

# ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ ПАТТЕРН- РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ МОНОЦИТОПОДОБНЫХ КЛЕТОК ТНР-1 НА ИХ ТРАНСЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ МИГРАЦИЮ

Старикова Э.А.<sup>1</sup>, Соколов Д.И.<sup>2</sup>, Бурова Л.А.<sup>1</sup>,  
Сельков С.А.<sup>2</sup>, Фрейдлин И.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

**Резюме.** Целью исследования было сравнительное изучение влияния бактериальных компонентов (липополисахарида (ЛПС) бактериальной стенки *E. coli* (055:B5) и ультразвукового лизата *Streptococcus pyogenes* тип М1 (штамм 40/58)) на процесс трансэндотелиальной миграции моноцитоподобных клеток ТНР-1. ЛПС и лизат стрептококка обладали активностью хемоаттрактантов для клеток ТНР-1. Лизат стрептококковых клеток оказывал более выраженное стимулирующее действие на интенсивность трансэндотелиальной миграции по сравнению с ЛПС. При спонтанной трансмиграции клеток ТНР-1 через монослой эндотелиальных клеток в культуральной среде накапливались хемокины RANTES, MCP-1, IL-8, IP-10, секреция которых возрастала в большей степени под влиянием ЛПС, чем под влиянием лизата стрептококка. При спонтанной трансмиграции клеток ТНР-1 через монослой эндотелиальных клеток в супернатантах обнаруживали низкие уровни TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. Секреция этих цитокинов возрастала при трансмиграции в присутствии ЛПС и лизата стрептококка. Эффект усиления секреции провоспалительных цитокинов под влиянием лизата стрептококка был выражен сильнее и при трансмиграции, и в монокультуре клеток ТНР-1. Наши данные выявили зависимость интенсивности трансэндотелиальной миграции от степени активации моноцитов под влиянием лигандов паттерн-распознающих рецепторов (PRR), содержащихся в лизате стрептококка.

**Ключевые слова:** трансэндотелиальная миграция, моноциты, цитокины, хемокины, PRR.

*Starikova E.P., Sokolov D.I., Burova L.A., Sel'kov S.A., Freidlin I.S.*

## EFFECTS OF BACTERIAL LIGANDS OF PATTERN-RECOGNIZING RECEPTORS (PRR) ON MONOCYTE-LIKE THP-1 CELLS UPON THEIR TRANSENDOTHELIAL MIGRATION

**Abstract.** The aim of study was to compare the influence of lipopolysaccharide (LPS) component from Gram-negative bacteria (*E. coli* 055:B5), and a lysate of Gram-positive bacterium (*Streptococcus pyogenes*, type M1, strain 40/58) upon transendothelial migration rates of monocyte-like cells (THP-1 strain). Both LPS and lysate of *Streptococcus pyogenes* acted as chemoattractants for THP-1 cells. We studied components of *Streptococcus pyogenes* proved to be more active stimulants of transendothelial THP-1 cell migration, than LPS from *E. coli*. During spontaneous transmigration of THP-1 cells through a monolayer of endothelial cells, augmented levels of chemokines (RANTES, MCP-1,

**Адрес для переписки:**

197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12,  
отдел иммунологии.

Тел.: (812) 234-16-69.

Факс: (812) 234-94-89.

E-mail: Starickova@yandex.ru

IL-8, IP-10) were noticed, that were more pronounced in presence of LPS. Upon spontaneous transmigration of THP-1 cells through endothelial monolayer, the levels of proinflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1 and IL-6) in cultural medium were found to be rather low. The transmigration-associated secretion of these cytokines increased in presence of LPS and *Streptococcus pyogenes* lysate. Incubation with these bacterial constituents did increase cytokine levels both in monoculture of THP-1 cells and in transmigration model. Our results suggest that the levels of THP-1 transendothelial migration depend mainly on activation of monocyte-like cells influenced by PRR-ligands from *Streptococcus pyogenes* lysate. (*Med. Immunol.*, vol. 10, N 6, pp 571-576)

## Введение

Бактериемия или антигенемия сопутствуют многим инфекциям, вызванным грамположительными и грамотрицательными бактериями. Мишенями действия циркулирующих в крови возбудителей и их компонентов становятся лейкоциты крови и эндотелиальные клетки сосудов. Очаги инфекции, формирующиеся в тканях организма, для защиты от возбудителей нуждаются в притоке мобилизованных из кровотока моноцитов. В связи с этим особое значение приобретает процесс трансэндотелиальной миграции моноцитов. При этом компоненты бактерий могут связываться с паттерн-распознающими рецепторами (PRR) на поверхности клеток, индуцируя активацию функций этих клеток [13].

