

УДК 615.322+547.963.61.001.6

М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ СИСТЕМ КОМПЛЕМЕНТА, TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ, АНТИГЕНОВ CD И ЦИТОКИНОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИЯХ. ОБЗОР

ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

В обзоре публикаций рассмотрены защитные системы врожденного иммунитета млекопитающих: комплемента, Toll-подобных рецепторов, антигенов CD, других паттерн-распознающих рецепторов и молекул. Приведены данные о таких аспектах указанных систем, как кооперация и синергизм; инициация, переключение, амплификация и терминация путей; стратегии патогенов и контрстратегии хозяина; подходы к созданию адресных механизмов лечения болезней на уровне метаболомных узловых коммуникаций; перспективы разработки комбинированных системных препаратов для медицины.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, распознавание паттернов, система комплемента, TLR, цитокины, лектины, воспаление, вирусные и микробные патогены, пробиотические бактерии

INTERRELATION BETWEEN THE SYSTEM OF COMPLEMENT, TOLL-LIKE RECEPTORS, CD ANTIGENS AND CYTOKINES IN NORMAL AND PATHOLOGICAL CONDITION. REVIEW

M.V. Lakhtin, V.M. Lakhtin, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin

G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

The overview of publications of the last five years is devoted to currently described communicative relationships between complement system, antigens of CD class, Toll-like receptors, other pattern recognition receptors and recognition molecules (interleukins, other cytokines, lectins). Studied aspects of innate immunity system actions include cooperation and synergism; adaptive strategies of microbial and viral pathogens; using probiotic microorganisms; initiation, switching, amplification and termination of key pathways in host antipathogen strategies; approaches to creation of address mechanisms of treatments of diseases at the level of metabolome network communications; prospects for constructing combinative system preparations for medicine.

Key words: innate immunity, pattern recognition, complement system, Toll-like receptors, cytokines, lectins, probiotics, pathogens, inflammation, probiotic bacteria

Распознавание паттернов, паттерн-распознающие рецепторы (ПРР), ПР-молекулы, белковые олигомеры играют важную роль во врожденном иммунитете человека [1]. К паттерн-распознающим системам, участвующим в контроле процессов гомеостаза, относятся система комплемента (СК) человека (СКЧ), TLR, различные антигены CD, цитокины. СКЧ является сетевым коммуникатором, включает не менее 120 компонентов и участников, кофункционирует с другими системами мукозального иммунитета [2]. В то же время взаимосвязи СКЧ с TLR и цитокинами в ответ на патогены, а также при различных патологиях остаются недостаточно исследованными.

Цель обзора: рассмотреть взаимоотношения СКЧ, TLR, CD-антигенов и цитокинов в реакциях врожденного иммунитета в норме и при патологиях.

Коммуникации между TLR и СКЧ. Часто рассматриваются коммуникационные комбинации между СКЧ (рецепторами CR3 и C5aR, C1q; растворимыми C3a, фактором В) и TLR (рецепторами 2, 4, 7-9). В частности, описаны коммуникации между CR3 и TLR-4, 7 и 8 [24, 37], фактором В и TLR-2 и 4 [4, 38]. При этом особое внимание уделяется воспалительным

процессам при патологиях [10, 17, 29]. Имеет место одновременная стимуляция TLR (в том числе рецептор-9) и СКЧ в процессе иммуномодуляции [20]. Установлен новый компонент СКЧ – C5L2 (второй рецептор анафилотоксина C5a, ранее известный как GPR77, не сцеплен с G-белками), являющийся провоспалительным сигнальным [17].

