



В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ С TOLL-ПОДОБНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

*НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН,
Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18. E-mail: bvmc@yandex.ru*

Рассмотрены данные о взаимодействии нормальной кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами (TLR) макроорганизма. Совокупность имеющихся сведений показывает, что TLR распознают лиганды (поверхностные структуры и нуклеиновые кислоты) нормальной микрофлоры кишечника в физиологических условиях и такое взаимодействие необходимо для поддержания гомеостаза кишечника. Лиганды нормофлоры стимулируют репарацию повреждений кишечного эпителия и выживаемость животных, обработанных декстран-сульфатом натрия или резерпином. Взаимодействие лигандов нормофлоры с TLR ведет путем передачи сигнала к активации транскрипционного фактора NF- κ B и к экспрессии провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и протективных факторов. То, как разовьются дальнейшие события и будет формироваться хронический воспалительный процесс, зависит от многих факторов, в том числе от дозы воздействия и от активности воздействующего фактора. Одним из наиболее активных лигандов кишечной микрофлоры является ЛПС (эндотоксин) грамотрицательных бактерий.

Ключевые слова: TLR, нормофлора, ЛПС, эндотоксин, цитокины.

V.M. Bondarenko, V.G. Likhoded

INTERACTION OF INTESTINAL MICROFLORA WITH TOLL-LIKE RECEPTORS IN HEALTH AND PATHOLOGY

*Gamaleya Institute of Epidemiology and Microbiology,
18 Gamaleya st., Moscow, 123098, Russia. E-mail: bvmc@yandex.ru*

Toll-like receptors (TLR) can interact with intestinal microflora under physiological steady-state conditions. This interaction is required for intestinal homeostasis. Activation of TLRs by ligands of commensal microflora is required for the protection against gut injury and associated mortality. The normoflora ligands induce the expression of proinflammation and anti-inflammation cytokines. The more active normoflora ligand is lipopolysaccharide (LPS).

Keywords: TLR, normoflora, LPS, endotoxin, cytokines.

Человек живет в окружении микроорганизмов, которые могут заселять открытые полости его тела, формируя так называемую нормальную микрофлору человека. Особое внимание в настоящее время привлекает микрофлора кишечника. Желудочно-кишечный тракт человека заселяют различные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, причем самое большое их количество находится обычно в толстой кишке. Масса нормальной микрофлоры кишечника человека составляет около 2,5 кг, а численность микробов в кишечнике может достигать 10^{14} на 1 грамм фекалий. Общий генофонд нормальной микрофлоры человека насчитывает около 400 тысяч генов, что на целый порядок больше размера генома человека. Отсюда очевидно хорошо известная в настоящее время огромная функциональная активность нормальной микрофлоры кишечника, которая участвует в регуляции многих физиологических и иммунных реакций.

Разнообразные защитные и возможные патогенные функции микрофлоры кишечника описаны в целом ряде

работ, в частности в нашей недавней публикации [1]. Поэтому в настоящей работе мы рассмотрим лишь сведения о взаимодействии микрофлоры кишечника с относительно недавно открытыми образраспознающими рецепторами (ОРР), точнее с Toll-подобными рецепторами. Основное внимание при этом будет уделено роли этого взаимодействия в физиологии и патологии человека.

Довольно многочисленны в настоящее время сведения об ОРР суммированы в ряде недавно опубликованных обзоров отечественных авторов [2-5]. Мы здесь рассмотрим лишь некоторые основные материалы. Понятие образраспознающих рецепторов было впервые предложено С.А. Janeway в 1989 году в ходе изучения лектиновых рецепторов [6]. Сейчас известны 3 основных семейства ОРР: NOD-рецепторы, маннозолектиновые рецепторы и Toll-подобные рецепторы [7-10]. Практически все эти рецепторы являются сигнальными, они распознают различные, главным образом чужеродные лиганды, оповещают об их приходе и запускают каскад реакций, обеспечивающих передачу сигнала к ядру клетки и начало синтеза целого ряда биоактивных молекул.



