

## ОБЗОР

УДК 616-002.2:579.84

**Бойченко М.Н., Кравцова Е.О., Буданова Е.В., Белая О.Ф., Малолетнева Н.В., Умбетова К.Т.**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Некоторые аспекты развития персистирующей инфекции при брюшном тифе и бруцеллезе

Бактерии – вакуолярные внутриклеточные паразиты, в частности, бактерии родов *Salmonella* и *Brucella*, – способны вызывать персистирующую, пожизненно текущую хроническую инфекцию, при которой происходит репликация возбудителя внутри организма хозяина, несмотря на формирование у последнего иммунного ответа. Эти бактериальные внутриклеточные паразиты обладают стратегией «убегания» от иммунного ответа, что играет ключевую роль в развитии хронической инфекции. Реализация этой стратегии направлена на ингибирование действия факторов врожденного иммунитета. У бруцелл этот процесс опосредуется неканоническим строением липополисахарида (ЛПС), в результате чего не происходит узнавания патогена клетками врожденного иммунитета, а также функционированием T4CC, эффекторные белки которой блокируют развитие воспалительной реакции. У *Salmonella typhi* в результате экспрессии генов островка патогенности сальмонелл 7 (ОПС7) происходит синтез Vi-антигена, который ингибирует узнавание патогена клетками врожденного иммунитета, а также синтез тифоидного генотоксина, вызывающего гибель иммунных клеток. При развитии хронической инфекции, вызванной обоими возбудителями, в организме хозяина начинает преобладать популяция альтернативно активированных макрофагов. Эти микробы способны регулировать метаболизм макрофагов под свои потребности в процессе персистенции в них. Обзор источников информации по данной проблеме позволяет заключить, что как возбудитель брюшного тифа *S. typhi*, так и возбудители бруцеллеза используют одинаковые стратегии для развития хронического инфекционного процесса, но реализация этих стратегий осуществляется специфически.

Ключевые слова: хроническая инфекция; *Brucella* spp.; ЛПС; T4CC; *S. typhi*; ОПС7.

**Для цитирования:** Бойченко М.Н., Кравцова Е.О., Буданова Е.В., Белая О.Ф., Малолетнева Н.В., Умбетова К.Т. Некоторые аспекты развития персистирующей инфекции при брюшном тифе и бруцеллезе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020;25(1):35-40. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35180>

**Boichenko M.N., Kravtsova E.O., Budanova E.V., Belaia O.F., Maloletneva N.V., Umbetova K.T.**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Some aspects of development of typhoid fever and persistent brucellosis infection

Bacterial vacuolated intracellular parasites, such as *Salmonella* spp. and *Brucella* spp., possess the ability to cause persistent, long-life chronic infection during which the microbe continues to replicate inside the host organism in spite of the development of an immune response. Such bacteria develop a strategy to evade the immune response, which plays a key role in the development of chronic infection. The implementation of this strategy is aimed at inhibiting the action of factors of innate immunity. In *Brucella*, this process is mediated by the noncanonical structure of lipopolysaccharide (LPS), as a result of which the pathogen is not recognized by the cells of innate immunity, as well as by the functioning of T4CC, the effector proteins of which block the development of the inflammatory response. The strategy of *S. Typhi* is realized via the expression of genes of pathogenicity island 7 encoding Vi-antigen and genotoxin. Vi-antigen inhibits recognition of the microbe by cells of the innate immune system. Typhoid genotoxin causes the death of immune cells. *Brucella* realizes this strategy via the noncanonical structure of LPS and T4SS, effector proteins of which block the development of inflammation. Alternative activated macrophages appear during chronic infection caused by both pathogens. These microbes are able to regulate the metabolism of macrophages according to their needs while persisting in them. A review of the sources of information on this problem allows us to conclude that both the causative agent of typhoid fever *S. Typhi* and the causative agents of brucellosis use the same strategies for the development of a chronic infectious process, but the implementation of these strategies is carried out specifically.

Key words: chronic infection; *Brucella* spp.; LPS; T4SS; *S. Typhi*; SPI7.