Коммуникации между СКЧ и TLR с вовлечением CD-антигенов. Коммуникации между TLR и СКЧ [10] часто сопровождаются участием (с возможностью переключения) коммуникационных сетевых CD-антигенов, выполняющих функцию переключения. К ним относятся такие участники СКЧ, как CD11b и CD18 (CR3), CD46 [6, 8, 11, 13, 14, 17, 22, 24, 30], CD55 (DAF), CD88 (C5aR/C5a1). С другой стороны, сочетание взаимодействующих CD-антигенов, их функциональное переключение на лейкоцитах, дендрокитах и других клетках-переключателях позволяют направленно и адекватно участвовать TLR поверхности Т-клеток в сигнальных ответах врожденного иммунитета [7, 23]. Другие CD-антигены вовлекаются в коммуникации TLR и/или СКЧ: CD14 (липополисахариды (ЛПС)-связывающий

кофункциональный с TLR рецептор, является ПРР [8, 13, 16]; CD40 и CD83 моноцитов, экспрессия которых снижается одновременно со снижением продукции интерлейкина (ИЛ) 6 при ингибировании СКЧ [20]; CD97 (рецептор, сцепленный с G-белком адгезионного типа) как вероятный переключатель на CD55-пути (ИЛ1-бета-индуцируемый CD55 является лигандом CD97) [14]; CD150 – универсальный рецептор для всех штаммов *Measles*-вирусов [6], CD80/86 и CD172a [30], CD6 (ПРР) как реагирующий с CD166 [7, 27]. Показано, что сочетающие экспрессию CD и рецепторных лектинов С-типа каждый из субсетов дендроцитов CD8 α -DCAL2+, CD8 α альфа-DCIR2+ и CD8 α альфа+DCAL2+ экспрессирует различающиеся уровни TLR, инициация которых приводит к продукции различающихся наборов цитокинов [15].

КОММУНИКАЦИИ МЕЖДУ СКЧ И ЦИТОКИНАМИ

В процессе сепсиса (в том числе индуцированного ЛПС *E. coli*) имеет место регуляция продукции ИЛ8 с участием C5a и агонистов TLR [34]. При этом CD6 («мусоросборщик», распознаватель «лишнего») функционирует как ПРР в отношении патогена и защищает организм от ЛПС-индуцированного шока [27].

Комбинированное ингибирование C5 (или C3) и TLR-коррецептором (CD14) значительно ослабляет воспаление и способность к тромбообразованию при *E. coli*-индуцированном сепсисе [13]. При этом C5 и коверсин (ингибитор СК из аргасового клеща *Ornithodoros moubata*), отдельно, или в комбинации с CD14 ослабляют образование ИЛ1бета и ИЛ8 и усиливают продукцию ИЛ10 на фоне устранения экспрессии wCD11R3 [8, 16].

В процессе возникновения ранних атеросклеротических атером кристаллы холестерина индуцируют активацию СКЧ-зависимых инфламмасом с участием C1q и C5a, а также высвобождение цитокинов [26]. При этом СК через C5a активирует инфламмасомную каспазу-1, что приводит к высвобождению зрелого ИЛ1бета и фактора некроза опухолей (ФНО). Комбинация C5a и ФНО действует в качестве потенциального праймера индуцированного холестерина высвобождение ИЛ1-бета путем увеличения транскриптов ИЛ1-бета. Одновременно при активации СК наблюдается *up*-регуляция CR3 с последующим фагоцитозом кристаллов.

КОММУНИКАЦИИ МЕЖДУ СКЧ, TLR И ЦИТОКИНАМИ

Дендритные клетки, моноциты, natural killers (NK)-клетки и гамма/дельта-клетки являются ключевыми в реализации врожденного иммунитета с участием цитокинов, TLR, СК и относительно недавно открытых стрессовых путей [33]. Некоторые из таких клеток врожденного иммунитета проявляют свойства, сходные с иммунологической памятью.

DAF синовиоцитов пациентов с ревматоидным и другими типами артритов индуцируется провоспалительным ИЛ1-бета и, особенно сильно, полиинозиновой-полицитидиловой кислотой – лигандом TLR3 [14].

Одновременная активация СК и некоторых TLR ведет к синергистической продукции сывороточных факторов, которые промотируют Т-хелперную-17 (Th17) дифференцировку анти-CD3/CD28-стимулированных Т-клеток [9]. При этом Th17-клетки-промотирующая активность коррелировала с индукцией ИЛ6 (его нейтрализация устраняла действие СК, требующего присутствия C5aR); одновременно наблюдалось СК-ингибирование в отношении ИЛ23.

