

# ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ АДГЕЗИИ МОНОЦИТОВ К ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМ КЛЕТКАМ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПОНЕНТОВ *STREPTOCOCCUS PYOGENES*

Лебедева А.М., Старикова Э.А., Бурова Л.А.,  
Фрейдлин И.С.

НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург

**Резюме.** Адгезия к эндотелию кровеносных сосудов является важным этапом миграции лейкоцитов. Целью настоящего исследования было изучение влияния супернатанта разрушенных ультразвуком *Streptococcus pyogenes* (СРС) на адгезионные свойства и интенсивность адгезии клеток моноцитоподобной линии ТНР-1 к эндотелиальным клеткам линии EA.hy926. При 24-часовой инкубации клеток линии ТНР-1 в присутствии СРС наблюдали снижение уровня экспрессии на этих клетках адгезионных молекул CD49d. В присутствии СРС интенсивность адгезии эндотелиальных клеток к пластику снижалась, а клеток ТНР-1 — повышалась. Суточная преинкубация клеток ТНР-1 с СРС приводила к снижению интенсивности их адгезии к эндотелию, независимо от того, проводилась ли преинкубация эндотелия с СРС или нет. В случае суточной преинкубации с СРС эндотелиальных клеток интенсивность адгезии к ним интактных клеток ТНР-1 достоверно возрастала. Адгезионные свойства эндотелиальных клеток и клеток ТНР-1 по-разному изменялись под влиянием компонентов стрептококка. Это может быть связано с тем, что в распознавании компонентов бактерий у моноцитов и эндотелиальных клеток участвуют разные рецепторы.

*Ключевые слова:* эндотелиальные клетки, ТНР-1, адгезия, *Streptococcus pyogenes*.

*Lebedeva A.M., Starikova E.A., Burova L.A., Freidlin I.S.*

## CHANGES IN MONOCYTE ADHESION TO ENDOTHELIAL CELLS UNDER THE INFLUENCE OF *STREPTOCOCCUS PYOGENES* COMPONENTS

**Abstract.** Adhesion to blood vessel endothelium is an important stage of leukocyte migration. This study was aimed for studying the effects of supernates from ultrasound-destroyed *Streptococcus pyogenes* (SUDS) upon adhesive properties and adherence degree of THP-1 myelomonocytic leukemia cells to EA.hy926 endothelial cells. After 24-hour incubation of THP-1 cells with SUDS, a reduction in CD49d expression levels on these cells is observed. Plastic adherence of endothelial cells was reduced in presence of SUDS, whereas similarly treated THP-1 cells become more adherent to plastic surfaces. A 24-hour pre-incubation of THP-1 cells with SUDS resulted in reduction of their adherence to endothelium, either with SUDS-treated, or non-treated endothelium cultures. Prolonged incubation of endothelial cells with SUDS caused an increase in adherence of intact THP-1 cells to endothelium. Hence, the adhesion properties of endothelial and THP-1 cells are changed in different ways under the influence of streptococcal components. Such variability may be due to involvement of different cellular receptors for monocytes and endothelial cells during recognition of bacterial components. (*Med. Immunol.*, 2011, vol. 13, N 6, pp 581-588)

*Keywords:* endothelial cells, THP-1, adhesion, *Streptococcus pyogenes*.

### Адрес для переписки:

Лебедева Александра Михайловна  
197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12.  
Тел.: (812) 234-16-69.  
E-mail: aml1987@mail.ru

### Введение

Мобилизация лейкоцитов из сосудистого русла в ткани является ключевым этапом развития вос-

паления и иммунного ответа. Адгезия к эндотелию кровеносных сосудов является одним из этапов миграции лейкоцитов в субэндотелиальное пространство. Интенсивность этого процесса изменяется в зависимости от свойств эндотелиальных клеток и от свойств лейкоцитов: экспрессии адгезионных молекул и секреции хемотаксических факторов. Многие бактерии, в том числе стрептококки, характеризуются наличием широкого спектра факторов вирулентности, которые способны связываться с консервативными структурами на поверхности эукариотических клеток, и таким образом изменять их свойства.

**Целью исследования** было изучение влияния супернатанта разрушенных ультразвуком *Streptococcus pyogenes* на адгезионные свойства и интенсивности адгезии моноцитоподобных клеток линии ТНР-1 к эндотелиальным клеткам линии EA.hy926.