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния бактериальных компонентов [липополисахарида (ЛПС) бактериальной стенки *E. coli* (055:B5) и лизата *Streptococcus pyogenes* типа M1 (штамм 40/58)] на процесс трансэндотелиальной миграции моноцитоподобных клеток THP-1.

## Материалы и методы

**Характеристики клеток.** Клетки перевиваемой линии THP-1 по основным характеристикам соответствуют промоноцитам, экспрессируют адгезионные молекулы, Fc-рецепторы, молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса, рецепторы компонентов комплемента. Клетки линии THP-1 культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («ICN», США), 50 мкг/мл сульфата гентамицина (АО «Самсон», СПб, РФ), 2 мМоль L-глутамин («ICN», США). Перевиваемая линия эндотелиальных клеток человека EA.hy 926 была любезно предоставлена Dr. Cora-Jean C. Edgell (Университет Северной Каролины, США). Клетки линии EA.hy 926 по основным генотипическим и фенотипическим характеристикам соответствуют эндотелиальным клеткам макрососудов человека. Клетки линии EA.hy 926 культивировали в среде DMEM/F12 («Биолот», СПб, РФ), с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки («ICN», США), 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМоль глутамин («Flow Laboratories»,

Англия) и НАТ («ICN», США). Жизнеспособность клеток до и после инкубации с компонентами бактерий оценивали путем инкубации в 0,1% растворе трипанового синего. Жизнеспособность составляла не менее 98%.

В качестве компонентов бактерий использовали ЛПС грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* 055:B5) и ультразвуковой лизат грамположительных бактерий (гемолитического стрептококка группы А типа M1, штамм 40/58). В исследовании использовали ранее разработанную экспериментальную модель миграции человеческих моноцитоподобных клеток линии THP-1 через монослой эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926 в модифицированных камерах Бойдена (трансвеллах). При выборе оптимальных концентраций бактериальных компонентов оценивали влияние разных концентраций препаратов на уровни экспрессии молекул CD54 на клетках линий THP-1 и EA.hy 926 при 24-часовой инкубации в присутствии препаратов. Уровни экспрессии CD54 определяли методом проточной цитометрии (проточный цитофлуориметр FACSCalibur, «Becton Dickinson», США) с использованием моноклональных антител («Becton Dickinson», США). В качестве оптимальных были выбраны концентрации препаратов, оказывающие наиболее выраженное действие на экспрессию CD54 при отсутствии токсического эффекта: для ЛПС (1 мкг/мл), для лизата стрептококка (0,2 мкг/мл).

**Оценка хемоаттрактантной активности бактериальных компонентов.** Для оценки хемоаттрактантной активности использовали трансвеллы («Becton Dickinson», США) с диаметром пор 8 мкм. Трансвеллы помещали в лунки 24-луночного планшета («Falcon», США). В нижние камеры вносили по 600 мкл такой среды DMEM/F12 («Sigma», США), содержащей бактериальные компоненты. В верхние камеры трансвеллов вносили клетки линии THP-1 по 500 000 в 200 мкл среды DMEM/F12 без НАТ, содержащей 1,5% FCS («ICN», США). В некоторых случаях бактериальные компоненты вносили и в верхние, и в нижние камеры в одинаковой концентрации. Клетки инкубировали во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C 4 часа. После окончания инкубации для оценки количества мигрировавших клеток содержимое нижних камер собирали и проводили подсчет концентрации клеток в камере Горяева.