КОММУНИКАЦИИ С УЧАСТИЕМ ДРУГИХ ПРР, ПР-МОЛЕКУЛ И TLR

Лектиновые системы проявляют свойства ПРР и ПР-молекул с сетевыми свойствами (в том числе способностью к переключению метаболических путей) [3].

Отмечено широкое варьирование ПРР лектинового типа у дендроцитов на фоне изменений нескольких типов TLR. Так, субсеты миелоидных дендроцитов CD1c(+), CD141(+) и CD16(+), CD123(+) плазматическоидных дендроцитов крови человека характеризуются профильной экспрессией 10 лектинов С-типа (информационное разнообразие распознавания) и двух TLR (сужение разнообразия до двух ключевых путей) [18].

MBL (инициатор лектинового пути СКЧ, ПР-молекула) совместно с TLR2 и TLR4 участвует в высвобождении провоспалительного цитокина ИЛ12 и различных хемокинов [35, 36].

Дектины-1 и -2 (рецепторные Ca²⁺-зависимые лектины С-типа), являясь ПРР, участвуют в зависимом от TLR сигнальном распознавании микобиоты [25].

ДРУГИЕ ПРР-ЗАВИСИМЫЕ КОММУНИКАЦИИ

Экспрессия DAF синовиальными фибробластами усиливается посредством MDA5 (*melanoma differentiation-associated gene 5*) и RIG-I (*retinoic acid-inducible gene-1*), причем активация посредством MDA5 индуцирует смерть клеток [14].

Распознавание ЛПС комплексом TLR4/MD2 приводит к экспрессии провоспалительных генов и секреции соответствующих цитокинов кишечными мукозальными эпителиальными клетками [31].

TREM-2 (*triggering receptor* на миелоидных клетках) негативно регулирует TLR-ответы [28].

КОММУНИКАЦИИ МЕЖДУ СКЧ И ПАТОГЕННЫМИ И ПРОБИОТИЧЕСКИМИ БАКТЕРИЯМИ В СВЯЗИ С ДИСБИОЗАМИ

Коммуникации между TLR, СКЧ и патогенными бактериями

Воспалительные ответы мукозальных эпителиальных клеток хозяина на инфекцию реализуются во многом через TLR-сигналинг [21].

В условиях хронического воспалительного перидонтиа, инициированного в том числе *Porphyromonas gingivalis* на фоне имеющегося дисбиоза или приводящего к нему, дефицит TLR2 снижает цитокиновый сигналинг [5]. В нейтрофилах патоген *P. gingivalis* инактивирует защитный путь TLR2-MyD88 хозяина посредством протеосомной деградации MyD88, одновременно активируя (переключаясь на) альтернативный путь TLR2-Mal-PI3K,

блокирующий фагоцитоз, что защищает патоген и промотирует дисбиотическое воспаление *in vivo* [19].

В процессе воспаления легких, вызываемого *Streptococcus pneumonia*, рецептор TLR-2, экспрессированный на миелоидных клетках-2, ингибирует C1q-инициатор активации классического пути СК [28]. При отсутствии TLR-2 легочные макрофаги селективно продуцируют повышенные уровни C1q, способствующего усилению фагоцитоза бактерий.

Коммуникации между TLR, СКЧ и пробиотиками/иммунобиотиками

Пробиотики (иммунобиотики) и пробиотические бактериальные штаммы участвуют в модуляции TLR и цитокинов [30, 32]. Так, пробиотический штамм *Lactobacillus jensenii* TL2937 модулирует мукозальный воспалительный TLR4-сигнальный путь [32]. Стимуляция смешанных культур кишечных эпителиальных клеток и антиген-презентирующих клеток посредством *L. jensenii* TL2937 усиливает экспрессию антигенов MHC-II и CD80/86, а также ИЛ10 в (CD172a+CD11R1)-клетках [30]. Включение пробиотических лактобацилл в диету значительно снижает активность СК и С-реактивного белка в крови [30].