## Материалы и методы

Клетки перевиваемой линии ТНР-1 по основным характеристикам соответствуют промоноцитам человека. Клетки культивировали в среде RPMI-1640 («Биолот», Санкт-Петербург, РФ) с необходимыми добавками, при 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Перевиваемая линия эндотелиальных клеток человека EA.hy 926 была любезно предоставлена Dr. Cora-Jean C. Edgell (Университет Северной Каролины, США). По основным генотипическим и фенотипическим характеристикам клетки линии EA.hy926 соответствуют эндотелиальным клеткам макрососудов человека. Клетки культивировали в среде DMEM/F12 («Биолот», СПб, РФ) с необходимыми добавками (полная культуральная среда – ПКС), при 37 °С во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Жизнеспособность клеток до и после инкубации с компонентами бактерий оценивали путем инкубации в 0,2% растворе трипанового синего. Жизнеспособность составляла не менее 98%.

Супернатант разрушенных стрептококков (СРС) был приготовлен из *Streptococcus pyogenes* серологической группы А тип М22, штамма AL168. Используемый штамм был предоставлен Dr. Lindahl (Отдел лабораторной медицины Лундского университета, Лунд, Швеция). В суточной культуре стрептококка количественными высевами контролировали концентрацию бактерий и доводили до стандартной концентрации 2,5–5,0 × 10<sup>8</sup> КОЕ/мл. Ультразвуковая дезинтеграция стрептококков проводилась в объеме 5 мл взвеси бактерий в забуференном физиологическом растворе (PBS) при рН 7,0. После центрифугирования СРС подвергали стерилизации с использова-

нием насадок на шприц Filtropure S с размером пор 0,45 микрон (Sarstedt, Germany).

Экспрессию поверхностных молекул оценивали с помощью моноклональных антител против CD11b, CD54 (Beckman Coulter, США) и CD49d, CD106 (Becton Dickinson, США). Время предварительной инкубации клеток с СРС составляло 4 и 24 часа.

Клетки инкубировали в присутствии моноклональных антител соответствующей специфичности 25 минут при 4 °С в темноте. После двукратной отмывки PBS, содержащим 0,1% NaN<sub>3</sub> («Helicon», Москва, РФ), проводили учет результатов. Интенсивность флюоресценции оценивали с помощью проточного цитофлуориметра Epics Altra фирмы «Beckman Coulter», согласно рекомендациям производителя. Результаты выражали средними значениями интенсивности флюоресценции (mean fluorescence intensity – MFI).

Для оценки интенсивности адгезии клеток к пластику клетки линий ТНР-1 или EA.hy.926 вносили в лунки 96-луночного плоскодонного планшета в концентрации 130 тыс. клеток на лунку (для ТНР-1) и 45 тыс. (для эндотелиальных клеток) в 100 мкл ПКС. После инкубации в течение 2,5 часов (для ТНР-1) и 30 минут (для эндотелиальных клеток) в присутствии СРС в исследуемых концентрациях при 37 °С во влажной атмосфере с 5% содержанием CO<sub>2</sub>, проводили отмывку от не адгезировавших клеток. Для фиксации и окрашивания клеток использовали 0,2% раствор кристаллического-фиолетового (Шосткинский завод химреактивов, РФ). Экстракцию красителя проводили 10% раствором уксусной кислоты. Оптическую плотность (ОП) учитывали с помощью ридера («BIO-RAD», Microplate Reader, Model 680, Япония) при длине волны 570 нм.

Для исследования интенсивности адгезии клеток моноцитоподобной линии ТНР-1 к монослою эндотелиальных клеток использовали метод, основанный на окраске внутриклеточного белка клеток линии ТНР-1 витальным флуоресцентным красителем carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) («Sigma», США). Эндотелиальные клетки инкубировали в 96-луночном планшете до образования конфлюэнтного монослоя. Исследования проводились в разных условиях: А – предварительная инкубация в присутствии СРС в течение 24 часов клеток линии ТНР-1; Б – предварительная инкубация в присутствии СРС в течение 24 часов эндотелиальных клеток, В – предварительная инкубация в присутствии СРС в течение 24 часов клеток обеих линий, Г – адгезия клеток ТНР-1 к эндотелиаль-

ным клеткам в присутствии СРС без предварительной инкубации.

Для преинкубации клеток за 24 часа до опыта в лунки с клетками ТНР-1 или эндотелиальными клетками вносили исследуемые концентрации СРС. Через 24 часа клетки ТНР-1 окрашивали путем 10 минутной инкубации в растворе CFSE на PBS («Sigma», США) в концентрации 0,0005 мг/мл в водяной бане, 37 °С с последующей отмывкой холодным PBS. Окрашенные клетки (в концентрации 150 тыс. в 100 мкл ПКС) вносили в лунки с эндотелиальными клетками. Для исследования адгезии клеток в присутствии СРС в те же лунки вносили СРС в исследуемых концентрациях. Клетки инкубировали 1 час во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> при 37 °С. После инкубации проводили трехкратную отмывку от неадгезировавших клеток. После чего клетки лизировали при помощи лизирующего буфера (2М КОН на PBS). Интенсивность флуоресценции измеряли с помощью прибора Fluoroskan Ascent FL (Termoelectron Corporation, США) при длине волны 485 нм. Во всех опытах по оценке адгезивности процент адгезировавших клеток (АК) рассчитывали по формуле:

$$AK = \frac{ОП_0}{ОП_К} * 100\%,$$

где ОП<sub>0</sub> – среднее значение оптической плотности в опытных лунках, содержащих СРС,

ОП<sub>К</sub> – среднее значение оптической плотности в контрольных лунках, содержащих ПКС.