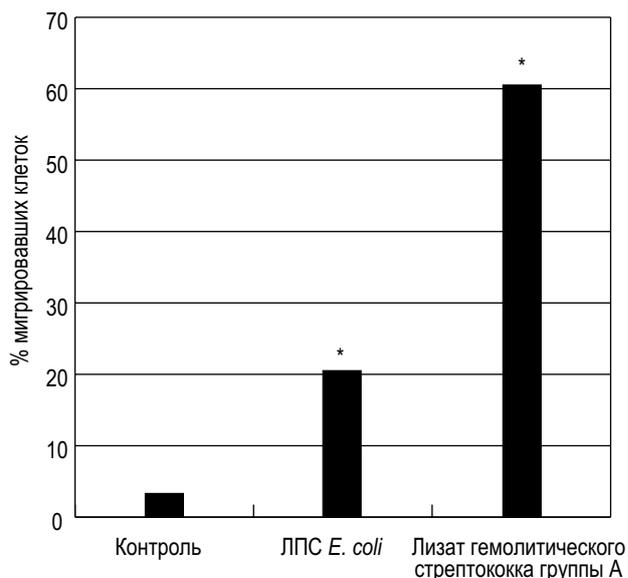
Долю мигрировавших клеток оценивали в процентах от количества клеток, внесенных в верхнюю камеру.

**Оценка трансэндотелиальной миграции в присутствии бактериальных компонентов.** Эндотелиальные клетки линии EA.hy 926 вносили в трансвеллы («Becton Dickinson», США) с диаметром пор 8 мкм в концентрации 50 000 клеток в 150 мкл полной культуральной среды DMEM/F12 («Sigma», США). Трансвеллы помещали в лунки 24-луночного планшета («Falcon», США). Клетки инкубировали во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C до образования конфлюэнтного монослоя. Конфлюэнтность оценивали микроскопически. В верхние камеры трансвеллов вносили клетки линии THP-1 по 500 000 в 200 мкл среды DMEM/F12 без НАТ, содержащей 1,5% FCS («ICN», США). В нижние камеры вносили по 600 мкл такой же среды DMEM/F12 («Sigma», США), содержащей бактериальные компоненты. Клетки инкубировали во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при 37°C 72 часа. После окончания инкубации для оценки количества трансмигрировавших клеток (на 1 мл среды) содержимое нижних камер собирали и проводили подсчет концентрации клеток в камере Горяева. Далее клетки осаждали центрифугированием, образцы культуральных жидкостей замораживали (-20°C) для последующего определения концентрации цитокинов.

**Количественная оценка концентрации цитокинов в культуральных жидкостях.** Концентрацию цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-10 и хемокинов IL-8, RANTES, MCP-1, IP-10 определяли, используя стандартный коммерческий набор Cytometri Bead Array, Human Inflammation kit («BD Biosciences Pharmingen», США). Анализ проводили согласно рекомендациям производителя. Учет результатов проводили с помощью проточного цитофлуориметра FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson», США.

## Результаты

Компоненты бактерий могут обладать свойствами хемоаттрактантов в отношении мононуклеарных фагоцитов. Поэтому предварительно мы провели оценку интенсивности хемотаксиса клеток THP-1 в присутствии ЛПС и лизата стрептококка в нижней камере. Было выявлено, что ЛПС и лизат стрептококка являются хемоаттрактантами для клеток THP-1, при этом хемоаттрактантная активность лизата стрептококка была достоверно выше, чем хемоаттрактантная активность ЛПС (различия статистически достоверны при  $p < 0,001$ ) (рис. 1). В том случае, если ЛПС и лизат стрептококка присутствовали в верхней и в нижней камере в одинаковой концентрации, количество клеток, мигрировавших в нижнюю ка-