СТРАТЕГИИ ПАТОГЕНОВ ВО ВЗАИМООТНОШЕНИЯХ С TLR

При пародонтозе стимулированное (через СК с участием C5a) патогеном *P. gingivalis* снижение TLR2-сигналинга повышает выживаемость биопленочных микробных смешанных сообществ, от которых зависят дисбиозные состояния в биотопе, сопровождаемые воспалением [19]. При этом патоген переключает защищающий человека путь TLR2-Myd88 на альтернативный путь TLR2-Mal-P13K, блокирующий фагоцитоз и защищающий патоген.

Использование вирусами паттерн-распознающих процессов. Вирусы непосредственно участвуют в распознавании паттернов и сами являются паттерн-распознаваемыми мишенями. Белковый гемагглютинин *Measles*-вирусов дикого типа (но не вакцинные штаммы) активирует TLR-сигналинг [6]. Это свойство вирусы используют для своего распространения в организме и реализации патогенности, в том числе через моноциты с экспрессированными рецепторами CD150 (рецептором для всех штаммов *Measles*-вирусов).

В индуцировании врожденного иммунитета при контроле мукозальной трансмиссии вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ) участвует новая группа внутриклеточных ВИЧ-рестрикционных факторов врожденного иммунитета, включающая APOBEC3G, TRIM5-альфа и тетерин (все *up-regulated* агонистами TLR и интерфероном типа I) [33]. Такие внутриклеточные факторы проявляют свойства, сходные с иммунологической памятью.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

1. Рассмотрение мультифункциональных белок-содержащих агентов как ПР-акцепторов; поиск новых ПРП и ПР-молекул и их коммуникационных связей с переключением путей метаболизма.

2. CR3-специфичные агонисты как потенциальные терапевтические средства [24].

3. Агонисты C3a (из состава С-концевой последовательности C5a) с потенциалом использования в качестве терапевтических средств регуляции C3aR при лечении острых управляемых нейтрофилами травматических процессов [11].

4. Использование C3/C3a-ингибирования интернализации моноцитами CpG (например, CpG2006 – фосфотиоатного олигонуклеотидного активатора альтернативного и классического путей СКЧ и иммуномодулятора) на фоне снижения экспрессии CD40 и CD83 и продукции ИЛ6 и ФНО [20].

5. C5L2 в качестве мишени для терапии воспалительного процесса, сопровождающего сепсис [17].

6. Комбинация C5 и CD14 в качестве противовоспалительного средства, а также для регуляции тромбообразования [13].

7. Учет ответов клеточной памяти (паттерновой/мозаичной/сетевой) врожденного иммунитета (в дополнение к адаптивному иммунитету) при дизайне следующих генераций вакцин (в том числе вирусных, например, ВИЧ) [33].

8. Использование мутаций в гемагглютининовых факторах вирулентности вирусов. Например, мутация (Asn⁴⁸¹/Tyr) в гемагглютинине *Measles*-вируса ослабляет вирулентность штамма и лишает его прежней способности взаимодействовать с CD46 (рецептором для различных вирусов) [6].

9. Ингибирование СКЧ как терапевтический подход в лечении атеросклероза [26].

10. Использование ПРП (в том числе TLR и лектина CR3) в регуляции про-/противовоспалительного статуса микроглии для борьбы с усиливающейся с возрастом нейродегенерацией [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимосвязи СКЧ, TLR, CD-антигенов и цитокинов разнообразны и включают такие важные для понимания и использования закономерностей врожденного иммунитета организма объекты изучения как распознавание паттернов, комбинирование и синергизм, межклеточные и молекулярно-клеточные коммуникации, ключевые точки переключения метаболитных путей, контрстратегии против патогенов, пути создания вакцинных и клинических препаратов комбинированного и системного действия. Приведенные данные указывают на возможности конструирования терапевтических управляемых комбинированных метаболитных и интерактивных систем и режимов, учитывающих противовоспалительные и антипатогенные средства и стратегии, обусловленные коммуникациями с участием распознающих паттерны процессов и их узловых элементов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Несвижский Ю.В., Кафарская Л.И., Егорова Е.А. Молекулярные механизмы индукции

врожденного иммунитета // Вестник РАМН. – 2009. – № 4. – С. 42–49.

