

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-216-221>

Особенности молекулярного патогенеза гастроэнтерита, вызванного нетифоидными сероварами сальмонелл

Бойченко М. Н., Бошнян Р. Е., Буданова Е. В., Усатова Г. Н.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/1, Россия

Для цитирования: Бойченко М. Н., Бошнян Р. Е., Буданова Е. В., Усатова Г. Н. Особенности молекулярного патогенеза гастроэнтерита, вызванного нетифоидными сероварами сальмонелл. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 216–221. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-216-221

✉ Для переписки:

Бошнян

Роман Евгеньевич

rbrm@mail.ru

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

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

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

Усатова Галина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ИОЗ им. Ф. Ф. Эрисмана

Резюме

Развитие гастроэнтеритов, вызванных нетифоидной группой сальмонелл (НТС) *Salmonella enterica*, связано с действием эффекторных молекул секреторных систем третьего типа (ТЗСС-1 и ТЗСС-2), экспрессируемых 1 и 2 островами патогенности генома *S. enterica*. Эффекторы, секретируемые ТЗСС-1, обеспечивают проникновение НТС в клетку хозяина, участвуют в развитии воспалительной диареи, а некоторые из них являются предрасполагающими факторами в развитии колоректального рака (КРР). С другой стороны, эффекторы, секретируемые ТЗСС-2, обеспечивают внутриклеточное существование НТС и способствуют «побегу» микроба от иммунного ответа организма хозяина и развития адаптивного иммунитета, что способствует персистенции сальмонелл.

Ключевые слова: *S. enterica*, нетифоидные сальмонеллы (НТС), ТЗСС-1 и ТЗСС-2, гастроэнтерит, колоректальный рак

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ITKRWA





Some peculiarities of the molecular pathogenesis of gastroenteritis caused by non-typhoidal *Salmonella*

M. N. Boichenko, R. E. Bosh'ian, E. V. Budanova, G. N. Usatova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 8/1 Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

For citation: M. N. Boichenko, R. E. Bosh'ian, E. V. Budanova, G. N. Usatova Some peculiarities of the molecular pathogenesis of gastroenteritis caused by non-typhoidal *Salmonella*. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 216–221. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-216-221

✉ *Corresponding author:*

Roman E. Bosh'ian
rbrm@mail.ru

Marina N. Boichenko, MD, PhD, ScD, Institute of Public Health, Department of Microbiology, Virology and Immunology;
ORCID: 0000-0002-9706-2691

Roman E. Bosh'ian, MD, PhD, Institute of Public Health, Department of Microbiology, Virology and Immunology;
ORCID: 0000-0003-4789-4964

Elena V. Budanova, MD, PhD, Institute of Public Health, Department of Microbiology, Virology and Immunology;
ORCID: 0000-0003-1864-5635

Galina N. Usatova, MD, PhD, Institute of Public Health, Department of Microbiology, Virology and Immunology;
ORCID: 0000-0002-8955-3570

Summary

The development of gastroenteritis caused by non-typhoidal *Salmonella* (NTS) is mediated by the action of effectors that belong to the Type three secretory systems (T3SS) of *Salmonella enterica*. These effectors are expressed by *Salmonella* pathogenicity islands 1 and 2 located in the genome. The effectors of T3SS-1 provide invasion of salmonella into host cell, take part in the development of inflammatory diarrhea some and may act as a predisposing factor in oncogenesis leading to the development of colorectal cancer (CRC). The T3SS-2 effectors provide intracellular survival of bacteria in the host cell and evading from the host adaptive immune response that may lead to the prolonged persistence.

Keywords: *Salmonella enterica*, non-typhoidal *Salmonella* (NTS), T3SS-1, T3SS-2, *Salmonella* gastroenteritis, colorectal cancer

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Инфекционные заболевания, вызванные возбудителями рода *Salmonella*, остаются проблемой здравоохранения во всем мире. Как известно, род *Salmonella* состоит из 2 видов: *S. bongori* и *S. enterica*, которые включают более 2600 серологических вариантов. Вид *S. enterica* состоит из 7 подвидов, из которых подвид *enterica* включает серовары, которые являются возбудителями инфекционных процессов у человека и теплокровных животных и птиц [1]. В зависимости от клинического течения вызываемого заболевания и адаптации к хозяину, серовары подвида *enterica* подразделяются на 2 группы: тифоидные сальмонеллы (ТС) и нетифоидные сальмонеллы (НТС). Группа ТС содержит серовары *S. Typhi*, *S. Paratyphi A*, *B*, *C* и *S. Sendai*. Они адаптированы к организму человека и вызывают системную инфекцию (брюшной тиф и паратифы). Серовары группы НТС способны вызвать инфекционный процесс, как у человека, так и у большого спектра теплокровных животных и птиц [2, 3]. Заболевания, вызванные сальмонеллами группы ТС, встречаются в основном в развивающихся странах, где формируются эндемические очаги. Серьезным осложнением брюшно-

тифа, вызванного *S. Typhi*, как нами было описано в [4], является развитие рака желчного пузыря. Заболевания, вызываемые сероварами группы НТС, встречаются как в развивающихся странах, так и в развитых. В последних это связано с распространением сальмонеллезной инфекции среди сельскохозяйственных животных и птиц и высоким потреблением мясной и молочной продукции в этих странах [1].

В последние годы стало глобальной проблемой увеличение случаев заболеваний, вызванных НТС, до 95 миллионов случаев в год с 155 тыс. смертельных исходов [5, 6]. Большинство таких заболеваний протекают в локальной форме по типу гастроэнтерита, затрагивая терминальный участок тонкого кишечника и толстую кишку. Болезнь сопровождается развитием диареи, лихорадки, тошноты, рвоты, кишечными болями [7]. Осложнение, в виде развития системной инфекции встречается в 5% случаев [7]. У 1,5–3,9% инфицированных нетифоидными сальмонеллами лиц происходит развитие хронической инфекции, которая приводит к возврату кишечной симптоматики, попаданию возбудителя в окружающую среду

и в последующем – к новым вспышкам заболевания, а также способствует возникновению тяжелых последствий у переболевших в виде развития колоректального рака (КРР) [8]. Новую проблему стали создавать случаи, которые наблюдаются в течение последних 30 лет в районах Африки к Югу от Сахары, которые протекают в виде системной тифоподобной инфекции и сопровождаются высокой смертностью и вызваны новой разновидностью НТС, обозначенной, как инвазивные (иНТС) [9]. Хроническая и персистирующая инфекции требуют для лечения множественных курсов антибиотикотерапии, что способствует развитию антибиотикорезистентности у возбудителя [10]. Все вышесказанное ставит задачу поиска и разработки новых средств противомикробной терапии, направленной на прерывание развития инфекционного процесса. А для этого необходимы знания о молекулярном патогенезе развития заболевания, чтобы обозначить мишень действия препарата и предотвратить переход локального процесса в системный и развитие последующей персистирующей инфекции.

Патогенез сальмонеллезной инфекции, вызванной как представителями группы ТС, так НТС, связан с экспрессией генов, расположенных на «островах патогенности сальмонелл» (ОПС), которых насчитывается 23. Среди них первые пять ОПС являются общими для групп ТС и НТС. Определенные серовары сальмонелл обладают своими специфическими ОПС [11]. В частности ОПС7, специфичный для *S. Typhi*, обеспечивает развитие системной инфекции [4]. При этом начальные этапы инфекционного процесса после проникновения возбудителя в организм человека через рот одинаковы для сероваров групп ТС и НТС и связаны с функционированием генов, расположенных на ОПС1 и ОПС2, которые детерминируют синтез секреторных систем третьего типа (ТЗСС) – ТЗСС-1 и ТЗСС-2, соответственно. ТЗСС представляет собой молекулярную наноструктуру в виде шприца, расположенного на поверхности клетки, через который непосредственно в цитозоль клетки-хозяина секретируются биологически активные вещества с ферментативной активностью, называемые эффекторами [12]. Среди эффекторов, определяющих начальные этапы развития инфекционного процесса, имеются различия у НТС и ТС, что связывается с различной адаптацией серовара к определенному хозяину. ОПС-1 кодирует регуляторные и эффекторные белки, которые, поступая в цитозоль клетки хозяина, обеспечивают инвазию кишечного эпителия. Экспрессия генов ОПС-1 позитивно регулируется при нахождении микроба в петле кишечника и негативно – при его проникновении в клетку-мишень [13].

Сальмонеллы обладают способностью взаимодействовать с эпителиальными клетками (энтероцитами), М-клетками, макрофагами и дендритными клетками. Проникновение в энтероциты является важным этапом патогенеза сальмонеллезной инфекции, позволяя микробу преодолеть кишечный барьер. Эффекторные молекулы ТЗСС-1 за счет своей ферментативной активности вызывают реорганизацию актина цитоскелета

клетки хозяина, обеспечивая проникновение микроба в клетку [14, 15]. В этом процессе принимают участие эффекторы ТЗСС-1: SopB, SopE, E2, SopD и AVR. Эффекторы SopB, SopE2, SopD опосредуют также потерю электролитов эпителиальной клеткой, способствуя развитию симптомов диареи [2]. А эффектор SopE1 индуцирует продукцию нитратов, которые сальмонеллы способны использовать для получения энергии, обеспечивая таким образом их рост в кишечной петле [2, 16].

После проникновения в клетку-мишень наступает внутриклеточная фаза патогенеза сальмонеллезной инфекции, во время которой происходит формирование содержащей сальмонеллы вакуоли (ССВ). Биогенез ССВ направлен на отделение от эндосомальной системы клетки во избежание ее слияния с лизосомой. В этом процессе в основном принимают участие синтезированные с помощью ОПС-2 эффекторные молекулы ТЗСС-2, а также SopB, SopE2, принадлежащие ТЗСС-1. ТЗСС-2 играет существенную роль в течении второй внутриклеточной стадии инвазии клетки-хозяина, контролируя сохранение и репликацию сальмонелл в эпителиальных клетках и фагоцитах, позволяя избегать бактерицидного эффекта макрофагов, предохраняя микроб от действия реактивных форм кислорода и азота и предупреждая взаимодействие НАДФ-Н2 оксидазы с ССВ [17]. Это способствует прогрессированию течения инфекции. При этом стабильность ССВ связана с эффектором SifA ТЗСС-2.

Серовары *S. enterica* традиционно характеризуются как факультативные внутриклеточные вакуолярные паразиты, которые сохраняются и размножаются внутри ССВ [18]. Но как было установлено и нами подробно рассмотрено ранее в [14], в эпителиальных клетках сальмонеллы группы НТС обладают бимодальным циклом существования: вакуолярным и цитозольным. В отличие от сальмонелл, находящихся в вакуоли, цитозольные сальмонеллы сохраняют активную ТЗСС-1, эффекторный белок SipA которой инициирует репликацию находящихся в цитозоле сальмонелл. В результате гиперрепликации сальмонелл в цитозоле клетки они заполняют все ее пространство и выдавливаются в кишечную петлю в большом количестве, а это способствует инвазии сальмонелл в новые клетки кишечного эпителия и пролонгации инфекционного процесса. Если макроорганизм не освобождается от возбудителя, то возбудитель начинает колонизировать благоприятную для него экологическую нишу макроорганизма, переходя в персистирующее состояние, а инфекционное заболевание приобретает хроническое течение. Главным фактором персистенции при сальмонеллезной инфекции является способность сальмонелл «убегать» от иммунного ответа хозяина или использовать его для своей пользы.

Первой линией защиты организма хозяина от возбудителя является врожденный иммунитет. Клетки врожденного иммунитета: макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, имеют на своей поверхности специальные рецепторы, которыми они узнают молекулярные группировки-паттерны (от англ. pattern – «шаблон»), расположенные на

поверхности бактериальной клетки, и взаимодействуют с ними. К таким рецепторам иммунокомпетентных клеток-эффекторов относятся TLR (Toll-like receptors) [19]. На своей поверхности сальмонеллы имеют несколько видов паттернов: липополисахарид клеточной стенки, жгутики, ТЗСС, которые взаимодействуют с соответствующим TLR, что приводит к развитию каскада реакций, результатом которых является активация транскрипционного фактора Nf-kB, приводящая к выработке провоспалительных цитокинов. Один из таких цитокинов, ИЛ-8, при взаимодействии с эффектором SipA ТЗСС-1 вызывает приток нейтрофилов, которые перемещаются в просвет кишечника, индуцируя развитие воспалительной диареи. Другой эффектор ТЗСС-1 – SipB – способствует созреванию провоспалительных цитокинов ИЛ-1бета и ИЛ-18 [19, 20]. Поступившие в просвет кишки нейтрофилы выделяют активные формы кислорода и азота, которые переводят выработанный кишечной микробиотой тиосульфат в тетраионат, используемые сероварами НТС в качестве акцептора электронов в анаэробных условиях с помощью секретируемого ТЗСС-2 фермента тетраионат редуктазы. Представители кишечной микробиоты этим свойством не обладают, поэтому НТС получает преимущество для распространения в кишечнике [21, 22].

Еще одним примером использования сальмонеллами иммунитета хозяина в свою пользу является взаимодействие сальмонелл с макрофагами, которые микроб использует как резервуар для своей внутриклеточной персистенции. После прохождения эпителиального барьера кишечника сальмонеллы захватываются макрофагами, в составе которых переносятся в мезентериальные лимфатические узлы. Стратегия сохранения сальмонелл, находящихся внутри ССВ макрофага, состоит в репрограммировании провоспалительного субтипа макрофага M1 в противовоспалительный, альтернативно активированный, субтип M2, который продуцирует противовоспалительный цитокин ИЛ-4. Это репрограммирование осуществляется с помощью эффектора Ste E ТЗСС-2, который секретируется микробом через мембрану ССВ, находящимся внутри нее. При этом происходит и репрограммирование метаболизма макрофага, так как в субтипе M2 получение энергии происходит путем бета-окислительного окисления жирных кислот, а не анаэробным гликолизом, сопровождающимся расходом глюкозы. В результате внутри макрофага увеличивается уровень глюкозы, которая становится доступной для метаболизма бактерий [23].

Макрофаги и дендритные клетки являются также антиген-презентирующими клетками (АПК), которые представляют бактериальный антиген, расположенный на их поверхности рядом с молекулой 2 класса главного комплекса гистосовместимости, Т лимфоцитам, инициируя их пролиферацию и дифференциацию для передачи информации от врожденного к приобретенному (адаптивному) иммунитету. Поэтому манипуляции НТС в отношении способности АПК презентировать антиген представляют еще одну стратегию их «побега»

от иммунного ответа хозяина. В первую очередь следует отметить, что эффектор SseI ТЗСС-2 блокирует миграцию дендритных клеток к лимфоцитам. Эта способность отсутствует у сальмонелл ТС и группы иНТС [24]. Этим объясняется развитие локальной инфекции, вызванной НТС, в отличие от инфекционного процесса, вызванного иНТС и ТС. Также было показано, что ряд других эффекторов: ТЗСС-2 (SpiC) и ТЗСС-1 (SipA) вмешиваются в процесс презентации дендритными клетками сальмонеллезного антигена Т лимфоцитам, обеспечивая «ускользание» возбудителя от адаптивного иммунитета [11, 25, 26, 27].

Следует отметить, что для установления персистирующей инфекции, при которой сальмонеллы получают возможность размножаться в макрофагах и дендритных клетках, необходимо ослабление воспалительной реакции. Эффектор Avg ТЗСС-1 обладает способностью подавлять воспаление кишечника путем ингибирования секреции цитокинов ИЛ-12, ИЛ-8 и гамма-интерферона. При этом происходит стабилизация дезинтегрированного кишечного эпителия, которая была вызвана другими эффекторами ТЗСС-1, что также обеспечивает «побег» сальмонелл от воспалительного иммунного ответа [28].

Следствием персистенции сальмонелл в организме хозяина помимо распространения инфекционного процесса в популяции людей, является возникновение побочных явлений в организме больного человека. Одним из них может стать колоректальный рак (КРР), в развитии которого принимают участие многие факторы [29]. По мнению ряда авторов, работы которых обобщены в [2], а также представлены в работе [30], в онкогенной трансформации клеток при КРР принимают участие эффекторы SopB и Avg ТЗСС-1. Благодаря своей фосфатазной активности, SopB активирует сигнальный путь, который защищает эпителиальные клетки от апоптоза, что рассматривается как ключевой механизм в развитии КРР. При этом Avg рассматривается как индуцирующее рак вещество. Этот эффектор обладает двойной ферментативной активностью: ацетилтрансферазной и серинпротеазной. В результате ферментативной активности Avg происходит активация бета-катениновых сигнальных путей, способствующая развитию канцерогенеза. Кроме того, Avg супрессирует апоптоз клеток для пролонгированного внутриклеточного существования бактерий. Следует отметить, что эффектор Avg присутствует только у сальмонелл группы НТС и был выявлен в тканях воспаленной колоректальной опухоли [30]. Поэтому присутствие Avg в слизистой толстой кишки может рассматриваться в качестве диагностического маркера КРР [2].

Из приведенных данных видно, что ведущую роль в развитии инфекционного процесса, вызванного НТС, играют секреторные системы третьего типа, экспрессия которых осуществляется генами островов патогенности 1 и 2: ТЗСС-1 и ТЗСС-2. При этом на начальных этапах НТС инфекции, а также при развитии КРР, наиболее важную роль играют эффекторные молекулы ТЗСС-1. Из этого следует, что для прерывания развития инфекционного

процесса, а также для предотвращения развития осложнений в виде КРР, требуются препараты, имеющие ТЗСС-1 мишенью своего действия. В настоящее время имеются сообщения об использовании ингибиторов ТЗСС для снижения вирулентности ряда бактерий, в частности *Pseudomonas aeruginosa*. Например, препарат фтортиазинон, являющийся ингибитором ТЗСС у *P. aeruginosa*, успешно прошел первую стадию клинических испытаний по оценке его безопасности на здоровых добровольцах [31]. Что касается таргетной терапии сальмонеллезной инфекции, то уже имеются некоторые успехи в этом направлении. В частности, в работе [32] показано, что препарат сангуирин хлорида

способен снижать синтез ОПС-1 производной ТЗСС, особенно эффекторов SipA, SipB, предупреждая инвазию *S. Typhimurium* у мышей. Было также показано, что препараты традиционной китайской медицины, флавоноиды, полученные из шлемника байкальского *Scutellaria baicalensis*, действовали на ТЗСС-1, ингибируя бактериальную инвазию эпителиальной клетки [33]. Дальнейшая разработка этого вопроса, поиск и апробирование новых препаратов, обладающих ингибирующим эффектом в отношении ТЗСС, может способствовать предупреждению развития КРР у лиц, перенесших сальмонеллезную инфекцию и входящих в группу риска по развитию КРР.

Литература | References

1. Ohad Gal-Mor. Persistent Infection and Long-Term Carriage of Typhoidal and Nontyphoidal Salmonellae. *Clinical Microbiology Review*. 2019 Jan; 32(1): e00088–18. Published online Nov 28. doi:10.1128/CMR.00088–18
2. Rana S., Maurya S., Chadrasekhar H., Srikanth C. V. Molecular determinants of peaceful coexistence versus invasiveness of non-Typhoidal Salmonella: Implications in long-term side-effects. *Mol Aspects Med*. 2021;81:100997. doi:10.1016/j.mam.2021.100997
3. Jeffrey D Stanaway. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect. Dis*. 2019 Dec;19(12):1312–1324. doi:10.1016/S1373–3099(19)30418–9
4. 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;(6):154–157. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-178–6–154–157
Бойченко М. Н., Бошьян 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
5. Stanaway J.D., Parisi A., Sarkar K., Blacker B. F., et al. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect. Dis*. 2019, 19: 1312–1324. doi:10.1016/S14473–3099(19)30418–9
6. Jajere S.M. A review of Salmonella enterica with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance. *Vet. World*. 2019,12(4): 504–521. doi:14202/vetword.2019.504–521
7. Chen H.M., Wang Y., Su L.H., Chiu C.H. Nontyphoid salmonella infection: microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. *Pediatr. Neonatol*. 2013, 54(3):147–52. doi:10.1016/j.pedneo.2013.01.010
8. Gunn J.S., Marshall J. M., Baker S., Dongol S., Charles R. C., Ryan E. T. Salmonella chronic carriage: epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. *Trends Microbiol*. 2014;22(11):648–655. doi:10.1016/j.tim.2014.06.007
9. Balasubramanian R., Im J., Lee J.S., et al. The global burden and epidemiology of invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(6):1421–1426. doi:10.1080/21645515.2018.1504717
10. Gal-Mor O. Persistent Infection and Long-Term Carriage of Typhoidal and Nontyphoidal Salmonellae. *Clin Microbiol Rev*. 2018;32(1): e00088–18. Published 2018 Nov 28. doi:10.1128/CMR.00088–18
11. Wang M., Qazi I. H., Wang L., et al. Salmonella virulence and immune escape. *Microorganisms*, 2020, Mar 13; 8(3):407 doi: 10.3390/microorganisms8030407
12. Hotinger J.A., Pendergrass H. A., May A. E. Molecular Targets and Strategies for Inhibition of the Bacterial Type III Secretion System (T3SS); Inhibitors Directly Binding to T3SS Components. *Biomolecules*. 2021 Feb 19; 11(2):316. doi: 10.3390/biom 11020316
13. Johnson R., Mylona E., Frankel G. Typhoidal Salmonella: Distinctive virulence factors and pathogenesis. *Cell. Microbiol*. 2018,20, e12939. doi: e12939.doi:10/1111/cmi.12939
14. Boichenko M.N., Kravtsova E. O., Budanova E. V., Volchkova E. V., Belaia O. F. Peculiarities of non-typhoidal serotypes Salmonella enterica in epithelial cells and macrophages. *Infect. Bolezni*. 2021; 19(2):126–131. (In Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2021–2–126–131
Бойченко М. Н., Кравцова Е. О., Буданова Е. В., Волчкова Е. В., Белая О. Ф. Особенности персистенции нетифоидных сероваров Salmonella enterica в эпителиальных клетках и макрофагах. *Инфекционные болезни*.2021;19(2):126–131. doi: 10.20953/1729–9225–2021–2–126–131
15. Knodler L. A. Salmonella enterica: living a double life in epithelial cells. *Curr. Opin. Microbiol*. 2015, 23, 23–31. doi: 10.1016/j.mib.2014.10.010
16. Henard C.A., Vazquez-Torres A. Nitric oxide and salmonella pathogenesis. *Front. Microbiol*. 2011, 2, 84. doi: 10.3389/fmicb.2011.00084
17. Parry-Hanson Kunadu A., Holmes M., Miller E. L., Grant A. J. Microbiological quality and antimicrobial resistance characterization of Salmonella spp. in fresh milk value chains in Ghana. *Int. J. Food Microbiol*. 2018, 277, 41–49. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.04.025
18. Boichenko M.N., Kravtsova E. O., Volchkova E. V., Belaia O. F. Some problems of molecular pathogenesis of intracellular parasitism of bacteria. *Infect. Bolezni (infection diseases)*, 2017; 15(4):77–81. (In Russ.) doi: 10.20953/1729–9225–2017–4–77–81
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: 10.20953/1729–9225–2017–4–77–81.

19. Yamamoto M., Takeda K. Current views of toll-like receptor signaling pathways. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2010, 2010, 240365. doi:10.1155/2010/240365
20. Broz P., Ohlson M. B., Monack D. M. Innate immune response to Salmonella typhimurium, a model enteric pathogen. *Gut Microbes.* 2012;3(2):62–70. doi:10.416/gmic.19141
21. Thiennimitr P., Winter S., Winter M. G., et al. Intestinal inflammation allows Salmonella to use ethanolamine to compete with the microbiota. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 2011, 108(42):17480–17485. doi: 10.1073/pnas.1107857108
22. Fang F. C. Antimicrobial actions of reactive oxygen species. *MBio.* 2011, 2(5): e00141–11. doi:10.1128/mBio.00141–11
23. Eisele N. A., Rubi T., Jacobson A., Manzanillo P. S., Cox J. S., et al. Salmonella require the fatty acid regulator PPARs for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence. *Cell Host Microbe.* 2013 Aug 14; 14(2):171–182. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.010
24. Brink T., Leiss V., Siegert P., Jehle D., et al. Salmonella Typhimurium effector SseI inhibits chemotaxis and increases host cell survival by deamidation of heterotrimeric Gi proteins. *PLoS Pathog.* 2018, 14(8):, e1007248. doi: 10.1371/journal.ppat.1007248
25. Bayer-Santos E., Durkin C. H., Rigano L. A., Kupz A., et al. The Salmonella effector SteD mediates MARCH8-dependent ubiquitination of MHC II molecules and inhibits T cell activation. *Cell Host Microbe* 2016, 20(5):584–595. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.007
26. Tobar J. A., Carreno L. J., Bueno S. M., Gonzalez P. A., et al. Virulent Salmonella enterica serovar typhimurium evades adaptive immunity by preventing dendritic cells from activating T cells. *Infect. Immun.* 2006, 74(11):6438–48. doi: 10.1128/IAI.00063–06
27. Cheminay C., Mohlenbrink A., Hensel M. Intracellular Salmonella inhibit antigen presentation by dendritic cells. *J. Immunol.* 2005, 174(5):2892–2899. doi: 10.1049/jimmunol.174.5.2892
28. Liao A. P., Petrof E. O., Kuppireddi S., et al. Salmonella type III effector AvrA stabilizes cell tight junctions to inhibit inflammation in intestinal epithelial cells. *PLoS One.* 2008;3(6): e2369. Published 2008 Jun 4. doi:10.1371/journal.pone.0002369
29. Karamzin A. M., Ropot A. V., Bosh'ian R. E. Relationship of mucin-degrading bacterium Akkermansia muciniphila with colorectal cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020,178(6): 158–165. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–158–165
Кара́мзин А. М., Ропот А. В., Бош'ян Р. Е. Взаимосвязь муколитической бактерии Akkermansia muciniphila с колоректальным раком. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020.178(6):158–165. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–158–165.
30. Mughine-Gras L., Shaapveld M., Kremer S., et al. Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection. *PLoS One* 2018, 13(1): e0189721 doi; 10.1371/journal.pone.0189721 PMID: PMC5771566
31. Sheremet A. B., Nesterenko L. N., Zigangirova N. A. Pseudomonas aeruginosa type three-secretion system as a target for development of antiviral drugs. *Молекулярная Генетика, Микробиология и Вирусология (Molecular Genetics, Microbiology and Virology).* 2020;38(1):3–14 (Russian). doi: 10.17116/molgen202038011 3
Шеремет А. Б., Нестеренко Н. А., Зигангирова Н. А. Третья транспортная система Pseudomonas aeruginosa как мишень для разработки антивирусных препаратов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2020-Т38-№ 1-с.3–14. doi: 10.17116/molgen202038011 3
32. Zhang Y., Liu Y., Wang T., Deng X., Chu X. Natural compound sanguinarine chloride targets the III type secretion system of Salmonella enterica serovar Typhimurium. *Biochem. Biophys Rep.* 2018 May 9;14:149–154. doi: 10.1016/j.bbrep.2018.04.011
33. Tsou L. K., Lara-Tadjero M., Figura R. J. et al. Antibacterial flavonoids from medicinal plants covalently inactivate type III protein secretion substrates. *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138(7): 2209–2218. doi: 10.1021/jacs.5b11575