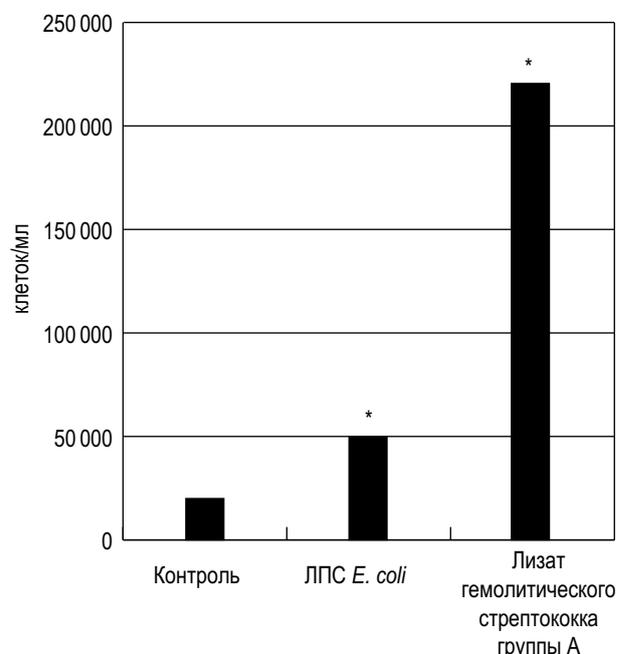


**Рисунок 1. Влияние бактериальных компонентов на интенсивность хемотаксиса клеток линии THP-1**

**Примечание.** \* – различия статистически достоверны по сравнению с хемотаксисом клеток в присутствии культуральной среды ( $p < 0,001$ ).

меру, не отличалось от количества клеток, мигрировавших в присутствии культуральной среды.

Исследуемые компоненты бактерий достоверно повышали интенсивность трансэндотелиальной миграции клеток THP-1 по сравнению с уровнем спонтанной трансмиграции. Лизат



**Рисунок 2. Влияние бактериальных компонентов на интенсивность трансэндотелиальной миграции клеток линии THP-1**

**Примечание.** \* – различия статистически достоверны по сравнению с трансмиграцией клеток в присутствии культуральной среды ( $p < 0,001$ ).

ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ СЕКРЕЦИИ ХЕМОКИНОВ ПОСЛЕ ТРАНСМИГРАЦИИ КЛЕТОК ЛИНИИ ТНР-1 В ПРИСУТСТВИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 72 ЧАСОВ

Хемокины	Концентрации хемокинов (пг/мл) после трансмиграции клеток в присутствии		
	Культуральной среды	ЛПС	Лизата стрептококка
RANTES	1346,17±356,700 (n = 4)	3747,76±362,310*** (n = 4)	1198,99±130,866 (n = 4)
MCP-1	218,17±82,627 (n = 4)	905,41±80,775*** (n = 4)	532,28±86,413** (n = 4)
IL-8	25,37±1,451 (n = 3)	713,43±398,502* (n = 4)	783,44±183,339*** (n = 4)
IP-10	426,13±120,242 (n = 4)	3825,82±472,877*** (n = 4)	1649,86±197,094*** (n = 3)

**Примечания.** \* – различия достоверны по сравнению с уровнем секреции хемокина клетками, инкубированными в культуральной среде ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия достоверны по сравнению с уровнем секреции хемокина клетками, инкубированными в культуральной среде ( $p < 0,01$ ); \*\*\* – различия достоверны по сравнению с уровнем секреции хемокина клетками, инкубированными в культуральной среде ( $p < 0,001$ ).

стрептококка оказывал значительно более выраженное стимулирующее действие на интенсивность миграции по сравнению с ЛПС (различия статистически достоверны при  $p < 0,001$ ) (рис. 2).

Из множества факторов, участвующих в регуляции трансэндотелиальной миграции лейкоцитов, ведущую роль играют секреторные продукты эндотелиальных и мигрирующих клеток. Это стало основанием для проведения сравнительной оценки концентрации ряда провоспалительных хемокинов и основных провоспалительных цитокинов в культуральной среде при трансэндотелиальной миграции клеток ТНР-1 в присутствии ЛПС или лизата стрептококка. Наши исследования показали, что при спонтанной трансмиграции клеток ТНР-1 через монослой эндотелиальных клеток в культуральной среде накапливались все исследуемые хемокины, при этом самая высокая концентрация была зарегистрирована для RANTES, а самая низкая – для IL-8. MCP-1 и IP-10 также накапливались в среде (табл. 1). При трансэндотелиальной миграции в присутствии лизата стрептококка происходило достоверное по сравнению со спонтанным уровнем усиление секреции всех хемокинов, кроме RANTES,

уровень которого оставался неизменным. Трансэндотелиальная миграция в присутствии ЛПС приводила к достоверному по сравнению со спонтанным уровнем усилению секреции всех хемокинов, при этом уровни RANTES, MCP-1 и IP-10 были достоверно выше, чем уровни секреции тех же хемокинов при трансмиграции в присутствии лизата стрептококка. Концентрации IL-8 при трансмиграции в присутствии ЛПС и лизата стрептококка достоверно не различались.