Afanasiev SS, Aleshkin VA, Bayrakova AL, Voropaeva EA, Nesvizhsky YV, Kafarskaya LI, Yegorova EA (2009). Molecular mechanisms of induction of innate immunity [Molekularniye mehanizmy induksii vrozhdennogo immuniteta]. *Vestnik RAMN*, 4, 42–49.

2. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. Система комплемента – коммуникатор иммунитета человека // Materials of the XI International scientific and practical conference «Modern European Science». – 2015. – Vol. 8. Medicine. Biological sciences. Chemistry and chemical technology. Ecology. Geography and geology. Veterinary medicine. – С. 59–67.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasiev SS (2015). Complement system: supervisor of human immunity [Komplement system – kommunikator immuniteta tcheloveka]. *Materials of the XI International scientific and practical conference «Modern European Science»*, 8, 59–67.

3. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Мукозальный иммунитет против патогенов и опухолей с участием системы «Лектины пробиотиков – гликополимеры» // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 3. – С. 63–71.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasiev SS, Aleshkin VA (2015). Mucosal immunity against pathogens and tumors involving system “Lectins of probiotics – glycopolymers” [Mukozal'nyj immunitet protiv patogenov i opuholej s uchastiem sistemy «Lektiny probiotikov – glikopolimery»]. *Bjul. VSNC SO RAMN*, 3, 63–71.

4. Amura CR, Renner B, Lyubchenko T, Faubel S, Simonian PL, Thurman JM (2012). Complement activation and Toll-like receptor-2 signaling contribute to cytokine production after renal ischemia/reperfusion. *Mol. Immunol.*, 52 (3–4), 249–257.

5. Benakanakere M, Abdolhosseini M, Hosur K, Finoti LS, Kinane DF (2015). TLR2 promoter hypermethylation creates innate immune dysbiosis. Periodontitis is a common chronic inflammatory disease that is initiated by a complex microbial biofilm that poses significant health and financial burdens globally. *J. Dent. Res.*, 94 (1), 183–191.

6. Bieback K, Lien E, Klagge IM, Avota E, Schneider-Schaulies J, Duprex WP, Wagner H, Kirschning CJ, Ter Meulen V, Schneider-Schaulies S (2002). Hemagglutinin protein of wild-type measles virus activates toll-like receptor 2 signaling. *J. Virol.*, 76 (17), 8729–8736.

7. Bowen MA, Aruffo AA, Bajorath J (2000). Cell surface receptors and their ligands: *in vitro* analysis of CD6-CD166 interactions. *Proteins*, 40 (3), 420–428.

8. Egge KH, Barratt-Due A, Nymo S, Lindstad JK, Pharo A, Lau C, Espevik T, Thorgersen EB, Mollnes TE (2015). The anti-inflammatory effect of combined complement and CD14 inhibition is preserved during escalating bacterial load. *Clin. Exp. Immunol.*, Apr 23, doi: 10.1111/cei.12645.

9. Fang C, Zhang X, Miwa T, Song WC (2009). Complement promotes the development of inflammatory T-helper 17 cells through synergistic interaction with Toll-like receptor signaling and interleukin-6 production. *Blood*, 114 (5), 1005–1015.

10. Hajishengallis G, Lambris JD (2010). Crosstalk pathways between Toll-like receptors and the complement system. *Trends Immunol.*, 31 (4), 154–163.

11. Halai R, Bellows-Peterson ML, Branchett W, Smadbeck J, Kieslich CA, Croker DE, Cooper MA, Morikis D, Woodruff TM, Floudas CA, Monk PN (2014). Derivation of ligands for the complement C3a receptor from the C-terminus of C5a. *Eur. J. Pharmacol.*, 745, 176–181.

12. Harry GJ (2013). Microglia during development and aging, clearance of debris and aberrant proteins. *Pharmacol. Ther.*, 139 (3), 313–326.

