

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-154-157

О роли возбудителя брюшного тифа в развитии рака желчного пузыря

Бойченко М. Н., Бошнян Р. Е., Кравцова Е. О., Буданова Е. В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

About the role of causative agent of typhoid fever in the development of gallbladder cancer

M. N. Boichenko, R. E. Bosh'ian, E. O. Kravtsova, E. V. Budanova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Для цитирования: Бойченко М. Н., Бошнян Р. Е., Кравцова Е. О., Буданова Е. В. О роли возбудителя брюшного тифа в развитии рака желчного пузыря. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6): 154–157. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-154-157

For citation: Boichenko M. N., Bosh'ian R. E., Kravtsova E. O., Budanova E. V. About the role of causative agent of typhoid fever in the development of gallbladder cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;178(6): 154–157. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-154-157

✉ *Corresponding author:*

Кравцова Елена Олеговна
Elena O. Kravtsova
elenakravtsov@yandex.ru

Бойченко Марина Николаевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана

Кравцова Елена Олеговна, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана

Буданова Елена Вячеславовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана

Бошнян Роман Евгеньевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана

Marina N. Boichenko, DB, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology; ORCID: 0000-0002-9706-2691

Elena O. Kravtsova, PhD, Assoc.Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology; ORCID: 0000-0002-9100-0422

Elena V. Budanova, PhD, Assoc.Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology; ORCID: 0000-0003-1864-5635

Roman E. Bosh'ian, PhD, Assoc.Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology; ORCID: 0000-0003-4789-4964

Резюме

Большинство случаев рака желчного пузыря (РЖП) наблюдается в странах, эндемичных по брюшному тифу. В этих районах большинство хронических носителей *S. Typhi* также имеют в желчном пузыре камни, которые, как было установлено, являются предрасполагающим фактором для развития рака желчного пузыря. Желчные камни представляют собой платформу, на которой *S. Typhi* образует биопленку. Учитывая тот факт, что человеческая желчь положительно регулирует синтез секреторной системы третьего типа (ТЗСС), обеспечивая проникновение микроба в клетку, предполагается, что инвазия *S. Typhi* в эпителий желчного пузыря способствует внутриклеточному синтезу тифоидного генотоксина, обладающего канцерогенным потенциалом, индуцируя повреждения ДНК и изменения в клеточных циклах. Понимание механизма патогенеза РЖП делает возможной разработку подходов к таргетной терапии этого вида онкологии желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: рак желчного пузыря, *S. Typhi*, желчные камни, биопленка, ТЗСС, тифоидный токсин

Summary

There are the high incidences of gallbladder cancer in endemic countries for *S. Typhi* infection. In this regions, the majority of chronic carriers suffer from calculous cholecystitis, that in turn have been indicated as predisposing factor for the development of gallbladder cancer. Stones in a gallbladder represent a sort of platform for the formation of bacterial biofilm. It was shown that human bile activates the synthesis of the third type secretory system (T3SS) responsible for the invasion of *S. Typhi* into the gallbladder cells that may result in intracellular synthesis of typhoid genotoxin with possible carcinogenic effect. The knowing of the pathogenesis of the development of gallbladder cancer makes target therapy of the disease possible.

Keywords: gallbladder cancer, *S. Typhi*, gallstones, T3SS, typhoid genotoxin

Рак желчного пузыря (РЖП) входит в число шести наиболее распространенных онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта [1, 2]. Частота возникновения этого вида патологии составляет ежегодно 2 случая на 100 000 населения [2]. Особенностью РЖП является то, что он чаще встречается у женщин [3] и имеет распространение в географических зонах, которые также представляют собой эндемические регионы по брюшному тифу [4, 5, 6], возбудителем которого является *Salmonella enterica* серовара Typhi (*S. Typhi*). Ежегодно в *Salmonella enterica* Serovar Typhi отмечается около 22 миллионов случаев брюшного тифа, из которых 216 000 заканчиваются летальным исходом [7, 8]. В эндемичных по брюшному тифу регионах от 1 до 5% инфицированных *S. Typhi* лиц становятся хроническими бессимптомными бактерионосителями [9], у которых желчный пузырь выполняет роль биотопа персистенции возбудителя. Исследования, проведенные в различных географических регионах, эндемичных по брюшному тифу, показали, что 90% хронических бактерионосителей *S. Typhi* страдают желчнокаменной болезнью [10], а РЖП в 80% случаев связан с присутствием у больных желчных камней [11]. Персистируя в желчном пузыре, *S. Typhi* использует желчные камни в качестве платформы для образования биопленки [12], что является пусковым механизмом для формирования хронического носительства и по мнению ряда авторов [13] обеспечивает базис для развития РЖП.

Хотя корреляция между хронической персистенцией *S. Typhi* и развитием РЖП к настоящему времени имеет много доказательств [14], механизм канцерогенеза с ее участием еще находится в стадии дебатов и появляется все больше данных, указывающих на важную роль *S. Typhi* в развитии РЖП, доказательство которой рассматриваются в предлагаемом обзоре литературы.

Как было отмечено выше, возбудителем брюшного тифа является серовар *S. Typhi* вида *S. enterica*. Этот вид включает 2600 сероваров, которые подразделяют на тифозные сальмонеллы (ТС), типичным представителем которых является серовар *S. Typhi* и нетифоидные сальмонеллы (НТС) [15]. НТС вызывают гастроэнтерит как у людей, так и у животных и птиц. Тифоидная группа сальмонелл адаптирована к организму человека и вызывает, как правило, системную генерализованную инфекцию [15, 16]. При этом сальмонеллы обеих групп являются факультативными вакуолярными внутриклеточными паразитами [16] и их вирулентность зависит от активности двух вариантов секреторных систем третьего типа (ТЗСС) – ТЗСС-1 и ТЗСС-2, гены которых расположены в определенных участках генома, называемых островами патогенности сальмонелл (ОПС): ОПС-1 и ОПС-2. Сама ТЗСС представляет собой шприцеобразный наноаппарат бактериальной клетки, расположенный на ее поверхности и через который непосредственно в эукариотическую клетку секретируются до 40 эффекторных молекул, которые нарушают процессы жизнедеятельности клетки-хозяина и одновременно с этим способствуют формированию в клетке хозяина благоприятного места существования возбудителя

[15, 17, 18]. Процесс образования ТЗСС в бактериальной клетке находится под контролем целой группы регуляторных молекул, которые, в свою очередь отвечают на стимулы окружающей среды [18, 19, 20]. ОПС-1 и экспрессируемая им ТЗСС-1 играют ведущую роль во взаимодействии между сальмонеллой и клеткой хозяина, обеспечивая инвазию бактерии внутрь эпителиальной клетки [18, 19, 20], а также вызывая индукцию воспалительного процесса в кишечнике, что характерно для группы НТС. Центральным регулятором экспрессии генов ОПС-1 является регуляторный белок HilA [21]. После проникновения в клетку хозяина наступает внутриклеточная фаза сальмонеллезной инфекции, в процессе которой сальмонеллы сохраняются внутри клетки, в так называемой, содержащей сальмонеллы вакуоли (ССВ). Этот процесс связан с функционированием ОПС-2 и экспрессией ТЗСС-2, главная функция которой заключается в предотвращении слияния ССВ с лизосомой [15, 16]. Таким образом сальмонеллы выживают при фагоцитозе. После прохождения эпителиального кишечного барьера тифоидные серовары сальмонелл достигают подлежащей лимфоидной ткани и размножаются внутри мононуклеарных фагоцитов. Инфекция быстро становится системной в результате распространения микроба от мезентериальных лимфатических узлов к лимфоидным образованиям печени, селезенки, легких, костному мозгу.

По сравнению с нетифоидными сероварами сальмонелл, при инфекции, вызванной *S. Typhi*, не происходит развитие интестинального воспаления, что связано с тем, что *S. Typhi* обладает специфической группой генов, расположенных на присутствующем только в этом сероваре ОПС-7. Установлено, что на ОПС-7 расположен локус, кодирующий синтез Vi-антигена, который блокирует индукцию развития воспалительной реакции и позволяет микробу «убегать» от узнавания иммунной системой человека, тем самым блокируя развитие выраженной воспалительной реакции [22]. Все это в конечном итоге приводит к развитию генерализованной инфекции и последующему формированию хронического бактерионосительства *S. Typhi* в желчном пузыре [23].

Как отмечалось выше, персистируя в желчном пузыре, *S. Typhi* использует желчные камни в качестве платформы для образования биопленки, которая в свою очередь является первичным механизмом формирования носительства *S. Typhi*. Так формируется «порочный круг». Важнейшим компонентом биопленки является экстрацеллюлярный матрикс. В работах [24, 25] было показано, что желчь индуцирует продукцию этого матрикса, главным компонентом которого является белок пилей-«кудряшек». В исследованиях [12] показано, что формирование этого белка индуцируется именно желчью человека. Интересные данные представлены [26], показывающие, что в процессе формирования биопленки участвует некодируемые микроРНК, которые играют важную роль в регуляции жизнедеятельности бактерий [16]. Такие микроРНК обнаружены также и у вирусов [27]. Недавно открытая микроРНК RibS, как было

показано [26], влияет на образование биопленки *S. Typhi*. По мнению ряда авторов, [14], различные продукты, выделяемые при этом *S. Typhi*, могут способствовать развитию канцерогенеза, и в первую очередь это относится к генотоксину *S. Typhi*.

Тифоидный токсин кодируется локусом, расположенном также на островке патогенности 7 (ОПС-7) *S. Typhi* [28, 29]. Он имеет организацию А2В5, что отличает его от классических белковых токсинов, с организацией А1В5 (А – функциональная энзиматическая единица (фермент), В – рецепторная единица). Субъединица А2 состоит из двух ковалентно связанных единиц: CdtВ и PltА. Компонент CdtВ обладает нуклеазной активностью, оказывая действие на двухцепочечную ДНК, в результате повреждения которой, происходит индукция изменений клеточного цикла и смерть клетки. А элемент PltА является АТФ-рибозилтрансферазой, которая имеет аминокислотную последовательность, подобную коклюшному токсину S1 [22, 28]. Связывающие рецептор субъединицы В5 узнают и взаимодействуют со специфическим Neu-5А сиалогликановым рецептором [30, 31], который преимущественно экспрессируется на клетках человека [32].

Отличительной чертой тифоидного токсина является то, что он вырабатывается исключительно *S. Typhi*, находящейся внутриклеточно в составе содержащей сальмонеллы вакуоли ССВ [33], и секретируется в ее пространство уникальной системой секреции при помощи мурамидазы [29]. В просвете ССВ токсин упаковывается в везикулы и экспортируется к экстраклеточному пространству, достигая клеток-мишеней [32]. Канцерогенный потенциал этого генотоксина, выделяемого *S. Typhi*, по мнению [34], может быть ненаправленно связан с активацией сигнальных путей клетки, что ведет к стимуляции клеток, а при повреждении ДНК приобретать геномную нестабильность, что рассматривается как главная причина развития рака желчного пузыря.

Как было отмечено выше, тифоидный токсин *S. Typhi* способен синтезироваться только при нахождении бактерии в ССВ. Следовательно, для реализации действия токсина на ткань желчного пузыря, необходима инвазия эпителиальных клеток. Процесс инвазии сальмонеллами эпителиальных клеток осуществляется благодаря функционированию ОПС-1 и синтезу ТЗСС-1, как было отмечено выше. В этой связи интерес представляют данные,

представленные в работе [17]. Транскрипционный анализ штаммов *S. Typhimurium* и *S. Typhi*, выращенных в присутствии 3% желчи, показал различие в регуляции генов ОПС-1 и генов, экспрессирующих флагеллин у *S. Typhi* и *S. Typhimurium*. Штаммы серовара *S. Typhi* – два клинических (СТ18 и Н58) и один лабораторный Ty21 – продемонстрировали увеличение у них способности к инвазии и подвижности в присутствии желчи. В то же время инвазия НТС серовара *S. Typhimurium* репрессировалась желчью в этой концентрации. По мнению [36], прямая инвазия эпителиальных клеток желчных путей является одним из механизмов, благодаря которому *S. Typhi* персистирует в желчном пузыре.

В этой связи следует обратить внимание на тот факт, что позитивная регуляция ОПС-1 может приводить к активированию гена *avt1*, локализованного внутри ОПС-1 сальмонелл [37]. Продукт гена *avt1* является мультифункциональным ферментом, который участвует в ингибировании ключевого провоспалительного транскрипционного фактора *Nf-kB* [18]. По мнению [38], этот белок и способствует онкогенезу.

По результатам обобщения данных о роли *S. Typhi* в развитии рака желчного пузыря можно сделать заключение, что *S. Typhi* обладает потенциальной онкогенностью. Этому процессу способствует внутренняя среда желчного пузыря. Как было отмечено, желчь стимулирует образование флагеллина и белка пилей-«кудряшек», которые принимают участие в формировании биопленки на желчных камнях. Желчь также стимулирует синтез ТЗСС-1, обеспечивающую инвазию *S. Typhi* в клетки эпителия желчного пузыря, в результате чего начинает синтезироваться тифоидный генотоксин, повреждающий ДНК и нарушающий клеточные циклы. Все эти факторы в совокупности могут провоцировать развитие РЖП. Группу риска составляют лица, страдающие желчнокаменной болезнью, у которых сформировалось хроническое носительство *S. Typhi*.

Таким образом, описанный механизм развития РЖП, связанного с персистенцией *S. Typhi*, выявляет мишени, на которые возможно воздействовать антибактериальными препаратами для прерывания этого пути патогенеза. Одной из таких мишеней является ТЗСС-1 и в настоящее время наблюдаются некоторые успехи в разработке подходов к таргетной терапии РЖП [39,40].

Литература | References

1. Hundal R., Shaffer E. A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. // Clin. Epidemiol. 2014; 6:99–109. doi: 10.2147/CLEPS37357.
2. Sharma A., Sharma K. L., Gupta A., Yadav A. et al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. // World J. Gastroenterol. 2017; 23:3978–3998. doi: 10.3748/wjg.v23.i22.3978.
3. Koshiol J., Wozniak A., Cook P., Adaniel C. et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi and gallbladder cancer: A case-control study and meta-analysis. // Cancer Med. 2016; 5:3235–3310. doi: 10.1002/cam4.915.
4. Nath G., Singh Y. K., Kumar K., Gulati A. K. et al. Association of carcinoma of the gallbladder with typhoid carriage in a typhoid endemic area using nested PCR. // J. Infect. Dev. Ctries. 2008; 2:302–307. doi: 10.3855/jidc.226.
5. Zha L., Garrett S., Jun Sun J. *Salmonella* infection in Chronic Inflammation and Gastrointestinal Cancer. // Diseases. 2019 Mar; 7(1): 28. doi: 10.3390/diseases7010028.
6. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors. // Int J Cancer. 2006 Apr 1; 118(7):1591–602. doi:10.1002/ijc.21683.
7. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. 2004. The global burden of typhoid fever. // Bull World Health Organ 82:346–353.
8. Gunn JS, Marshall JM, Baker S, Dongol S. et al. *Salmonella* chronic carriage: epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. // Trends Microbiol 22:648–655. doi:10.1016/j.tim.2014.06.007.

9. Neiger M.R., Gonzalez J.F., Gonzalez-Escobedo G., Kuck H. et al. Pathoadaptive Alteration of *Salmonella* Biofilm formation in Response to the Gallbladder Environment. // J. Bacteriol., 2019 Jun 21;201(14). pii: e00774–89. doi: 10.1128/JB.00774–18.
10. Gonzalez-Escobedo G., Marshall J.M., Gunn J.S. Chronic and acute infection of the gall bladder by *Salmonella* Typhi: Understanding the carrier state. // Nat. Rev. Microbiol. 2011;9:9–14. doi: 10.1038/nrmicro2490.
11. Nath G., Gulati A.K., Shukla V.K. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. // World J. Gastroenterol. 2010;16:5395–5404. doi: 10.3748/wjg.v16.i43.5395.
12. Gonzalez J.F., Tucker I., Fitch J., Wetzel A. et al. Human Bile-Mediated Regulation of *Salmonella* Curli Fimbriae. // J. Bacteriol., 2019 Aug 2;201(18). pii: e00055–19. doi: 10.1128/JB.00055–19.
13. Zhang K., Hornef M., Fuide M. The deadly bite of *Salmonella* Typhi. // EMBO rep. 2015 Aug; 16(8): 887–888.
14. Di Domenico E. G., Cavallo I., Pontone M., Toma L. et al. Biofilm Producing *Salmonella* Typhi: Chronic Colonization and Development of Gallbladder Cancer. // Int. J. Mol. Sci. 2017 Sep; 18(9):1887. Doi:10.3390/ijms18091887.
15. Бойченко М.Н., Зверев В.В., Волчкова Е.В. Взаимодействие сальмонелл с организмом хозяина. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии; 2017; 4; 91–100.
Boichenko M.N., Zverev V.V., Volchkova E.V. Interaction of *Salmonella* with host organism. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i immunobiologii. 2017;4:91–100
16. Бойченко М.Н., Кравцова Е.О., Волчкова Е.В., Белая О.Ф. Некоторые вопросы молекулярного патогенеза внутриклеточного паразитизма бактерий. // Инфекционные болезни 2017;15(4):77–81 doi 10.20953/1729–9225–2018–2–92–98.
Boichenko M.N., Kravtsova E.O., Volchkova E.V., Belaya O.F. Some problems of molecular pathogenesis of intracellular parasitism of bacteria. Infektsionnye Bolezni. 2017;15(4):77–81. doi: 10.20953/1729–9225–2018–2–92–98.
17. Johnson R., Ravenhall M., Pickard D., Dougan G. et al. Comparison of *Salmonella enterica* Serovars Typhi and Typhimurium Reveals Typhoidal Serovar-Specific Responses to Bile. // Infect. Immun. 2018 Mar; 86(3): e00490–17. doi: 10.1128/IAI.00490–17.
18. Lou L., Zhang P., Piao R., Wang Y. *Salmonella* Pathogenicity Island 1 (SPI-1) and Its Complex Regulatory Network. Front. // Cell. Infect. Microbiol. 2019; g: 270. doi: 10.3389/fcimb.2019.00270.
19. Fàbrega A, Vila J. 2013. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium skills to succeed in the host: virulence and regulation. // Clin. Microbiol Rev 26:308–341. doi:10.1128/CMR.00066–12.
20. Altier C. 2005. Genetic and environmental control of *Salmonella* invasion. // J Microbiol 43:85–92.
21. Dieye Y., Dyszel J.L., Kader R., Ahmer B.M. (2007). Systematic analysis of the regulation of type three secreted effectors in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. // BMC Microbiol. 7:3. 10.1186/1471–2180–7–3.
22. Byndloss M.X., Tsolis R.M. Chronic bacterial pathogens: mechanism of persistence. // Microbial Spectr. 2016;4(2) doi:10.1128/microbiospec.VMBF-0020–2015.
23. Sharma R.K., Sonkar K., Sinha N., Rebal P. et al. Gallstones: A Worldwide Multifaceted Disease and Its Correlations with Gallbladder Carcinoma. // PLoS ONE; 2016;11: e0166351. doi: 10.1371/journal.pone.0166351.
24. Crawford R.W, RosalesReyes R., Ramirez-Aguilar Mde L., et al. Gallstones play a significant rple in *Salmonella* spp. gallbladder colonization and carriage. // Proc.Nati.Acad.Sci. USA,2010;107:4353–4358 doi: 10.1073/pnas.1000862107.