В случае спонтанной трансмиграции клеток ТНР-1 через монослой эндотелиальных клеток в супернатантах обнаруживали очень низкие уровни провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6. При трансэндотелиальной миграции клеток ТНР-1 через монослой эндотелиальных клеток в присутствии ЛПС и лизата стрептококка наблюдали индукцию секреции всех исследуемых цитокинов (табл. 2). Концентрации цитокинов в культуральной среде при трансмиграции в присутствии лизата стрептококка были достоверно выше, чем концентрации цитокинов в культуральной среде при трансмиграции в присутствии ЛПС. Секреции цитокинов IL-12 и IL-10 в данной экспериментальной системе не удалось выявить.

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ ПОСЛЕ ТРАНСМИГРАЦИИ КЛЕТОК ЛИНИИ ТНР-1 В ПРИСУТСТВИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 72 ЧАСОВ

Цитокины	Концентрации цитокинов (пг/мл) после трансмиграции клеток в присутствии		
	Культуральной среды	ЛПС	Лизата стрептококка
TNF $\alpha$	4,94±0,7 (n = 7)	9,88±1,923** (n = 7)	41,10±3,183** (n = 7)
IL-1 $\beta$	8,01±3,669 (n = 7)	11,80±1,832* (n = 7)	49,77±10,833** (n = 7)
IL-6	4,94±0,734 (n = 7)	9,88±1,923** (n = 7)	41,09±3,183** (n = 7)

**Примечания.** \* – различия достоверны по сравнению с уровнем секреции хемокинов в случае инкубации клеток в культуральной среде ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия статистически достоверны по сравнению с уровнем секреции цитокинов в случае инкубации клеток в культуральной среде ( $p < 0,001$ ).

ТАБЛИЦА 3. УРОВНИ СЕКРЕЦИИ ЦИТОКИНОВ ПОСЛЕ ИНКУБАЦИИ КЛЕТОК ЛИНИИ ТНР-1 В ПРИСУТСТВИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 72 ЧАСОВ

Цитокины	Концентрации цитокинов (пг/мл) после инкубации в присутствии		
	Культуральной среды	ЛПС	Лизата стрептококка
TNF $\alpha$	3,50 $\pm$ 1,3 (n = 4)	4,40 $\pm$ 0,7 (n = 4)	126,86 $\pm$ 8,4* (n = 4)
IL-1 $\beta$	6,05 $\pm$ 1,0 (n = 4)	133,87 $\pm$ 13,8* (n = 4)	460,92 $\pm$ 25,1* (n = 4)
IL-6	2,67 $\pm$ 0,5 (n = 4)	38,8 $\pm$ 2,2* (n = 4)	97,63 $\pm$ 4,9* (n = 4)

**Примечание.** \* – различия статистически достоверны по сравнению с уровнем секреции цитокинов в случае инкубации клеток в культуральной среде при  $p < 0,001$ .

Основными продуцентами провоспалительных цитокинов считаются моноциты, поэтому мы исследовали влияние компонентов бактерий на секрецию TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, и IL-8 клетками линии ТНР-1 в монокультуре (табл. 3).

При инкубации моноцитоподобных клеток ТНР-1 в присутствии ЛПС в течение 3 суток в культуральной среде наблюдали накопление провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6. Инкубация этих клеток в присутствии лизата стрептококка вызывала достоверно более сильную по сравнению с эффектами ЛПС секрецию IL-1 $\beta$ , IL-6 и, в отличие от ЛПС индуцировала секрецию TNF $\alpha$ .