13. Huber-Lang M, Barratt-Due A, Pischke SE, Sandanger Ø, Nilsson PH, Nunn MA, Denk S, Gaus W, Espevik T, Mollnes TE (2014). Double blockade of CD14 and complement C5 abolishes the cytokine storm and improves morbidity and survival in polymicrobial sepsis in mice. *J. Immunol.*, 192 (11), 5324–5331.

14. Karpus ON, Heutinck KM, Wijnker PJ, Tak PP, Hamann J (2012). Triggering of the dsRNA sensors TLR3, MDA5, and RIG-I induces CD55 expression in synovial fibroblasts. CD55 (decay-accelerating factor) is a complement-regulatory protein highly expressed on fibroblast-like synoviocytes (FLS). *PLoS One*, 7 (5), e35606.

15. Kasahara S, Clark EA (2012). Dendritic cell-associated lectin 2 (DCAL2) defines a distinct CD8α-dendritic cell subset. *J. Leukoc. Biol.*, 91 (3), 437–448.

16. Lau C, Nygård S, Fure H, Olstad OK, Holden M, Lappgård KT, Brekke OL, Espevik T, Hovig E, Mollnes TE (2015). CD14 and complement crosstalk and largely mediate the transcriptional response to *Escherichia coli* in human whole blood as revealed by DNA microarray. *PLoS One*, 10 (2), e0117261.

17. Li R, Coulthard LG, Wu MC, Taylor SM, Woodruff TM (2013). C5L2: a controversial receptor of complement anaphylatoxin, C5a. *FASEB J.*, 27 (3), 855–864.

18. Lundberg K, Rydnert F, Greiff L, Lindstedt M (2014). Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles. *Immunology*, 142 (2), 279–288.

19. Maekawa T, Krauss JL, Abe T, Jotwani R, Triantafilou K, Hashim A, Hoch S, Curtis MA, Nussbaum G, Lambris JD, Hajishengallis G (2014). *Porphyromonas gingivalis* manipulates complement and TLR signaling to uncouple bacterial clearance from inflammation and promote dysbiosis. *Cell Host Microbe*, 15 (6), 768–778.

20. Mangsbo SM, Sanchez J, Anger K, Lambris JD, Ekdahl KN, Loskog AS, Nilsson B, Tötterman TH (2009). Complement activation by CpG in a human whole blood loop system: mechanisms and immunomodulatory effects. *J. Immunol.*, 183 (10), 6724–6732.

21. McClure R, Massari P (2014). TLR-dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens. *Front Immunol.*, 5, 386.

22. Raby AC, Holst B, Davies J, Colmont C, Laumonnier Y, Coles B, Shah S, Hall J, Topley N, Köhl J, Morgan BP, Labéa MO (2011). TLR activation enhances C5a-induced pro-inflammatory responses by negatively modulating the second C5a receptor, C5L2. *Eur. J. Immunol.*, 41 (9), 2741–2752.

23. Rahman AH, Taylor DK, Turka LA (2009). The contribution of direct TLR signaling to T cell responses. *Immunol. Res.*, 45 (1), 25–36.

24. Reed JH, Jain M, Lee K, Kandimalla ER, Faridi MH, Buyon JP, Gupta V, Clancy RM (2013). Complement receptor 3 influences toll-like receptor 7/8-dependent

inflammation: implications for autoimmune diseases characterized by antibody reactivity to ribonucleoproteins. *J. Biol. Chem.*, 288 (13), 9077-9083.

25. Rizzetto L, De Filippo C, Rivero D, Riccadonna S, Beltrame L, Cavalieri D (2013). Systems biology of host-mycobiota interactions: dissecting Dectin-1 and Dectin-2 signalling in immune cells with DC-ATLAS. *Immunobiology*, 218 (11), 1428-1437.

26. Samstad EO, Niyonzima N, Nymo S, Aune MH, Ryan L, Bakke SS, Lappegård KT, Brekke OL, Lambris JD, Damås JK, Latz E, Mollnes TE, Espevik T (2014). Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release. *J. Immunol.*, 192 (6), 2837-2845.