**For citation:** Boichenko MN, Kravtsova EO, Budanova EV, Belaia OF, Maloletneva NV, Umbetova KT. Some aspects of development of typhoid fever and persistent brucellosis infection. *Epidemiology and infectious diseases*. 2020;25(1):35-40. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID35180>

Бактерии – вакуолярные внутриклеточные паразиты, в частности бактерии родов *Salmonella* и *Brucella*, – способны вызывать персистирующую, пожизненно текущую инфекцию [1]. Персистирующая инфекция может протекать как в хронической форме, при которой организм может все-таки освободиться от возбудителя, так и в латентной, которая будет протекать в течение всей жизни [2].

При хронически текущей инфекции происходит репликация возбудителя внутри организма-хозяина, несмотря на формирование у последнего иммунного ответа [1, 2]. Одним из свойств бактериальных внутриклеточных паразитов является их умение «убегать» от иммунного ответа. Первой линией защиты хозяина на внедрившийся микроб, как известно, является врожденный иммунитет. В организме хозяина развиты механизмы распознавания присутствующего в нем патогена системой врожденного иммунитета, которая способна узнавать ассоциированные с патогеном молекулярные шаблоны (паттерны, от англ. «pattern»). К таким рецепторам, узнающим микробные шаблоны (паттерны), относятся Toll-подобные рецепторы TLR (Toll-like receptor, TLR), которые присутствуют на клеточной мембране. Взаимодействие TLR с бактериальным паттерном через систему сигнальной трансдукции активирует транскрипционный фактор Nf-Kb и, как следствие, приводит к развитию воспалительного процесса [2]. ЛПС, липопротеины, флагеллы являются бактериальными паттернами, которые способны взаимодействовать с определенными TLR, индуцируя развитие воспаления. Бактерии, вызывающие хроническую персистирующую инфекцию, обладают способностью избегать от узнавания их паттерн TLR. Рассмотрим течение этого процесса у бактерий родов *Salmonella* и *Brucella*.

Заболевание у человека и теплокровных животных, как известно, вызывают различные серовары, входящие в вид *Salmonella enterica*. Они подразделяются на 2 группы: нетифоидные сальмонеллы (НТС) вызывают заболевания, протекающие чаще всего в форме гастроэнтерита; тифоидные сальмонеллы (ТС) способны вызывать системную инфекцию, которая может протекать в хронической форме [3]. Наиболее хорошо этот процесс изучен у серовара *S. typhi* – возбудителя

брюшного тифа [4]. Как ТС, так и НТС после проникновения в организм человека *per os* первоначально инвазируют интестинальный эпителий. Сальмонеллы проходят через интестинальный барьер несколькими путями: через эпителиальные клетки, через М-клетки, которые помогают осуществлять транспорт сальмонелл транзитом в субэпителиальное пространство, к подлежащим лимфоидным образованиям, таким как Пейеровы бляшки, и через непосредственный их захват дендритными клетками. Проникновение сальмонелл в непрофессиональные фагоциты осуществляется при помощи третьего типа секреторной системы (ТЗСС-1). После интернализации в различные клетки хозяина наступает внутриклеточная фаза патогенеза сальмонеллезной инфекции, в процессе которой сальмонеллы сохраняются внутри клетки в содержащей сальмонеллы вакуоле (ССВ). Способность сальмонелл сохраняться и реплицироваться внутри макрофага, избегая слияния с НАДФ Н<sup>+</sup>-оксидазным комплексом, является существенным для развития системной инфекции. Этот процесс связан с функционированием ТЗСС-2. В результате секреции эффекторных белков ТЗСС-2 из ССВ в цитоплазму клетки-хозяина сальмонеллы, используя эти белки, направляют биогенез ССВ таким образом, чтобы вакуоль отделилась от эндосомальной системы клетки, избегая тем самым слияния фагосомы с лизосомой. Детально эти процессы разобраны в работах [4, 5].

Дальнейшее поведение сальмонелл группы НТС и ТС различается. Тифоидные серовары *S. enterica* после прохождения эпителиального кишечного барьера достигают подлежащей лимфоидной ткани и размножаются внутри мононуклеарных фагоцитов. Инфекция быстро становится системной, с распространением микроба от мезентериальных лимфатических узлов к лимфоидным образованиям печени, легких, костного мозга, селезенки. Из печени возбудитель попадает по желчным протокам в желчный пузырь, вызывая вторичное инфицирование тонкого кишечника через секрецию желчи [6].