## Обсуждение

Одним из проявлений активации макрофагов является усиление их трансэндотелиальной миграции, т.е. мобилизации в очаг инфекции. В данной работе было показано, что ЛПС и лизат стрептококка по-разному влияли на интенсивность миграции моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 через монослой эндотелиальных клеток: лизат стрептококка в четыре с лишним раза превосходил ЛПС по интенсивности усиления трансэндотелиальной миграции. Нами была выявлена корреляция между интенсивностью трансэндотелиальной миграции в присутствии ЛПС и лизата стрептококка и хемоаттрактантной активностью этих веществ. Это свидетельствует о том, что одним из факторов, усиливающих трансэндотелиальную миграцию клеток линии ТНР-1 через монослой эндотелиальных клеток, может быть хемоаттрактантная активность самих бактериальных компонентов.

В целом интенсивность трансэндотелиальной миграции зависит как от свойств эндотелиальных клеток, так и от свойств мигрирующих клеток. Ранее нами были выявлены различия влияния ЛПС и лизата стрептококка на уровень экспрессии адгезионной молекулы ICAM-1 (CD54) на эндотелиальных клетках. Было показано, что инкубация эндотелиальных клеток в присутствии ЛПС достоверно усиливала уровень экспрессии ICAM-1,

а лизат стрептококка не оказывал такого влияния [1]. Кроме того, ранее нами было показано, что именно ЛПС, в отличие от лизата стрептококка, проявлял способность индуцировать секрецию хемокина IL-8 эндотелиальными клетками в монокультуре (неопубликованные данные).

Хемокины играют важную роль в процессе трансэндотелиальной миграции. Они не только исполняют роль хемоаттрактантов, но и изменяют аффинность интегринов на поверхности мигрирующих клеток [6]. Мы изучали концентрации воспалительных хемокинов RANTES, MCP-1, IL-8, IP-10, рецепторы которых, согласно литературным данным, присутствуют на моноцитах [7, 9, 12]. Наши исследования показали, что ЛПС является более сильным стимулятором секреции хемокинов по сравнению с лизатом стрептококка. Усиление продукции хемокинов является индикатором активации эндотелия.

Лизат стрептококка значительно сильнее, чем ЛПС, индуцировал секрецию провоспалительных цитокинов и в монокультуре клеток ТНР-1, и при трансэндотелиальной миграции этих клеток. Известно, что все исследуемые в данной работе цитокины (кроме IL-6) являются продуктами секреции моноцитов, но не эндотелиальных клеток. Поэтому интенсивность секреции цитокинов косвенно отражает степень активации моноцитов в данной системе.

Выявленные нами существенные различия влияния PRR-лиганд грамположительных и грамотрицательных бактерий на секрецию цитокинов и хемокинов в системе трансэндотелиальной миграции согласуются с современными литературными данными, характеризующими особенности экспрессии PRR на эндотелиальных клетках и моноцитах и особенности распознавания разных бактериальных компонентов [14]. Ультразвуковой лизат стрептококка в основном включает комплекс компонентов стрептококка, связанных с клеточной стенкой микроба. Его эффекты опосредуют SR-A (scavenger receptor-A), TLR-2, PGRPs (peptidoglycan recognition proteins) [5, 10, 15].

Эффекты ЛПС реализуются в основном через TLR4 [3, 10]. Ранее было показано, что эндотелиальные клетки вены пупочного канатика человека (HUVEC) не экспрессируют TLR-2 — лиганд для пептидогликанов, липопротеинов и липотеоевой кислоты — компонентов клеточной стенки грамположительных бактерий [10], однако экспрессируют TLR-4 — рецептор ЛПС [2]. Отсутствие на эндотелиальных клетках рецептора TLR-2 объясняет слабый ответ этих клеток на лизат стрептококка. Моноциты экспрессируют широкий спектр PRR для распознавания структур бактериальных клеток [4, 13]. Из литературы известно, что компоненты бактерий вызывают активацию макрофагов, которая по проявлениям ближе к классическому типу: повышается экспрессия костимулирующих молекул, скведжер-рецепторов, индуцируется респираторный взрыв с усиленной продукцией нитрооксидных радикалов и провоспалительных цитокинов, усиливается фагоцитоз за счет регуляции экспрессии PRR и других рецепторов, стимулируется провоспалительный сигналинг через TLR [8, 13]. С помощью наиболее современного метода ДНК-микрочипов было показано, что под влиянием лигандов TLR за сутки индуцировалась транскрипция 132 генов макрофагов, среди которых преобладали гены, кодирующие провоспалительные цитокины, сигнальные молекулы, факторы транскрипции, различные рецепторы [11].