Оценку достоверности различий между средними значениями в контрольных и опытных культурах клеток проводили с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2003, STATISTICA for Windows.

## Результаты

### Экспрессия адгезионных молекул на клетках линий ТНР-1 и EA.hy. 926

После 4-часовой инкубации в присутствии СРС уровень экспрессии адгезионных молекул CD11b и CD49 на клетках ТНР-1, а также их контрлигандов CD54 и CD106 на эндотелиальных клетках не изменялся (табл. 1). 24-часовая инкубация в присутствии СРС приводила к достоверному снижению уровня экспрессии на клетках линии ТНР-1 CD49d, но не изменяла уровень экспрессии CD11b и уровень экспрессии контрлигандов этих молекул на эндотелиальных клетках (табл. 2).

### Адгезия клеток линий ТНР-1 и EA.hy 926 к пластику

В присутствии СРС интенсивность адгезии клеток ТНР-1 к пластику усиливалась дозозависимо и достоверно по сравнению с контролем (рис. 1). Инкубация эндотелиальных клеток в присутствии СРС приводила к достоверному дозозависимому снижению интенсивности их

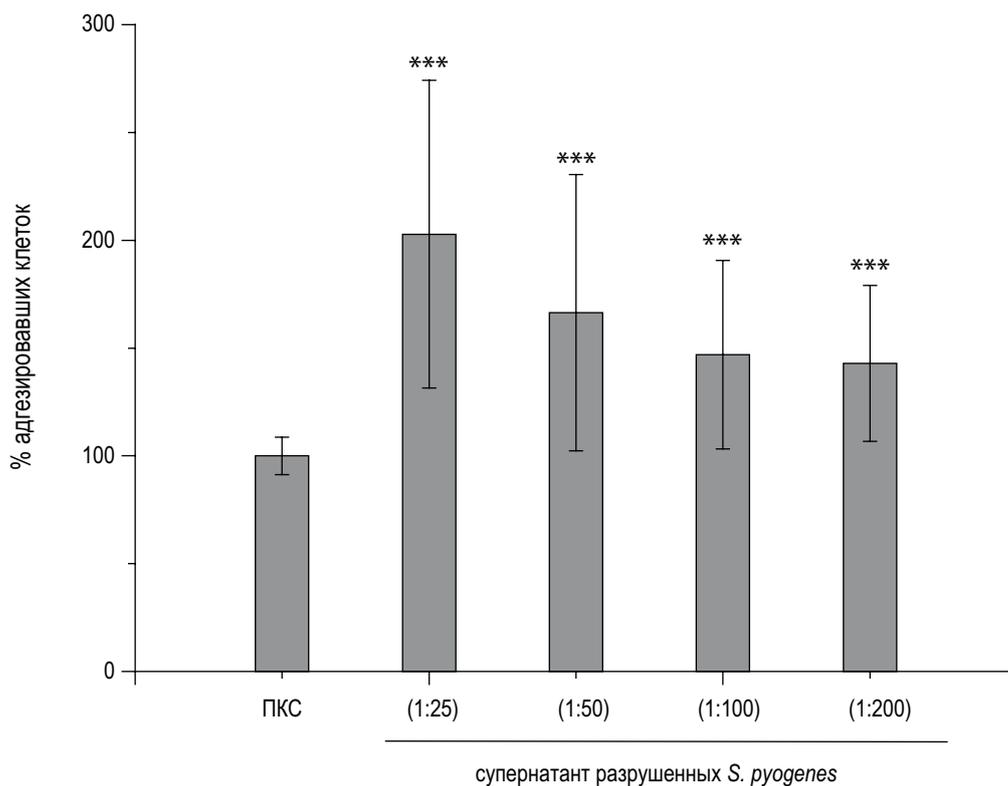
ТАБЛИЦА 1. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ АДГЕЗИОННЫХ МОЛЕКУЛ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ И КЛЕТКАХ ТНР-1 ПОСЛЕ ИНКУБАЦИИ В ПРИСУТСТВИИ СУПЕРНАТАНТА РАЗРУШЕННЫХ *S. PYOGENES* M22 (4 ЧАСА)