По сравнению с сероварами НТС, тифоидные серовары сальмонелл не вызывают выраженного интестинального воспаления, сопровождающегося инфильтрацией нейтрофилов в просвет кишечника [4], в процессе возникновения кото-

рого принимают участие эффекторные молекулы ТЗСС [4, 5]. Инфекция в этом случае приобретает системный характер и, как отмечено выше, может перейти в хроническую форму в форме (носительство).

Причина этого различия лучше изучена у возбудителя брюшного тифа и заключается в особенности строения генома *S. typhi*. Синтез факторов патогенности у сальмонелл связан с экспрессией генов-островков патогенности сальмонелл (ОПС). У сероваров *S. enterica* описано наличие нескольких островков патогенности. Среди них имеются общие как для сероваров тифоидной группы сальмонелл, так и для сероваров нетифоидной группы сальмонелл [7], в частности 5 островков патогенности (с 1 по 5). *S. enterica* серовара *S. typhi*, обладает четырьмя ОПС: 7, 15, 17, 18 [7,8]. Процесс «ускользания» от иммунного ответа у *S. typhi* связан с экспрессией генов, расположенных на островке патогенности 7.

На ОПС7 расположен *viaB* локус, кодирующий синтез полисахаридного Vi-антигена. Vi-антиген закрывает ЛПС, делая его неузнаваемым для TLR4. У сальмонелл липид А ЛПС является агонистом TLR4, а белок флагеллин – TLR5 [2]. Известно, что *viaB* локус содержит также ген *tviA*, который ответствен за осмотично зависимые фенотипические изменения. Продукт этого гена *TviA* положительно регулирует синтез Vi-антигена, и негативно – синтеза флагеллина и ТЗСС-1. В условиях высокого осмотического давления при нахождении *S. typhi* в просвете тонкого кишечника происходит ингибция осмоточувствительного гена *tviA*, которая позволяет микробу быть подвижным и инвазивным. Когда *S. typhi* попадает в *lamina propria*, где наблюдается низкое осмотическое давление, начинается быстрая экспрессия *tviA*, происходит синтез Vi-антигена, падает синтез флагеллина и ТЗСС. Микроб «убегает» от узнавания иммунной системой человека, при этом воспаление не развивается, и инфекция приобретает системный характер [1].

Другую причину хронизации процесса, вызванного *S. typhi*, связывают в последнее время с действием тифозного генотоксина (ТТ) [9, 10], синтез которого регулируется генами, также расположенными на ОПС7 [11, 12]. Опыты, проведенные на гуманизированных мышах, показали, что главная роль ТТ заключается в развитии

персистирующей инфекции [13, 14]. Введенный мышам внутривенно ТТ преимущественно обнаруживался в двух органах – селезенке и мозге. Эффект ТТ был дозозависимым. Введенный в низких концентрациях ТТ связывался с моноцитами, лимфоцитами, макрофагами, помогая *S. typhi* устанавливать персистирующую инфекцию. В высоких концентрациях ТТ вызывал смерть иммунных клеток [13, 14].

Вышеизложенные данные позволяют констатировать, что развитие характерной для брюшного тифа системной инфекции, которая может переходить в хроническую персистирующую, связано с убеганием возбудителя от иммунного ответа или его подавления. «Убегание» *S. typhi* от иммунного ответа и его возможное подавление связано с экспрессией генов специфического для *S. typhi* островка патогенности 7. Экспрессия гена *tviA* этого ОПС7 помогает микробу избежать узнавания иммунной системой. Особый интерес представляет продукт другого гена ОПС7 – тифоидный генотоксин, молекулярный механизм действия которого в развитии патогенеза хронического носительства *S. typhi* изучен еще недостаточно изучен.

Макрофаги и дендритные клетки являются основными клетками, в которых размножаются бруцеллы. Бруцеллы не обладают и не используют ТЗСС в процессе проникновения в организм. Интернализация бруцеллы в клетку происходит по zipper-подобному механизму. После проникновения в фагоцитарную и нефагоцитарную клетки бруцеллы оказываются внутри мембранного образования, называемого бруцеллосодержащей вакуолью (БСВ). БСВ начинает продвигаться по эндосомальному пути, приобретая ранние и поздние эндосомальные мембранные маркеры, внутри нее происходит понижение рН до 4,5. Под влиянием низкого рН начинается активация *VigV* оперона, синтезирующего ТЗСС, через которую в клетку хозяина сквозь мембрану БСВ поставляются эффекторные молекулы для модуляции клеточных функций и биогенеза БСВ. Процесс биогенеза БСВ подробно описан [15, 16].