Эндотелиальные клетки в организме играют роль полупроницаемого барьера, регулируя баланс жидкости между кровью и тканями, а также мобилизацию лейкоцитов в субэндотелиальное пространство. В участке воспаления и инфекции эндотелий сосудов подвергается влиянию большого количества бактериальных продуктов, цитокинов и хемокинов, что приводит к изменению его свойств и усилению миграции лейкоцитов. Наши исследования показывают, что интенсивность трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в присутствии компонентов бактериальных клеток в значительной степени зависит от активации мигрирующих клеток. Данная модель позволяет изучать взаимодействия лейкоцитов и эндотелиальных клеток и оценить вклад каждого типа клеток в формировании воспалительного инфильтрата и развитии защитной реакции. Наши исследования могут служить основой для разработки эффективной стратегии лечения воспалительных процессов различного генеза.

## Список литературы

1. Чернова А.А., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Влияние микробных компонентов на экспрессию адгезионных молекул ICAM-1 на моноци-

топодобных и эндотелиальных клетках человека // *Мед. иммунология*. — 2007. — Т. 9, № 2-3. — С. 171.

2. Akira S. Toll-like Receptor Signaling // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 38105-38108.

3. Beutler B., Hoebe K., Du X., Ulevitch R.J. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers // *J. Leukoc. Biol.* — 2003. — Vol. 74. — P. 479-485.

4. Farina C., Theil D., Semlinger B., Hohlfeld R., Meinel E. Distinct responses of monocytes to Toll-like receptor ligands and inflammatory cytokines // *Int. Immunol.* — 2004. — Vol. 16, N 6. — P. 799-809.

5. Greenberg J.W., Fischer W., Joiner K.A. Influence of Lipoteichoic Acid Structure on Recognition by the Macrophage Scavenger Receptor // *Infect. Immun.* — 1996. — Vol. 64, N 8. — P. 3318-3325.

6. Imhof B.A., Aurrand-Lions M. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes // *Nature reviews*. — 2004. — Vol. 4. — P. 432-444.

7. Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs // *Immunol. Today*. — 1999. — Vol. 20. — P. 254-257.

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

9. Murdoch C., Monk P., Finn A. CXC chemokine receptor expression on human endothelial cells // *Cytokine*. — 1999. — Vol. 11, N 9. — P. 704-712.

10. Lee H., Lee J., Tobias P.S. Two lipoproteins extracted from *Escherichia coli* K-12 LCD25 Lipopolysaccharide are the major components responsible for Toll-Like Receptor 2-mediated signaling // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 4012-4017.

11. Nau G.J., Richmond J.F.L., Schlesinger A., Jennings E.G., Lander E.S., Young R.A. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens // *PNAS*. — 2002. — Vol. 99. — P. 1503-1508.

12. Patel L., Charlton S., Chambers J., Macpherson C. Expression and functional analysis of chemokine receptors in human peripheral blood leukocyte populations // *Cytokine*. — 2001. — Vol. 14, N 1. — P. 27-36.

13. Taylor P.R., Martinez-Pomares L., Stacey M., Lin H.-H., Brown G.D., Gordon S. Macrophage receptors and immunorecognition // *Annu. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 901-944.

14. Underhill D.M. Collaboration between the innate immune receptors dectin-1, TLRs, and Nods // *Immunol. Rev.* — 2007. — Vol. 219. — P. 75-87.

15. Van Amersfoort E.S., Van Berkel T.J., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2003. — Vol. 16, N 3 — P. 379-414.

поступила в редакцию 28.05.2008

принята к печати 28.06.2008