

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

Старикова Э.А.¹, Соколов Д.И.², Бурова Л.А.¹,
Сельков С.А.², Фрейдлин И.С.¹

¹ ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

² 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 M1 (штамм 40/58)) на процесс трансэндотелиальной миграции моноцитоподобных клеток THP-1. ЛПС и лизат стрептококка обладали активностью хемоаттрактантов для клеток THP-1. Лизат стрептококковых клеток оказывал более выраженное стимулирующее действие на интенсивность трансэндотелиальной миграции по сравнению с ЛПС. При спонтанной трансмиграции клеток THP-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 THP-1 через монослой эндотелиальных клеток в супернатантах обнаруживали низкие уровни TNF α , IL-1 β 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 THP-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: Starikova@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 α , 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-глутамина («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 глутамина («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% CO₂ 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% CO₂ 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% CO₂ 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 α , IL-1 β , 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-

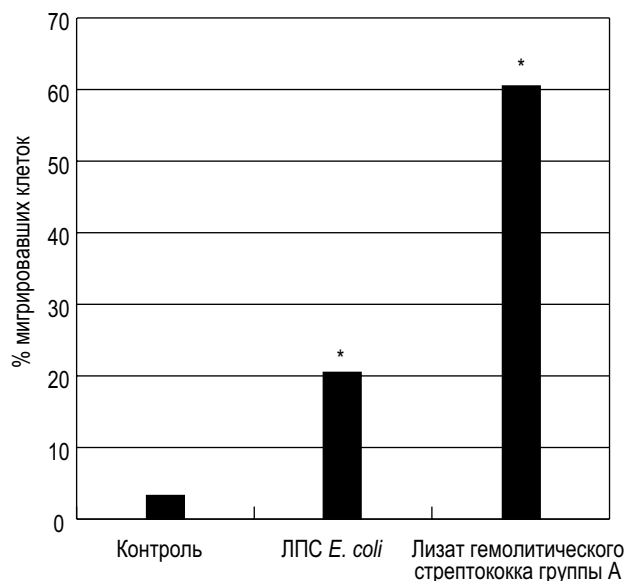


Рисунок 1. Влияние бактериальных компонентов на интенсивность хемотаксиса клеток линии THP-1

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

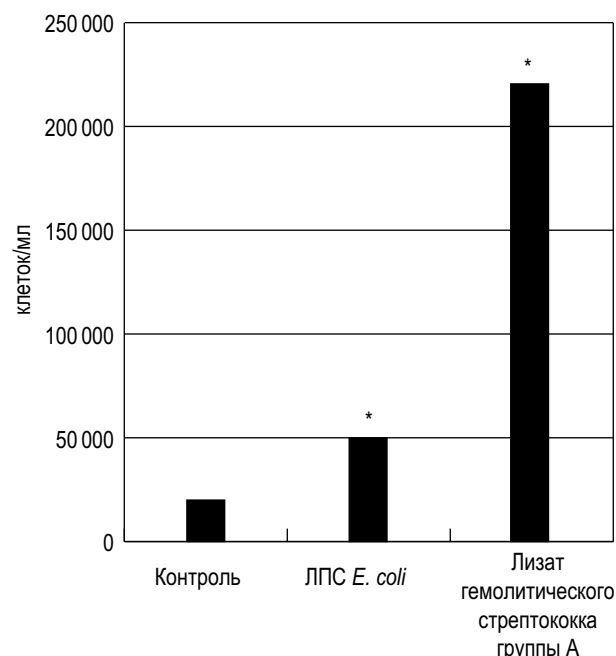


Рисунок 2. Влияние бактериальных компонентов на интенсивность трансэндотелиальной миграции клеток линии THP-1

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. Транс-эндотелиальная 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 α , IL-1 β 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 α	4,94±0,7 (n = 7)	9,88±1,923** (n = 7)	41,10±3,183** (n = 7)
IL-1 β	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 α	3,50 \pm 1,3 (n = 4)	4,40 \pm 0,7 (n = 4)	126,86 \pm 8,4* (n = 4)
IL-1 β	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 α , IL-1 β , 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 β , IL-6. Инкубация этих клеток в присутствии лизата стрептококка вызывала достоверно более сильную по сравнению с эффектами ЛПС секрецию IL-1 β , IL-6 и, в отличие от ЛПС индуцировала секрецию TNF α .

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 липотеховой 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-микроаррей 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