Уже на ранних этапах инфекционного патогенеза бруцеллы модулируют механизм иммунного ответа, используя различные стратегии «убегания» от него для установления хронической инфекции [17]. Липид А у бруцелл по

сравнению с другими грамтрицательными бактериями обладает неканонической структурой. Он содержит элонгированные молекулы жирных кислот ( $C_{28}$ ) в отличие от ( $C_{12}$ – $C_{16}$ ) у других грамтрицательных бактерий, вследствие этого снижаются как токсичность эндотоксина, так и врожденный иммунный ответ, потому что такой ЛПС служит слабым агонистом для TLR4 [18]. Бруцеллы обладают и другой стратегией супрессирования врожденного иммунитета, действуя на этапе развития сигнальной трансдукции [2]. Эффекторные белки T4CC не только участвуют в регуляции биогенеза БСВ.

В ингибции врожденного иммунитета принимают участие эффекторные молекулы T4CC: VtpA у *B. abortus* и TspB у *B. melitensis*. Эти эффекторные молекулы обладают TIR (toll-interleukin receptor) доменом, который является функциональным блокатором TIR домена адапторного белка MyD88 [2], вызывая ингибирование сигнального каскада узнавания клетки хозяина и приводя к нарушению TLR-опосредованной продукции провоспалительных факторов [19, 20]. По мнению ряда авторов [2, 19–21], эти эффекторные молекулы, контролирующие TLR-сигнальный путь, вовлечены в процесс созревания дендритных клеток и, как следствие, оказывают эффект на активность Т-лимфоцитов и презентацию антигена.

Дендритные клетки играют решающую роль в инициации и контроле развития адаптивного иммунного ответа [2, 17]. После внедрения бруцелл в дендритные клетки происходит подавление их созревания и уменьшение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ФНО [21]. В результате подавления созревания дендритных клеток уменьшается экспрессия молекул второго типа главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул, необходимых для представления антигенной детерминанты Т-лимфоцитам. Это способствует «убеганию» микроба и от адаптивного иммунного ответа, что приводит к развитию хронической инфекции [17].

«Убегание» от иммунного ответа является не единственным механизмом формирования патогеном хронической инфекции. Как уже отмечалось выше, патогенез бруцеллеза и брюшного тифа связан с размножением возбудителя в макрофагах. В опытах моделирования как хро-

нической формы бруцеллеза [22], так и брюшного тифа [23] на мышах было показано, что популяции макрофагов, инфицированных патогенами, отличались в периоды острой и хронической инфекций.

В течение острой инфекции наблюдалось значительное увеличение классически активированных макрофагов (КАМ), что согласовывалось с повышенным уровнем гамма-интерферона. При развитии хронической инфекции преобладали альтернативно активированные макрофаги (ААМ). Также было показано, что культура клеток ААМ ТНР, полученная из моноцитов крови человека, поддерживала высокий уровень репликации *S. typhi*. Популяции КАМ и ААМ различаются в способах получения энергии. КАМ получают энергию в процессе анаэробного гликолиза, сопровождающегося расходом глюкозы в клетке [24]. ААМ получают энергию в процессе окисления жирных кислот бета-оксидативным путем, в результате в клетке накапливается глюкоза, которая является источником углерода и энергии, которые необходимы для репликации бактерий. Мутанты *B. abortus*, *S. typhi*, дефектные по утилизации глюкозы, оказались неспособными персистировать в ААМ [10,25]. Присутствие обоих типов микробов в ААМ связано с активацией рецептора Peroxisomeproliferator-activated receptor), который связывают с поляризацией фенотипа макрофага [26]. Это предполагает, что, попадая в макрофаг, возбудитель начинает регулировать Pparg, подгоняя метаболизм макрофага под свои потребности [1].