Адгезионная молекула на ТНР-1	Уровень экспрессии MFI (M±SD)		Контрлиганд на EA.hy. 926	Уровень экспрессии MFI (M±SD)	
	спонтанный	В присутствии СРС (1:50)		спонтанный	В присутствии СРС (1:50)
CD11b	61,13±19,20 (n = 4)	57,55±23,33 (n = 4)	CD54	10,18±2,27 (n = 4)	9,73±5,81 (n = 4)
CD49d	222,63±42,92 (n = 4)	249,56±48,88 (n = 4)	CD106	10,87±0,32 (n = 4)	8,37±0,12 (n = 4)

ТАБЛИЦА 2. УРОВНИ ЭКСПРЕССИИ АДГЕЗИОННЫХ МОЛЕКУЛ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ И КЛЕТКАХ ТНР-1 ПОСЛЕ ИНКУБАЦИИ В ПРИСУТСТВИИ СУПЕРНАТАНТА РАЗРУШЕННЫХ *S. PYOGENES* M22 (24 ЧАСА)

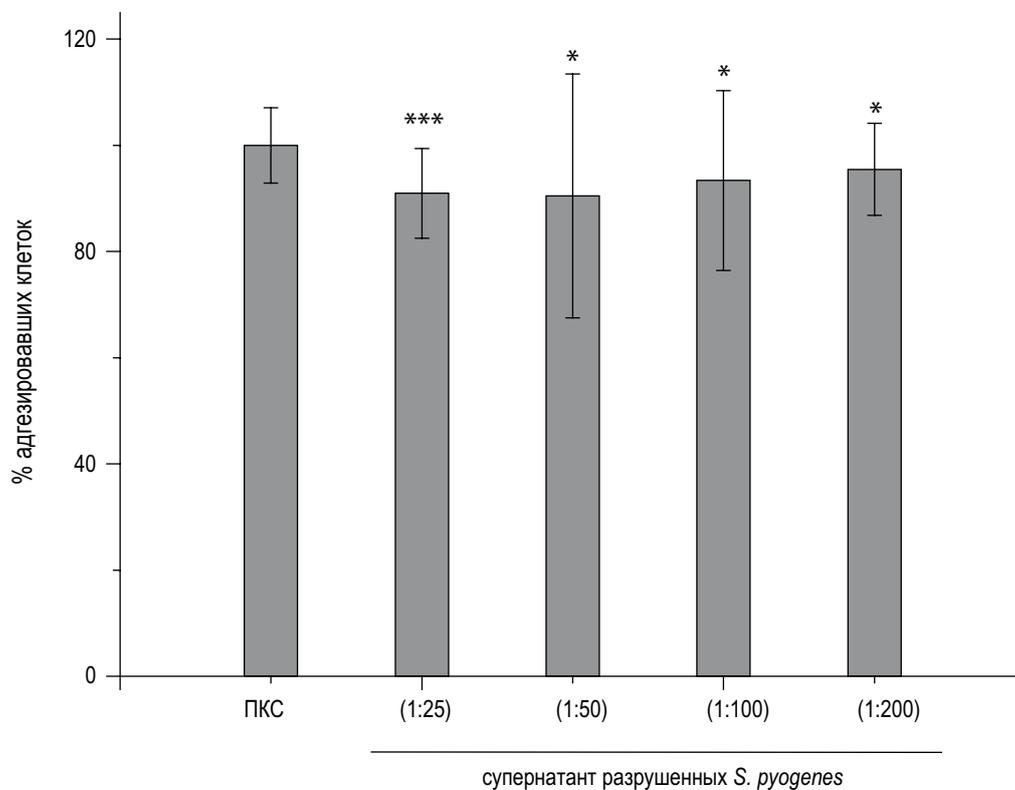
Адгезионная молекула на ТНР-1	Уровень экспрессии MFI (M±SD)		Контрлиганд на EA.hy. 926	Уровень экспрессии MFI (M±SD)	
	спонтанный	В присутствии СРС (1:50)		спонтанный	В присутствии СРС (1:50)
CD11b	30,70±1,53 (n = 3)	19,50±0,68 (n = 3)	CD54	7,60±4,89 (n = 5)	11,70±6,29 (n = 7)
CD49d	225,73±31,43 (n = 4)	165,49±34,06* (n = 4)	CD106	10,06±4,40 (n = 5)	12,45±0,07 (n = 4)

Примечание. \* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем (p < 0,05).