Наиболее полно изучены в настоящее время Toll-подобные рецепторы (TLR). Они характерны для клеток эпителия, эндотелия, моноцитов и макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, дендритных и других клеток, вступающих в контакт с чужеродными агентами. У человека известно не менее 10 TLR (TLR1-10), а у мыши обнаружены еще и TLR11, но не выявлены пока TLR10 [11]. Рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR11, расположенные на поверхности клеток, распознают поверхностные компоненты микроорганизмов, в то время как внутриклеточные рецепторы TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 распознают структуры нуклеиновых кислот [12]. К числу внутриклеточных ОРР относится также рецептор NOD2, связывающий мурамилпептиды [13].

Весьма существенной особенностью рассматриваемых рецепторов является их способность образовывать функционирующие гомо- и гетеродимеры и комплексы с другими рецепторами и молекулярными структурами клеточных мембран. Описаны димеры TLR4 и вспомогательного белка MD-2, TLR1 и TLR2, TLR2 и TLR6. Для распознавания и связывания бактериальных липополисахаридов (ЛПС) необходимо участие ряда рецепторов: TLR4, белков LBP (LPS binding protein), CD14 и MD-2. Связывание лиганда осуществляет белок MD-2. Связанный ЛПС вызывает олигомеризацию TLR4 и активацию сигнального каскада реакций [14]. Димеры TLR1 и TLR2, TLR2 и TLR6 распознают липопептиды, прикрепленные к слою пептидогликанов грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, причем в распознавании липопептидов и липотейхоевых кислот принимают участие также рецепторные белки CD14 и CD36. В распознавании зимозана участвуют TLR4 и рецептор дектин-1, причем последний связывает зимозан, а TLR4 запускает каскад провоспалительных реакций [4].

Совокупность TLR в комплексе с другими рецепторами и структурами обеспечивает распознавание целого ряда лигандов, консервативных структур микроорганизмов и вирусов, таких как ЛПС, пептидогликан, липопептиды и липотейхоевые кислоты, флагеллин, бактериальная и вирусная ДНК, вирусная двухцепочечная РНК. Взаимодействие этих лигандов с TLR может приводить к индукции синтеза целого ряда провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и других биоактивных структур, к индукции реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Подчеркивая важную роль TLR, некоторые авторы считают, что эти рецепторы специфически дирижируют оркестром иммунных реакций и врожденного и адаптивного иммунитета [3,15].

Особо нужно подчеркнуть, что многие лиганды TLR характерны не только для патогенных микроорганизмов, но и для условно-патогенных бактерий и других представителей нормальной микрофлоры. Тем не менее, существовало широко распространенное мнение о том, что макроорганизм не отвечает воспалительной реакцией на нормальную микрофлору кишечника благодаря развитию после рождения ребенка местной толерантности, механизмы которой до сих пор изучены недостаточно. В последние годы появились предположения о том, что ответ на контакт с нормальной микрофлорой развивается супрессия TLR, вследствие чего лиганды микрофлоры не распознаются [16, 17]. Лебедев К.А. и Понякина И.Д. полагают, что TLR кишечного эпителия начинают распознавать нормальную микрофлору только после появ-

ления в бактериальных клетках белков теплового шока в ответ на действие неблагоприятных факторов, например, антибиотиков и других антибактериальных агентов [15]. Авторы поэтому делают заключение о том, что клетки кишечного эпителия отличают нормальную микрофлору от чужеродной благодаря TLR, которые в норме не реагируют на лиганды этой микрофлоры. Однако накопилось уже немало фактов, противоречащих такому заключению. Несколько лет тому назад было показано, что микрофлора кишечника является иммуногенной и большинство плазматических IgA клеток нормального кишечника человека отвечает на антигены микрофлоры [18]. Следовательно, иммунная система кишечника в норме распознает и отвечает на антигены микрофлоры и микрофлора может влиять на экспрессию генов в клетках, презентующих антигены. В эксперименте установлено, что клетки кишечного эпителия в норме распознают липид А в составе ЛПС кишечной палочки при помощи рецепторного комплекса с TLR4 [19]. Различные лактобациллы в норме активируют иммунную систему кишечника, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами [20-22].