27. Sarrias MR, Farnós M, Mota R, Sánchez-Barbero F, Ibáñez A, Gimferrer I, Vera J, Fenutria R, Casals C, Yélamos J, Lozano F (2007). CD6 binds to pathogen-associated molecular patterns and protects from LPS-induced septic shock. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104 (28), 11724-11729.

28. Sharif O, Gawish R, Warszawska JM, Martins R, Lakovits K, Hladik A, Doninger B, Brunner J, Korosec A, Schwarzenbacher RE, Berg T, Kralovics R, Colinge J, Mesteri I, Gilfillan S, Salmaggi A, Verschoor A, Colonna M, Knapp S (2014). The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 inhibits complement component 1q effector mechanisms and exerts detrimental effects during pneumococcal pneumonia. *PLoS Pathog.*, 10 (6), e1004167.

29. Song WC (2012). Crosstalk between complement and toll-like receptors. *Toxicol. Pathol.*, 40 (2), 174-182.

30. Suda Y, Villena J, Takahashi Y, Hosoya S, Tomosada Y, Tsukida K, Shimazu T, Aso H, Tohno M, Ishida M, Makino S, Ikegami S, Kitazawa H (2014). Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* as immune-health promoting factor to improve growth performance and productivity in post-weaning pigs. *BMC Immunol.*, 15, 24.

31. Vamadevan AS, Fukata M, Arnold ET, Thomas LS, Hsu D, Abreu MT (2010). Regulation of Toll-like receptor 4-associated MD-2 in intestinal epithelial cells: a comprehensive analysis. *Innate Immun.*, 16 (2), 93-103.

32. Villena J, Kitazawa H (2014). Modulation of intestinal TLR4-inflammatory signaling pathways by probiotic microorganisms: lessons learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937. *Front Immunol.*, 4, 512.

33. Wang Y, Lehner T (2011). Induction of innate immunity in control of mucosal transmission of HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 6 (5), 398-404.

34. Wang L, Han G, Wang R, Chen G, Xu R, Xiao H, Li X, Geng S, Li Y, Li X, Wang J, Feng J, Riedemann NC, Guo R, Shen B, Li Y (2010). Regulation of IL-8 production by complement-activated product, C5a, *in vitro* and *in vivo* during sepsis. *Clin. Immunol.*, 137 (1), 157-165.

35. Wang M, Chen Y, Zhang Y, Zhang L, Lu X, Chen Z (2011). Mannan-binding lectin directly interacts with Toll-like receptor 4 and suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine secretion from THP-1 cells. *Cell Mol. Immunol.*, 8 (3), 265-275.

36. Wang M, Wang F, Yang J, Zhao D, Wang H, Shao F, Wang W, Sun R, Ling M, Zhai J, Song S (2013). Mannan-binding lectin inhibits *Candida albicans*-induced cellular responses in PMA-activated THP-1 cells through Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4. 8 (12), e83517.

37. Zaal A, Lissenberg-Thunnissen SN, van Schijndel G, Wouters D, van Ham SM, ten Brinke A (2013). Crosstalk between Toll like receptors and C5a receptor in human monocyte derived DCs suppress inflammatory cytokine production. *Immunobiology*, 218 (2), 175-180.

38. Zou L, Feng Y, Li Y, Zhang M, Chen C, Cai J, Gong Y, Wang L, Thurman JM, Wu X, Atkinson JP, Chao W (2013). Complement factor B is the downstream effector of TLRs and plays an important role in a mouse model of severe sepsis. *J. Immunol.*, 191 (11), 5625-5635.

Сведения об авторах

Information about the authors

Лактин Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел. 8 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Lakhtin Mikhail Vladimirovich – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (125212, Moscow, ul. Admirala Makarova, 10; tel.: +7 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Лактин Владимир Михайлович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Lakhtin Vladimir Mikhaylovich – Doctor of Biological Sciences, Chief Research Officer of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Афанасьев Станислав Степанович – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Afanasjev Stanislav Stepanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Deputy Director of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Алешкин Владимир Андрианович – заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Aleshkin Vladimir Andrianovich – Doctor of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist, Director of G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology