – 2000. – Vol. 6 (2). – P. 86–89.

43. *Underhill D.M.* Toll-like receptors and microbes take aim at each other // *Curr. Opin. Immunol.* – 2004. – Vol. 16. – P. 483–487.

44. *Xu Q., Willet J., Marosi M. et al.* Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with atherosclerosis // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341 (8840). – P. 255–259.

Бондаренко Виктор Михайлович (контактное лицо) – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией генетики вирулентности микроорганизмов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалея. E-mail: brm@gamaleya.org.