## Заключение

Обзор источников информации по данной проблеме позволяет заключить, что как возбудитель брюшного тифа *S. typhi*, так и возбудители бруцеллеза используют одинаковые стратегии для развития хронического инфекционного процесса. Реализация этих стратегий осуществляется специфически: у бруцелл – через генетически обусловленное строение липополисахарида и функционирование T4CC; у возбудителя брюшного тифа – в результате экспрессии генов островка патогенности 7. Также эти микробы способны регулировать метаболизм макрофагов под свои потребности в процессе персистирования в них.

## Дополнительная информация

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Участие авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The publication had no sponsorship.

**Authors contribution.** All authors made a significant contribution to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

## ЛИТЕРАТУРА

- Byndloss MX, Tsois RM. Chronic bacterial pathogens: mechanisms of persistence. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2): doi: 10.1128/microbiospec.VMBF-0020-2015.
- Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular pathogens: host immunity and microbial resistance strategies. *J Immunol Res.* 2019;1356540. doi: 10.1155/2019/1356540.7.
- Gal-Mor Oh, Boyle EC, Grassl GA. Same species different disease: how and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enteric serovars* differ. *Front microbiology.* 2014;5:391-398. doi: 10.3389/fmicb.2014.00391.
- Бойченко М.Н., Зверев В.В., Волчкова Е.В. Взаимодействие сальмонелл с организмом хозяина. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017;4:91-100. doi: 10.36233/0372-9311-2017-4-91-100
- Бойченко М.Н., Зверев В.В., 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
- O'Neill LAJ, Hardie DJ. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo starvation. *Nature.* 2013;493:346-355. doi: 10.1038/nature11862.
- Winter SE, Winter MG, Thiennimitr P, et al. The TviA auxiliary protein renders the *Salmonella enterica* serotype typhi RcsB regulon responsive to changes in osmolarity. *Mol Microbiol.* 2009;74:175-193. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06859.x.9.
- Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, et al. So similar yet different: unconvincing distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovar typhimurium and typhi. *FEMS Microbiol Lett.* 2010;305:1-13. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.01904.x.
- Galan JE. Typhoid toxin provides a window into typhoid fever and the biology of *Salmonella typhi*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2016;113(23):6338-6344. doi: 10.1073/pnas.1606335113.
- Gibani M, Jones E, Barton A, et al. Investigation of the role of typhoid toxin in acute typhoid fever in a human challenge model. *Nat Med.* 2019;25(7):1082-1088. doi: 10.1038/s41591-019-0505-4.10.
- Hodak H, Galan JE. A *Salmonella typhi* homologue of bacteriophage muramidases controls typhoid toxin secretion. *EMBO Rep.* 2013;14(1):95-102 doi: 10.1038/embor.2012.186.13.
- Spano S, Ugalde JE, Galan JE. Delivery of a *Salmonella typhi* exotoxin from a host intracellular compartment. *Cell Host Microbe.* 2008;3(1):30-38. doi: 10.1016/j.chom.2007.11.001.12.
- Del BelBelluz L, Guidid R, Pateras I, et al. The typhoid toxin promotes host survival and the establishment of a persistent asymptomatic infection. *PLoS Pathog.* 2016;12(4):e1005528. doi: 10.1371/journal.ppat.1005528.
- Song J, Willinger T, Rongvaux A, et al. A mouse model for the human pathogen *Salmonella typhi*. *Cell Host Microbe.* 2010;8(4):369-376. doi: 10.1016/j.chom.2010.09.003.
- Бойченко М.Н., Зверев В.В., Кравцова Е.О. Механизмы внутриклеточного паразитизма бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;5:61-72. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-61-72
- Celli J. The intracellular life cycle of *Brucella* spp. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2). doi: 10.1128/microbiospec.BAI-006-2019.
- Ahmed W, Zeng K, Liu ZF. Establishment of chronic infection: *Brucella*'s stealth strategy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:30-46. doi: 10.3389/fcimb.2016.00030b4.
- Conde-Alvarez R, Arce-Gorvel V, Iriarte M, et al. The lipopolysaccharide core of *Brucella abortus* acts as shield against innate immunity recognition. *Plos Pathog.* 2012;8:e1002675. doi: 10.1371/journal.ppat.1002675.
- Salcedo SP, Marchesini MI, Degos C, et al. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2013;3:28. doi: 10.3389/fcimb.2013.00028
- Snyder GA, Deredge D, Waldhuber A, et al. Crystal structures of the Toll/Interleukin-1receptor (TIR) domains from the *Brucella* protein TcpB and host adaptor TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry. *J. Biol. Chem.* 2014;289(2):669-679. doi: 10.1074/jbc.M113.523407.
- Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al. Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annu. Rev. Microbiol.* 2011;65:523-541. doi: 10.146/annurev-micro-090110-102905.
- Kenny EF, O'Neill LAJ. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine.* 2008;43:342-349. doi: 10.1016/j.cyt.2008.07.010.
- Salcedo SP, Marchesini ML, Lelouard H, et al. *PLoS Pathog.* 2008;4:e40021. doi: 10.1371/journal.ppat.0040021.
- Xavier MN, Winter MG, Spees AM, et al. PPAR $\gamma$ -mediated increase in glucose availability sustains chronic *Brucella abortus* infection in alternatively activated macrophages. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):159-170. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.009.
- Eisele NA, Ruby T, Jacobson A, et al. *Salmonella* require the fatty acid regulator PPAR $\delta$  for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):171-182. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.010.
- Odegaard JI, Ricardo-Gonzales RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR $\gamma$  controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature.* 2007;447:1116-1120. doi: 10.1038/nature05894.

## REFERENCES

- Byndloss MX, Tsois RM. Chronic bacterial pathogens: mechanisms of persistence. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2): doi: 10.1128/microbiospec.VMBF-0020-2015.
- Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G. Intracellular pathogens: host immunity and microbial resistance strategies. *J Immunol Res*. 2019;1356540. doi: 10.1155/2019/1356540.7.
- Gal-Mor Oh, Boyle EC, Grassl GA. Same species different disease: how and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. *Front microbiology*. 2014;5:391-398. doi: 10.3389/fmicb.2014.00391.
- Boichenko MN, Zverev VV, Volchkova EV. Interaction of salmonella with host organism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2017;4:91-100. (In Russ) doi: 10.36233/0372-9311-2017-4-91-100.
- Boichenko MN, Kravtsova EO, Volchkova EV, et al. Some problems of molecular pathogenesis of intracellular parasitism of bacteria. *Infectious diseases*. 2017;15(4):77-81. (In Russ) doi: 10.20953/1729-9225-2017-4-77-81.
- O'Neill LAJ, Hardie DJ. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo starvation. *Nature*. 2013;493:346-355. doi: 10.1038/nature11862.
- Winter SE, Winter MG, Thiennimitr P, et al. The TviA auxiliary protein renders the *Salmonella enterica* serotype typhi RcsB regulon responsive to changes in osmolarity. *Mol Microbiol*. 2009;74:175-193. doi: 10.1111/j.1365-2958.2009.06859.x.9.
- Sabbagh SC, Forest CG, Lepage C, et al. So similar yet different: unconvincing distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovar typhimurium and typhi. *FEMS Microbiol Lett*. 2010;305:1-13. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.01904.x.
- Galan JE. Typhoid toxin provides a window into typhoid fever and the biology of *Salmonella typhi*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2016;113(23):6338-6344. doi: 10.1073/pnas.1606335113.
- Gibani M, Jones E, Barton A, et al. Investigation of the role of typhoid toxin in acute typhoid fever in a human challenge model. *Nat Med*. 2019;25(7):1082-1088. doi: 10.1038/s41591-019-0505-4.10.
- Hodak H, Galan JE. A *Salmonella typhi* homologue of bacteriophage muramidases controls typhoid toxin secretion. *EMBO Rep*. 2013;14(1):95-102 doi: 10.1038/embor.2012.186.13.
- Spano S, Ugalde JE, Galan JE. Delivery of a *Salmonella typhi* exotoxin from a host intracellular compartment. *Cell Host Microbe*. 2008;3(1):30-38. doi: 10.1016/j.chom.2007.11.001.12.
- Del BelBelluz L, Guidid R, Pateras I, et al. The typhoid toxin promotes host survival and the establishment of a persistent asymptomatic infection. *PLoS Pathog*. 2016;12(4):e1005528. doi: 10.1371/journal.ppat.1005528.
- Song J, Willinger T, Rongvaux A, et al. A mouse model for the human pathogen *Salmonella typhi*. *Cell Host Microbe*. 2010;8(4):369-376. doi: 10.1016/j.chom.2010.09.003.
- Boichenko MN, Kravtsova EO, Zverev VV. Mechanism of intracellular bacterial parasitism. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2019;5:61-72. (In Russ) doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-61-72.
- Celli J. The intracellular life cycle of *Brucella* spp. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2). doi: 10.1128/microbiospec.BAI-006-2019.
- Ahmed W, Zeng K, Liu ZF. Establishment of chronic infection: *Brucella*'s stealth strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:30-46. doi: 10.3389/fcimb.2016.00030b4.
- Conde-Alvarez R, Arce-Gorvel V, Iriarte M, et al. The lipopolysaccharide core of *Brucella abortus* acts as shield against innate immunity recognition. *Plos Pathog*. 2012;8:e1002675. doi: 10.1371/journal.ppat.1002675.
- Salcedo SP, Marchesini MI, Degos C, et al. BtpB, a novel *Brucella* TIR-containing effector protein with immune modulatory functions. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2013;3:28. doi: 10.3389/fcimb.2013.00028
- Snyder GA, Deredge D, Waldhuber A, et al. Crystal structures of the Toll/Interleukin-1receptor (TIR) domains from the *Brucella* protein TcpB and host adaptor TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry. *J. Biol. Chem*. 2014;289(2):669-679. doi: 10.1074/jbc.M113.523407.
- Atluri VL, Xavier MN, de Jong MF, et al. Interactions of the human pathogenic *Brucella* species with their hosts. *Annu. Rev. Microbiol*. 2011;65:523-541. doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102905.
- Kenny EF, O'Neill LAJ. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine*. 2008;43:342-349. doi: 10.1016/j.cyt.2008.07.010.
- Salcedo SP, Marchesini ML, Lelouard H, et al. *PLoS Pathog*. 2008;4:e40021. doi: 10.1371/journal.ppat.0040021.
- Xavier MN, Winter MG, Spees AM, et al. PPAR $\gamma$ -mediated increase in glucose availability sustains chronic *Brucella abortus* infection in alternatively activated macrophages. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):159-170. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.009.
- Eisele NA, Ruby T, Jacobson A, et al. *Salmonella* require the fatty acid regulator PPAR $\delta$  for the establishment of a metabolic environment essential for long-term persistence. *Cell Host Microbe*. 2013;14(2):171-182. doi: 10.1016/j.chom.2013.07.010.
- Odegaard JI, Ricardo-Gonzales RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR $\gamma$  controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*. 2007;447:1116-1120. doi: 10.1038/nature05894.