Можно привести еще многие публикации, подтверждающие положение о том, что лиганды нормальной микрофлоры кишечника взаимодействуют с TLR в физиологических условиях, однако особо следует выделить работу группы авторов с участием Ruslan Medzhitov [23], в которой довольно основательно доказано, что распознавание комменсальной микрофлоры Toll-подобными рецепторами осуществляется в физиологических условиях и это распознавание необходимо для поддержания кишечного гомеостаза. Авторы провели эксперименты с мышами, у которых вследствие мутаций отсутствовали функции адапторной молекулы MyD88 и рецепторов TLR2 и TLR4. Молекула MyD88 является ключевым сигнальным адаптором, необходимым для индукции синтеза ряда провоспалительных и других цитокинов. Она вовлекается в передачу сигнала после взаимодействия лигандов с любым рецептором TLR. Иными словами, все рецепторы TLR инициируют передачу сигнала через молекулу MyD88. Рецепторы TLR4 и TLR2 распознают ЛПС грамотрицательных бактерий, липотейхоевую кислоту и другие компоненты грамположительных бактерий соответственно [24]. У животных вызывали повреждения кишечного эпителия путем перорального введения декстран-сульфата 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 декстран-сульфату натрия была обнаружена также у животных, дефектных по TLR4 и TLR2, хотя у этих мышей чувствительность к повреждающему действию декстран-сульфата была меньшей, чем у животных с дефектным MyD88. Более детальный анализ позволил установить, что у животных с дефектным MyD88 нарушен гомеостаз кишечного эпителия, синтез протективных цитокинов до и после обработки декстран-сульфатом, а также синтез цитопротективных белков теплового шока. Высокая чувствительность дефектных животных не была связана с избыточным ростом кишечной микрофлоры. Более того, подавление микрофлоры антибиотиками приводило к подавлению синтеза протективных цитокинов и к повышению чувствительности к повреждающему агенту. Введение таким животным ЛПС или липотейхоевой кислоты в относительно небольших дозах защищало животных от повреждающего действия декстран-сульфата.



Приведенные результаты показывают, что нормальная микрофлора кишечника не только постоянно взаимодействует с рецепторами TLR, но и обеспечивает благодаря этому взаимодействию осуществление важных физиологических функций в макроорганизме. Авторы рассмотренной выше работы полагают, что рецепторы TLR имеют по крайней мере две функции: (1) защиту от инфекции и (2) поддержание тканевого гомеостаза. В осуществлении обеих функций очень значима роль лигандов нормальной микрофлоры кишечника.

Похожие результаты были получены также в исследованиях Rachmilevitz D. и соавт. [25]. Они изучали терапевтическое действие пробиотиков VSL-3 при экспериментальном колите, вызванном введением декстран-сульфата натрия у мышей дикого типа и дефектных по адаптеру MyD88 или TLR2, или TLR4, или 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 телят. Введение ДНК пробиотика и *E.coli* смягчало выраженность течения колитов, в то время как метилированная ДНК пробиотика, ДНК тимуса телят и клетки пробиотика, обработанные ДНК-азой, такого эффекта не давали. Тяжесть течения колитов снижалась в одинаковой степени при введении живых или убитых облучением пробиотиков. Мыши, дефицитные по MyD88, не реагировали на введение пробиотиков. У мышей, дефицитных по TLR2 или TLR4, выраженность течения колита несколько снижалась, тогда как при дефиците TLR9 терапевтический эффект полностью отсутствовал. Следовательно, для терапевтического эффекта необходимо взаимодействие пробиотиков (живых или убитых облучением) или их ДНК с Toll-подобными рецепторами, особенно с TLR9. Важная роль пробиотика витафлор, содержащего *Lactobacillus acidophilus* в репарации повреждений кишечника крыс, вызванных резерпином, была показана также в работе отечественных авторов [26].

В физиологических условиях взаимодействие лигандов кишечной микрофлоры обеспечивает баланс функций кишечного эпителия и других клеток, баланс синтеза провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и протективных факторов. В современных условиях в связи с неблагоприятным действием многих социальных и техногенных факторов возникает целый ряд ситуаций, когда этот баланс нарушается, что может приводить к развитию той или иной патологии. Виновниками в развитии таких ситуаций могут быть как микроорганизмы, так и состояние макроорганизма. В этом плане следует прежде всего рассмотреть нарушения состава и численности кишечной микрофлоры, то есть развитие кишечных дисбактериозов.

Существует множество различных причин развития дисбактериозов, среди которых не последнее место занимает неконтролируемое применение антибиотиков и других антибактериальных препаратов. В последние годы дисбактериозы получили весьма широкое распространение и могут обнаруживаться у 80–90% обследованных людей [1, 27]. Особый интерес представляют дисбактериозы с повышенным содержанием эшерихий и других грамотрицательных бактерий. Эти дисбактериозы сопровождаются транслокацией бактерий и их ЛПС (эндотоксина) в кровотоки и внутренние органы. Факт постоянного или периодического проникновения эндо-

токсина в кровотоки подтверждается данными о том, что на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов у большинства обследованных можно обнаружить эндотоксин, связанный с Fc-рецепторами [27]. Эти данные вызывают особый интерес в связи с многочисленными сообщениями о возможной роли ЛПС в атерогенезе. Исследования в этом направлении были проведены в основном в ходе изучения роли *Chlamydia pneumoniae* в этиологии и патогенезе атеросклероза [28]. В настоящее время роль *C. pneumoniae* в развитии атеросклероза можно считать полностью доказанной, хотя сравнительно недавно это мнение было поставлено под сомнение в связи с тем, что не во всех случаях атеросклероза удается идентифицировать возбудителя [29]. Необходимо, однако, принимать во внимание тот факт, что *C.pneumoniae* является внутриклеточным паразитом, выявление которого связано со многими техническими трудностями. Кроме того, авторы совсем не проанализировали многочисленные результаты, полученные в экспериментах на чувствительных животных. В настоящее время прослеживается четкая связь между *C.pneumoniae* и атеросклерозом, причем очевидно, что патогенетическим фактором является хламидийный ЛПС, который активирует клетки эндотелия, гладких мышц и макрофаги в интима артерий, обуславливая в конечном итоге формирование атером. В связи с этим целесообразна постановка вопроса о том, что пусковым фактором атерогенеза может являться и ЛПС кишечного происхождения. В пользу такого допущения свидетельствуют клинические наблюдения.

Так, по данным Конева Ю.В. [30], эндотоксин обнаруживается в кровотоке практически у всех пациентов старших возрастных групп, страдающих атеросклерозом. В очень высоких концентрациях эндотоксин обнаруживается в кровотоке больных хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза [31]. Наблюдая в течение длительного времени за довольно большим количеством пациентов с ишемической болезнью сердца, австрийские клиницисты установили, что инфаркт миокарда развивался в несколько раз чаще у больных с высоким содержанием эндотоксина в кровотоке [32]. Совокупность имевшихся сведений позволила еще в 2001 г. высказать предположение о важной роли эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза [33]. В ходе изучения функций рецепторов TLR получены данные, подтверждающие участие ЛПС в атерогенезе. Так, при мутации в гене *tlr4*, который детерминирует наличие рецептора TLR4, распознающего ЛПС, отменяется ответ на ЛПС, повышается чувствительность к инфекциям, вызванным грамотрицательными микроорганизмами, но снижается риск развития атеросклероза и инфаркта миокарда [34, 35]. При этом также снижается концентрация провоспалительных цитокинов, фибриногена и растворимых адгезинов, вовлекаемых в формирование атеросклеротических бляшек.