25. Crawford R.W, Gibson D.L., Kay W.W., Gunn J.S. Identification of a bile-induced exopolysaccharide required for *Salmonella* biofilm formation on gallstone surfaces. // Infect.Immun.2008;76:5341–5349, doi: 10.1128/IAI.00786–08.
26. Zhao X., Liu R., Tang H., Osei-Adjei G. et al. A 3' UTR-derived non-coding RNA RibS increases expression of *cfa* and promotes biofilm formation of *Salmonella enterica* serovar Typhi. // Res. Microbiol. 2018 Jul-Aug; 169(6): 279–288. doi: 10.1016/j.resmic.2018.04.007.
27. Бойченко М.Н., Буданова Е.В., Сергеев О.В., Волчкова Е.В. и соавт. Роль микроРНК в развитии герпесвирусной инфекции. // Инфекционные болезни. 2018; 16(4); 75–78 doi: 10.20953/1729–2018–4–75–78.
Boichenko M.N., Budanova E.V., Sergeev O.V., Volchkova E.V., et al. Role of miRNA in herpesvirus infections. Infektsionnye Bolezni. 2018;16(4):75–78. doi: 10.20953/1729–2018–4–75–78.
28. Spano S., Ugalde J.E., Galan J.E. Delivery of *Salmonella* Typhi exotoxin from a host intracellular compartment. // Cell host Microbe.2008;3(1) 30–38, doi:10.1016/j.chom.2007.11.001.
29. Hodak H., Galan J.E. A *Salmonella* Typhi homologue of bacteriophage muramidases controls typhoid toxin secretion. // EMBO Rep.2013;14(1):95–102. doi: 10.1038/embor.2012.186.
30. Song J., Gao X., Galan J.E. Structure and function of the *Salmonella* Typhi chimaeric A(2) B(5) typhoid toxin. // Nature. 2013;499(7458):350–354, doi:10.1038/nature12377.
31. Chang S.J., Song J., Galan J.E. Receptor-mediated sorting of typhoid toxin during its export from *Salmonella*-infected cells. // Cell Host Microbe. 2016; 20(5):682–689. doi:10.1016/j.chom.2016.10.005.
32. Galan J.E. Typhoid toxin provides a window into typhoid toxin in *Salmonella* Typhi. // Proc Nat Acad Sci USA.2016; 113(23):6338–6344. Doi:10.1073/pnas.1606335113.
33. Chong A., Lee S., Yang Y.A., Song J. The role of typhoid toxin in *Salmonella* Typhi virulence. // Yale J. Biol. Med.2017;90(2):283–290.PMC54822304.
34. Tubbs A., Nussenzweig A. Endogenous DNA Damage as a Source of Genomic Instability in Cancer. // Cell. 2017;168:644–656. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.002.
35. Gonzalez-Escobedo G, Gunn JS. 2013. Gallbladder epithelium as a niche for chronic *Salmonella* carriage. // Infect Immun 81:2920–2930. doi:10.1128/IAI.00258–13.
36. Menendez A, Arena ET, Guttman JA, Thorson L. et al. 2009. *Salmonella* infection of gallbladder epithelial cells drives local inflammation and injury in a model of acute typhoid fever. // J Infect Dis 200:1703–1713. doi:10.1086/646608.
37. Amavisit P, Lightfoot D, Browning G.F, Markham P.F. (2003). Variation between pathogenic serovars within *Salmonella* pathogenicity islands. // J. Bacteriol. 185, 3624–3635. 10.1128/JB.185.12.3624–3635.2003.
38. Lu R., Wu S., Zhang Y.G., Xia Y., Zhang Y.G., et al. (2016). *Salmonella* protein AvrA activates the STAT3 signaling pathway in colon cancer. // Neoplasia 18, 307–316. 10.1016/j.neo.2016.04.
39. Kulshreshtha G., Borza T., Rathgeber B., Stratton G.S. et al. (2016). Red seaweeds *Sarcoditheca gaudichaudii* and *Chondrus crispus* down regulate virulence factors of *Salmonella enteritidis* and induce immune responses in *Caenorhabditis elegans*. // Front. Microbiol. 7:421. 10.3389/fmicb.2016.00421.
40. Bourgeois J.S., Zhou D., Thurston T.L. M., Gilchrist J.J., Ko D.C. (2018). Methylthioadenosine suppresses *Salmonella* virulence. // Infect. Immun. 86: e00429–18. 10.1128/IAI.00429–18.