**Рисунок 1. Адгезия клеток линии THP-1 к пластику**

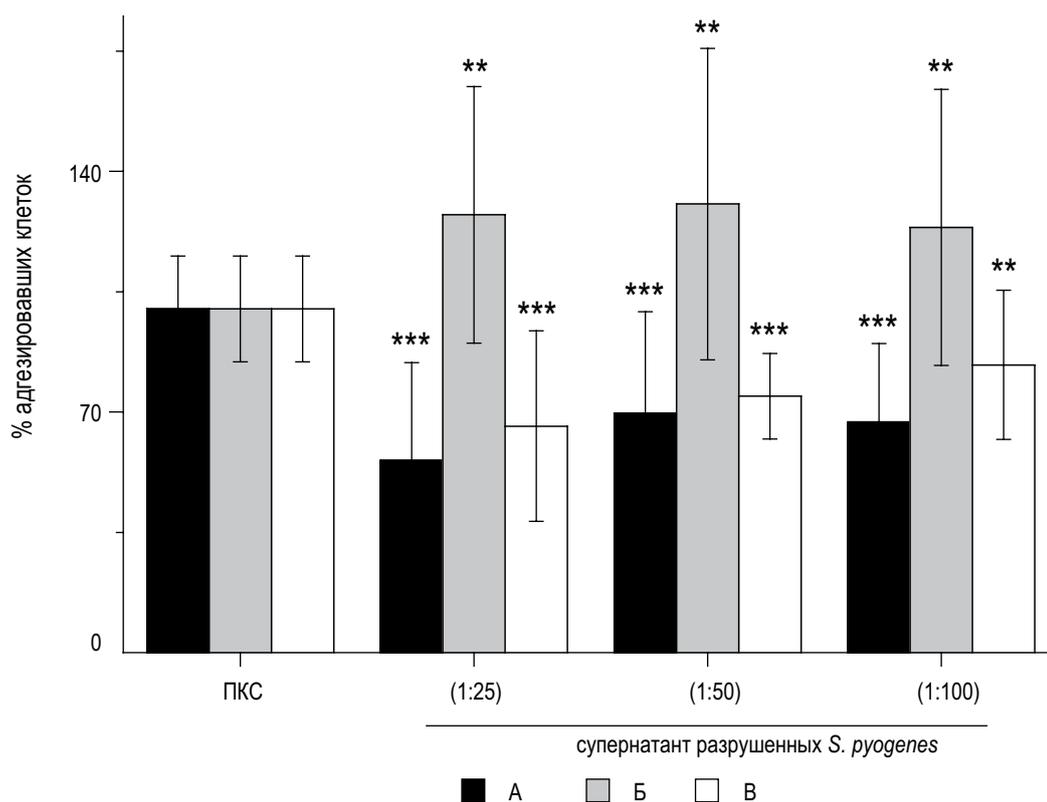
Примечание. \*\*\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 2. Адгезия эндотелиальных клеток к пластику**

Примечание. \*\*\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ );

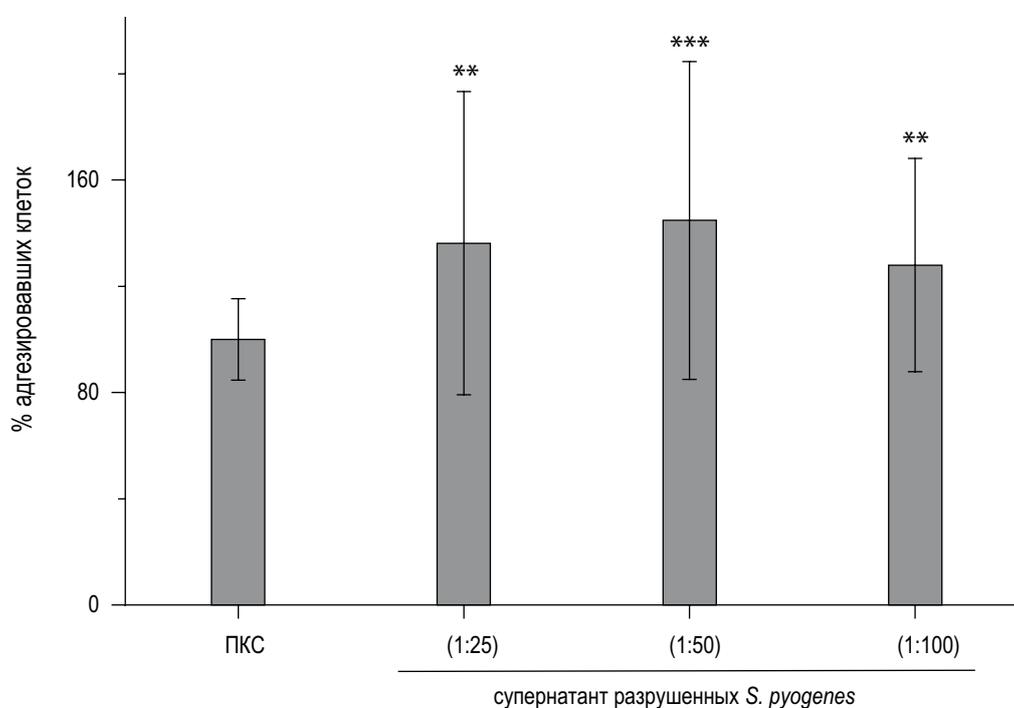
\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.** Адгезия клеток ТНР-1 к монослою эндотелия; А: преинкубация с супернатантом разрушенных стрептококков клеток ТНР-1; Б: преинкубация с супернатантом разрушенных стрептококков эндотелиальных клеток; В: преинкубация с супернатантом разрушенных стрептококков клеток обеих линий.

**Примечание.** \*\*\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ );

\*\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ).



**Рисунок 4.** Адгезия клеток линии ТНР-1 к эндотелиальным клеткам в присутствии супернатанта разрушенных стрептококков (вариант Г)

**Примечание.** \*\*\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ );

\*\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ );

\* – различия статистически достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

адгезии к пластику по сравнению с интенсивностью адгезии клеток при культивировании в стандартных условиях (рис. 2).

#### **Адгезия клеток моноцитоподобной линии ТНР-1 к эндотелиальным клеткам линии EA.hy 926**

После длительной (24 ч) преинкубации клеток линии ТНР-1 с СРС (вариант А) интенсивность их адгезии к эндотелиальным клеткам была достоверно ниже, по сравнению с контролем (рис. 3). Напротив, в случае преинкубации эндотелиальных клеток с СРС (вариант Б) интенсивность адгезии к ним клеток ТНР-1 была достоверно выше по сравнению с интенсивностью адгезии клеток ТНР-1 к интактным эндотелиальным клеткам (рис. 3).

Суточная преинкубация с СРС и клеток линии ТНР-1 и эндотелиальных клеток (вариант В), приводила к достоверному снижению интенсивности адгезии клеток ТНР-1 к эндотелиальным клеткам по сравнению с контролем (рис. 3).

Инкубация эндотелиальных клеток и клеток ТНР-1 в присутствии СРС в течение 1 часа вызвала достоверное повышение интенсивности адгезии клеток ТНР-1 к эндотелиальным клеткам по сравнению с интенсивностью адгезии этих клеток в культуральной среде (рис. 4).

## **Обсуждение**

Известно, что клетки линии ТНР-1 являются суспензионной культурой и спонтанно не адгезируют к пластику [13, 8]. Наши исследования показали, что в присутствии СРС происходит усиление адгезивности. Вероятно, усиление адгезии клеток ТНР-1 к пластику могут опосредовать скавенджер рецепторы (SR). Мононуклеарные фагоциты экспрессируют SR-A I/II/III, MARCO, CD36, CD163, CD68 (макросиалин), SR-C [16]. Было показано, что адгезия к пластику клеток линии HEK293, после трансфекции гена SR-A, резко возростала [16]. Моноклональные антитела против SR-A блокировали адгезию к культуральному пластику клеток макрофагальной линии RAW264 [16]. Известно, что SR непосредственно распознают LTA и другие компоненты бактерий *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. aureus* и др. [16, 5]. MARCO также участвует в распознавании компонентов бактерий [4]. Было показано, что SR CD163 на поверхности мононуклеарных фагоцитов и клеток линии ТНР-1 также способен распознавать компоненты грам-положительных и грам-отрицательных бактерий [4].

В наших экспериментах в присутствии СРС адгезия эндотелиальных клеток к пластику снижалась. Согласно литературным данным, эндотелиальные клетки микрососудов экспрессируют SR (LOX-1, SR-A, SREC, CD36 и др.). Однако, SR экспрессируются главным образом на специ-

ализированном эндотелии микрососудов печени и легких [1]. Вероятно на эндотелиальных клетках линии EA.hy 926, которые являются производными эндотелия макрососудов, SR слабо представлены. Эукариотические клетки, в том числе эндотелиальные клетки, окружены слоем отрицательно-заряженного гликокаликса, богатого остатками сиаловых кислот [12]. *In vitro* гликокаликс опосредует начальные этапы адгезии клеток к поверхности культурального пластика. Изменению поверхностного заряда эндотелиальных клеток в присутствии компонентов стрептококка могло быть решающим фактором вызывавшим снижение их адгезивности к пластику.

Из данных литературы известно, что прочная адгезия является результатом взаимодействия  $\beta$ 2-интегринов (CD11aCD18 и CD11bCD18) и  $\alpha$ 4 $\beta$ 1-интегринов (CD49dCD29) на поверхности лейкоцитов с молекулами иммуноглобулинового суперсемейства ICAM-1, 2 и VCAM-1 на поверхности эндотелия. Показано, что интегрины конститутивно экспрессируются на поверхности лейкоцитов. Важная роль в регуляции адгезии лейкоцитов к эндотелию отводится активационным стимулам экзогенной или эндогенной природы, которые изменяют конформацию молекул интегринов, что приводит к усилению их аффинности. Адгезионные молекулы ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 экспрессируются только на активированных эндотелиальных клетках и обеспечивают прочную адгезию в условиях воспаления [7]. В наших экспериментах СРС не оказывал влияния на экспрессию адгезионных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и клеток ТНР-1 при 4-часовой инкубации. При этом уже после часовой инкубации в присутствии СРС происходило усиление интенсивности адгезии клеток ТНР-1 к эндотелиальным клеткам. Нельзя исключать, что адгезию эндотелиальных клеток и моноцитов в этих условиях опосредуют другие адгезионные молекулы — CD99 и JAM-C. Располагаясь в местах контактов эндотелиальных клеток друг с другом под влиянием активационных стимулов эти молекулы выходят на апикальную поверхность и могут участвовать в адгезии лейкоцитов к эндотелию [6, 15]. Среди факторов патогенности стрептококка обнаружены молекулы, взаимодействующие с адгезионными молекулами эукариотических клеток (адгезины и инвазины). Нельзя исключать, что они также могут влиять на взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками [1]. Благодаря связыванию с рецепторами на клетках организма хозяина и компонентами внеклеточного матрикса бактериальные адгезины и инвазины способствуют формированию биопленок и диссеминации бактерий. Стрептококки могут взаимодействовать

с интегринами на поверхности эукариотических клеток, используя белки внеклеточного матрикса в качестве «мостиков» [10]. Стрептококки экспрессируют широкий спектр белков, связывающих фибриноген, который играет важную роль в активации  $\beta$ 2-интегринов, а также в процессах адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [10, 14]. Компоненты клеточной стенки бактерий — липотейхоевые кислоты (LTA) и пептидогликаны (PGN) [10, 11] также участвуют во взаимодействии бактерий с белками внеклеточного матрикса. С  $\beta$ 1-интегринными клетками хозяина связываются коллагеноподобные белки стрептококков [3]. Непосредственное или опосредованное через молекулы внеклеточного матрикса связывание адгезионных молекул с компонентами стрептококков вызывает перестройку белков цитоскелета и влияет на процесс формирования адгезионных структур [10]. Таким образом, поверхностные молекулы бактерий, связываясь с интегринными и белками внеклеточного матрикса, могут нарушать межклеточные взаимодействия и взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом.

Согласно данным литературы, компоненты стрептококка могут индуцировать продукцию эукариотическими клетками различных секреторных факторов. Имунный ответ на экзотоксины грам-положительных бактерий проявляется повышенным уровнем секреции IL-8 [2]. Известно, что *in vitro* LTA и PGN способны индуцировать секрецию NO, TNF $\alpha$ , IL-1 и IL-6 моноцитами и макрофагами. *In vivo* LTA и PGN вызывают высвобождение NO и секрецию TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  [2, 5]. Ранее нами была показана способность CPC индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов моноцитами крови и эндотелиальными клетками [1]. Учитывая, что под влиянием ряда цитокинов и хемокинов интегрин на поверхности лейкоцитов переходят в высокоаффинное состояние [9], стрептококк опосредованно через индукцию секреторных продуктов может влиять на интенсивность адгезии клеток THP-1 к эндотелию.

В наших экспериментах суточная преинкубация клеток THP-1 в присутствии CPC вызывала снижение экспрессии CD49d на поверхности клеток THP-1, что может объяснять снижение интенсивности адгезии клеток THP-1 после 24 часовой преинкубации к эндотелиальным клеткам.

Длительная преинкубация клеток THP-1 с CPC приводила к снижению интенсивности их адгезии к эндотелию, независимо от того проводилась преинкубация эндотелия с CPC или нет (варианты А, В). В том случае, когда проводилась длительная преинкубация с CPC эндотелиальных