Эти материалы показывают, что в иницировании атерогенеза или прогрессировании атеросклероза важную роль играет сигнал, индуцированный взаимодействием рецептора TLR4 с ЛПС. Как мы уже отмечали, такую индуцирующую функцию может выполнять хламидийный ЛПС. В рассмотренных нами клинических работах [30–32] изучением происхождения ЛПС никто не занимался, однако можно с большой вероятностью полагать, что речь шла именно об ЛПС кишечного происхождения, так как у пациентов не наблюдались какие-либо экзоген-



ные инфекционные процессы. В пользу такого заключения может свидетельствовать весьма длинный перечень встречающихся в жизни человека ситуаций, при которых имеет место транслокация бактерий и эндотоксина из кишечника в кровоток [36].

Однако в индукции атерогенеза могут участвовать и другие компоненты кишечной микрофлоры. Имеются наблюдения о том, что в атеросклеротических бляшках повышена экспрессия рецепторов TLR4, взаимодействующих с ЛПС, и TLR2, распознающих пептидогликан и другие компоненты грамположительных бактерий, причем биомолекулы пептидогликана в высоких концентрациях присутствуют в атеросклеротических очагах, что может способствовать хронизации воспалительного процесса [2, 37, 38]. Дело в том, что пептидогликан и некоторые другие компоненты грамположительных бактерий так же, как и ЛПС, могут индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов, хотя их биологическая активность значительно ниже, чем активность ЛПС, который может вызывать целый ряд патологических реакций вплоть до диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и эндотоксического шока с развитием полиорганной недостаточности.

В последние годы появляется все больше исследований, свидетельствующих о важной роли рецепторов TLR в патологии человека. Этому, по-видимому, способствует тот факт, что в патогенезе ряда заболеваний могут принимать участие также эндогенные лиганды TLR, в частности, белки теплового шока Hsp60, Hsp70 и gp96, фибриноген, компоненты фибронектина, β -дефензин и некоторые другие. Особенно важно, что эти лиганды, так же как и лиганды микрофлоры, могут принимать участие не только в патогенезе атеросклероза, но и патогенезе болезни Крона, острого инфаркта миокарда и, возможно, других заболеваний [39-41]. При острой коронарной недостаточности, при инфаркте миокарда и в постинфарктном периоде выявлена повышенная активность TLR2/6 и TLR4 на моноцитах и повышенная активность провоспалительных цитокинов [42, 43]. Эта повышенная активность может быть связана с действием как эндогенных, так и экзогенных лигандов, то есть в патогенез острого инфаркта миокарда

могут вовлекаться и экзогенные, и эндогенные лиганды Toll-подобных рецепторов. При этом они могут взаимодействовать не только с рецепторами на моноцитах, но и с рецепторами, локализованными на кардиомиоцитах, что может приводить к повреждению тканей. Это показано в экспериментах на мышцах, причем в активацию рецептора TLR2 и в последующее нарушение сократимости сердечной мышцы был вовлечен бактериальный липопротеин, ассоциированный с пептидогликаном клеточной стенки [44, 45]. Ковальчук Л.В. и др. [42] полагают, что негативная роль Toll-подобных рецепторов при острых патологических процессах реализуется, по-видимому, при помощи двух механизмов, из которых один связан с активацией клеток врожденного иммунитета (макрофагов, нейтрофилов) и с высокой экспрессией этих рецепторов, а другой – с функцией тех же рецепторов, но локализованных на клетках органа-мишени, например, сердца, почки и т.д. Второй механизм может приводить к деструкции тканей.