\* **Кравцова Елена Олеговна**, к.м.н., доцент [**Elena O. Kravtsova**, MD, PhD, assistant professor]; **адрес:** Россия, 125009, Москва, ул. Моховая, д.11, стр.10 [**address:** bldg. 10, house 11, Mochovaya street, 125009 Moscow, Russia]; **e-mail:** elenakravtsov@yandex.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9100-0422>; **SPIN-код:** 2660-6495

**Бойченко Марина Николаевна**, д.м.н., профессор, профессор [**Marina N. Bojchenko**, MD, PhD, Full Professor]; **e-mail:** shado-2002@yandex.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9706-2691>; **SPIN-код:** 3038-6834

**Буданова Елена Вячеславовна**, к.м.н., доцент [**Elena V. Budanova**, MD, PhD, assistant professor]; **e-mail:** e.v.budanova@gmail.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1864-5635>; **SPIN-код:** 8534-4961

**Белая Ольга Федоровна**, д.м.н., профессор [**Olga F. Belaia**, MD, PhD, full professor]; **e-mail:** ofbelaya@mail.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-00022722-1335>; **SPIN-код:** 3921-7227

**Малолетнева Наталья Викторовна**, к.м.н. доцент [**Natalya V. Maloletneva**, MD, PhD, assistant professor]; **e-mail:** natalya-maloletneva@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>; **SPIN-код:** 8267-9750

**Умбетова Карина Туракбаевна**, д.м.н., доцент [**Karina T. Umbetova**, MD, PhD, assistant professor]; **e-mail:** karinasara@inbox.ru; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>; **SPIN-код:** 3197-9205

\* Для корреспонденции / For correspondence