клеток, интенсивность адгезии к ним интактных клеток THP-1 достоверно возрастала. Условно-патогенные и патогенные микроорганизмы распознаются системой врожденного иммунитета посредством набора генетически детерминированных, так называемых образ-распознающих рецепторов (PRRs — pattern-recognition receptors). PRRs обладают высокой аффинностью к консервативным микробным фрагментам (PGN, LPS, LTA, липопротеидам, CpGDNA, флагеллину,  $\beta$ -глюкану, манану и др), получивших название патоген-ассоциированные молекулярные компоненты (PAMPs — pathogen-associated molecular patterns) [1]. Экспрессия PRR в основном характерна для мононуклеарных фагоцитов, однако на эндотелиальных клетках тоже описана спонтанная или индуцированная экспрессия многих PRR. Наши исследования показали, что клетки линии EAhy 926 не экспрессируют TLR2, TLR4. На клетках моноцитоподобной линии THP-1 обнаружен высокий спонтанный уровень экспрессии рецепторов TLR2 и TLR4 [неопубликованные данные]. Эндотелиальные клетки не имеют мембран-связанного белка CD14 и нуждаются в присутствии растворимого CD14. CD14 амплифицирует многие TLR2-опосредованные ответы и в комплексе с TLR2 участвует в распознавании LTA и PGN [1]. Адгезионные свойства эндотелиальных клеток и клеток моноцитоподобной линии по-разному изменяются под влиянием компонентов стрептококка. Это может быть связано с тем, что в распознавании компонентов бактерий у моноцитов и эндотелиальных клеток участвуют разные рецепторы.

## Заключение

Выявленное влияние компонентов стрептококка на интенсивность адгезии моноцитоподобных клеток к эндотелию позволит уточнить существующие представления о патогенезе стрептококковых инфекций. Полученные результаты могут быть положены в основу разработки модельной системы, пригодной для оценки адгезионной активности лейкоцитов крови человека, что позволит расширить возможности лабораторной иммунологической диагностики при инфекционных и других заболеваниях.

Работа поддержана грантом РФФИ №09-04-00190.

## Список литературы

1. Старикова Э.А., Кузнецова С.А., Бурова Л.А., Фрейдлин И.С. Влияние лизатов *Streptococcus pyogenes* (тип М22) дикого типа и его мутантов по М-белкам на секрецию цитокинов эндотелиальными клетками и клетками крови

здоровых доноров // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 50-51.

2. van Amersfoort E. S., van Berkel T.J.C., Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock // *Clinical Microbiology Review*. – 2003. – Vol. 16, N 3. – P. 379-414.

3. Burns E., Marsiel A., Musser J. Activation of a 66-Kilodalton Human endothelial Cell Matrix Metalloprotease by *Streptococcus pyogenes* Extracellular Cysteine Protease // *Infection and Immunity*. – 1996. – Vol. 64, N 11. – P. 4744-4750.

4. Fabrick B.O., van Bruggen R., Deng D.M., Ligtenberg A.J.M., Nazmi K., Schornagel K., Vloet R.P.M., Dijkstra C.D., van den Berg T.K. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, N 4. – P. 887-892.

5. Greenberg J.W., Fischer W., Joiner K.A. Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor // *Infection and Immunity*. – 1996. – Vol. 64, N 8. – P. 3318-3325.

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

7. Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. *Immunobiology. The immune system in health and disease*. – 2005. – 823 p.

8. Kimball E.S., Kovacs E., Clarc M.C., Schneider C.R. Activation of cytokine production and adhesion molecule expression on THP-1 myelomonocytic cells by macrophage colony-stimulating factor in combination with interferon- $\gamma$  // *Journal of Leukocyte Biology*. – 1995. – Vol. 58. – P. 585-594.

9. Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. – 1999. – Vol. 10. – P. 27-39.

10. Nobbs A.H., Lamont R.J., Jenkinson H.F. Streptococcus Adherence and Colonization // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2009. – Vol. 73, N 3. – P. 407-450.

11. Patterson M.J. Streptococcus // *Medical Microbiology*. – 1996.

12. Petri B., Phillipson M., Kubes P. The Physiology of Leukocyte Recruitment: An In Vivo Perspective // *Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 180. – P. 6439-6446.

13. Shattock R.J., Friedland J.S., Griffin G.E. Release of Human Immunodeficiency Virus by THP-1 Cells and Human Macrophages Is Regulated by Cellular Adhesion and Activation // *Journal of Virology*. – 1993. – Vol. 67, N 6. – P. 3569-3575.

14. Thern A., Wästfelt M., Lindahl G. Expression of two different antiphagocytic M proteins by *Streptococcus pyogenes* of OF+ lineage // *The Journal of Immunology*. – 1998. – Vol. 160. – P. 1-10.

15. Weber C., Fraemohs L., Dejama E. The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation // *Nature Reviews. Immunology*. – 2007. – Vol. 7. – P. 467-477.

16. de Winther M.P.J., van Dijk K.W., Havekes L.M., Hofker M.H. Macrophage scavenger receptor class A: a multifunctional receptor in atherosclerosis // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20. – P. 290-297.

поступила в редакцию 20.05.2011  
принята к печати 04.06.2011