Таким образом, взаимодействие соответствующих лигандов (как экзо-, так и эндогенных) может приводить к целому ряду и позитивных, и негативных последствий. Стимуляция лигандами TLR ведет путем передачи сигнала к активации транскрипционного фактора NF- κ B и к экспрессии провоспалительных, противовоспалительных цитокинов и протективных факторов. То, каким путем будут развиваться дальнейшие процессы, будет ли развиваться дисбаланс этих функций и хронизация воспалительного процесса, зависит, по всей вероятности, от многих мало еще изученных факторов, в том числе от дозы воздействия и от активности воздействующего фактора. Одним из наиболее активных лигандов кишечной микрофлоры является, по-видимому, ЛПС (эндотоксин) грамотрицательных бактерий. Эндотоксемия может развиваться при самых различных состояниях макроорганизма, при этом к очень негативным последствиям ведет повторяющееся хроническое воздействие эндотоксина. Отсюда очевидна необходимость периодического мониторинга за состоянием кишечной микрофлоры и содержанием эндотоксина в кровотоке. Важна также разработка методов профилактики и терапии эндотоксемий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Идеи И.И.Мечникова и современная микробиология кишечника человека //Микробиология. – 2008. – № 5. – С. 23–29.
2. Ковальчук Л.В., Хорева Р.В., Варивода А.С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии //Микробиология. – 2005. – № 4. – С. 96–104.
3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающие рецепторы //Физиология человека. – 2006. – № 32(2). – С. 97–109.
4. Фрейдлин И.С. Современные представления о фагоцитарной теории //Микробиология. – 2008. – № 5. – С. 4–10.
5. Ковальчук Л.В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идей И.И.Мечникова //Микробиология. – 2008. – № 5. – С. 10–15.
6. Janeway C.A. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology //Cold Spring Harbor Symposium Quant Biology. – 1989. – № 54. – P. 1–13.
7. Johnston S.D., Nusslein-Volhard C. The origin of pattern and polarity in the Drosophila embryo //Cell. – 1992. – № 68 (2). – P. 201–207.
8. Mc Greal E.P., Miller J.L., Gordon S. Ligand recognition by antigen-presenting cell C-type lectin receptors //Curr. Opin. Immunol. – 2005. – № 17(1). – P. 18–24.
9. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity //Nat.Rev. Immunol. – 2001. – № 1(2). – P. 143–145.
10. Armant M.A., Matthew E.J. Toll-like receptors: a family pattern-recognition receptors in mammals //Genome Biol. – 2002. – № 3(1). – P. 3011–3020.
11. Underhill D.M. Toll-like receptors and microbes take aim at each other //Curr. Opin. Immunol. – 2004. – № 16. – P. 483–487.
12. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors //Sem.Immunol. – 2007. – № 19. – P. 3–10.
13. Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
14. Akira S. Toll-like receptor signaling //J.Biol.Chem. – 2003. – № 278. – P. 38105–38108.
15. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунофизиология эндогенных инфекций (определяющая роль образраспознающих рецепторов) //Аллергол. иммунол. – 2006. – № 7(2). – С. 207–213.



16. 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. – № 170(3). – P. 1405–1415.
17. Cohen N., Morriset J., Emilie D. Induction of tolerance by porphyromonas gingivalis on APCs // *J. Dent. Res.* – 2004. – № 83(5). – P. 429–433.
18. Pickard K.M., Bremner A.N., Gordon J.N. et al. Microbial-gut interactions in health and disease. Immune responses // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – № 18(2). – P. 271–285.
19. Backhed F., Normark K.S., Schweda E.K. et al. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signaling: a biological role for LPS modification // *Microbes Infect.* – 2003. – № 5(12). – P. 1057–1063.
20. Perdigon G., Galdeano C.M., Valdez J.C., Medici M. Interaction of lactic acid bacteria with gut immune system // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2002. – № 56 (Suppl.4). – P. 21–26.
21. Galdeano C.M., Perdigon G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2006. – № 13(2). – P. 219–226.
22. Vinderola 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. – № 12(9). – P. 1075–1084.
23. Rakoff – Wahoum S., Paglino J., Esmali Varzaneh F. et al. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis // *Cell.* – 2004. – № 118(2). – P. 229–241.
24. Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors // *Annu. Rev. Immunol.* – 2003. – № 21. – P. 335–376.
25. Rachmilevitz D., Katakura K., Karmeli F. et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effect of probiotics in murine experimental colitis // *Gastroenterol.* – 2004. – № 126(2). – P. 520–528.
26. Бактериальные пробиотики: биотехнология, клиника, алгоритмы выбора / Петров Л.Н., Вербицкая Н.Б., Добрица В.П. и др. – СПб.: Гос.НИИ ОЧБ, 2008. – 136 с.
27. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Антиэндоксинный иммунитет в регуляции численности эшерихиозной микрофлоры кишечника. – М.: Медицина, 2007. – 216 с.
28. Лиходед В.Г., Мартынова В.Р. Роль *Chlamydia pneumoniae* в этиологии атеросклероза // *Микробиология.* – 2000. – № 4 (прилож.). – С. 117–121.
29. Ieven M.M., Hoymans V.Y. Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – № 43(1). – P. 19–24.
30. Конев Ю.В. Системная эндотоксинемия и клинико-патогенетические особенности течения атеросклероза и ишемической болезни сердца в пожилом и старческом возрасте: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 1997. – 43 с.
31. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин А.М., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. – Пенза, 2002. – 169 с.
32. Wiederman C. J., Kieshl S., Dunzendorfer S. et al. Endotoxemia and atherosclerosis // *J. Endotox. Res.* – 2000. – № 6(2). – P. 86.
33. Лиходед В.Г., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в патогенезе атеросклероза // *Микробиология.* – 2001. – № 6. – С. 105–109.
34. 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. – № 197. – P. 1787–1791.
35. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease // *Nature Immunol.* – 2004. – № 5(10). – P. 975–979.
36. Fink M.P., Mythen M.G. The role of gut-derived endotoxin in the pathogenesis of multiple organ dysfunction. Endotoxin in health and disease. Brade et al. ed. – N.Y. Basel, 1999. – P. 854–864.
37. Li Liwu. Regulation of innate immunity signaling and its connection with human diseases. Current drug targets // *Inflamm. Allergy* – 2004. – № 3. – P. 81–86.
38. Ulevitch R.J. Therapeutics targeting and innate immune system // *Nature Rev. Immunol.* – 2002. – № 4. – P. 512–520.
39. Wallin R.P., Lundquist A., More S.H. et al. Heat-shock proteins as activators innate immune system // *Trends Immunol.* – 2002. – № 23. – P. 130–135.
40. Tsan Min-fu, Gao B. Endogenous ligands of Toll-like receptors // *J. Leuk. Biol.* – 2004. – № 76. – P. 514–519.
41. Satoh 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 heart failure after acute myocardial infarction // *Eur. Soc. Cardiol.* – 2006. – № 8. – P. 810–815.
42. Aukrust P., Gullestad L., Ueland T. et al. Inflammatory and anti-inflammatory cytokines in chronic heart failure: potential therapeutic implications // *Annab. Med.* – 2005. – № 37. – P. 74–85.
43. Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии острого инфаркта миокарда // *Микробиология.* – 2008. – № 4. – С. 64–68.
44. Boyd J.H., Mathur S., Wang T. et al. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreased contractility and indicates an NF-kB dependent inflammatory response // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – № 72(3). – P. 384–393.
45. Zhu X., Bagchi A., Zhao H. et al. Toll-like receptor 2 activation by bacterial peptidoglycan-associated lipoprotein activates cardiomyocyte inflammation and contractile dysfunction // *Crit. Care Med.* – 2007. – № 35(3). – P. 886–892.

ПОСТУПИЛА: 22.09.2009