

О.В. Юрьева, В.И. Дубровина

**РОЛЬ СИГНАЛЬНЫХ СИСТЕМ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНО- И ПАТОГЕНЕЗА****ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»  
Роспотребнадзора (Иркутск)**

В представленном обзоре приведён анализ современных данных, связанных с закономерностями функционирования вторичных сигнальных систем циклических нуклеотидов (ЦН) при иммунных и патологических реакциях макроорганизма. Описаны внутриклеточные регуляторные механизмы, контролирующие работу системы ЦН и её взаимодействие с другими сигнальными системами. Рассмотрены сведения о влиянии эндогенных и экзогенных факторов на активность компонентов системы ЦН и их использовании в качестве средств или «мишеней» целевого воздействия на иммунные и патологические реакции макроорганизма.

**Ключевые слова:** сигнальная трансдукция, циклические нуклеотиды, иммуногенез, патогенез

**ROLE OF CYCLIC NUCLEOTIDE SIGNAL SYSTEMS IN REGULATION OF IMMUNO- AND PATHOGENESIS**

O.V. Yurieva, V.I. Dubrovina

*Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk*

Modern data concerning functional regularities of the secondary signal systems of cyclic nucleotides (CN) in immune and pathological reactions of a macroorganism are analyzed in this review. Intracellular regulatory mechanisms controlling CN system and its interaction with other signal systems are described. Influence of endogenous and exogenous factors on activity of CN system components and its use as means or «targets» of special exposure to immune and pathological reactions of a macroorganism are examined.

**Key words:** signal transduction, cyclic nucleotide, immunogenesis, pathogenesis

**ЦИКЛИЧЕСКИЕ НУКЛЕОТИДЫ В СИСТЕМЕ СИГНАЛЬНОЙ ТРАНСДУКЦИИ****Внутриклеточные регуляторные механизмы и факторы, влияющие на активность систем циклических нуклеотидов**

Для прогнозирования вакцинального и инфекционного процессов, а также для поиска средств и способов целенаправленного воздействия на их развитие необходимо понимание регуляторных механизмов, координирующих иммуногенез и патогенез на молекулярном уровне. Последние десятилетия исследователи уделяют большое внимание роли нейрогормональной системы в регуляции иммунных и развитии патологических процессов. Особое место в этих исследованиях занимают работы, посвящённые изучению закономерностей функционирования внутриклеточных сигнальных систем, реализующих эффекты пептидных гормонов, аминов и нейромедиаторов, неспособных проникать через плазматическую мембрану. В результате взаимодействия гормонов с мембранными рецепторами образуются внутриклеточные «вторичные» посредники, которые индуцируют сложный, согласованный «каскад» биохимических реакций. Большинство пептидных гормонов (адренкортикотропин, вазопрессин, ангиотензин, гонадотропин, эпидермальный фактор роста) и нейромедиаторов (адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин), действующих при помощи внутриклеточных сигнальных систем (в том числе аденилатциклазной), взаимодействуют

с трансмембранными рецепторами, сопряжёнными с G-белками (G protein-coupled receptors, GPCRs), входящими в большое семейство ГТФ-связывающих белков (гуанидин-трифосфат связывающих) [2, 27]. В ряду первичных сигналов для этих рецепторов, помимо гормонов и нейромедиаторов, стоят опиоиды, химические сигналы, воспринимаемые обонятельными и вкусовыми сенсорными клетками, зрительные сигналы. Обнаружено около 20 различных G-белков. В регуляцию активности аденилатциклазы вовлечены Gs- и Gi-белки (s — стимулирующие, i — ингибирующие). К наиболее изученным вторичным посредникам относятся инозитолтрифосфат, фосфатидилинозитол, диацилглицерол, Ca, NO и циклические аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат (цАМФ, цГМФ). Роль цАМФ как посредника в передаче гормональных сигналов впервые изучили E.W. Sutherland с соавт. [29]. С тех пор появились многочисленные данные, свидетельствующие об участии ЦН в регуляции таких фундаментальных процессов, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз иммунокомпетентных клеток макроорганизма. Последние в свою очередь модифицируют (фосфорилируют) структурные и ферментативные белки. Следует отметить, что во многих случаях цАМФ противопоставляют цГМФ в силу того, что их эффекты часто противоположны. цГМФ-зависимые сигнальные механизмы пока изучены слабее, чем цАМФ-зависимые.

Сведения о вторичных посредниках некоторых гормональных сигналов весьма противоречивы.

Например, до настоящего времени нет единого мнения о механизме действия инсулина. В качестве посредников инсулиновых сигналов исследователи в разные времена предлагали цАМФ, цГМФ и  $\text{Ca}^{2+}$ . Однако ни одна из предложенных гипотез пока не нашла безусловного подтверждения. В связи с иммуногенезом инсулиновая система представляет определённый интерес, поскольку в настоящее время уже не вызывают сомнения иммуномодулирующие свойства инсулина. На поверхности лимфоидных клеток обнаружены инсулиновые рецепторы. Выявлена зависимость функциональной активности иммунокомпетентных клеток от степени гликемии у больных инсулинозависимым сахарным диабетом, у которых даже кратковременная транзиторная гипергликемия подавляла функцию антителогенеза В-лимфоцитов и фагоцитарную функцию полиморфоядерных лейкоцитов. Установлено, что аденилатциклазный сигнальный механизм действия инсулина участвует в реализации митогенного действия и ингибирующего влияния на апоптоз инсулина и родственных ему пептидов. При этом цАМФ блокирует метаболические эффекты инсулина. Таким образом, на уровне аденилатциклазного сигнального пути происходит координация таких несовместимых клеточных процессов как пролиферация, апоптоз и углеводный метаболизм. Инсулиновый аденилатциклазный механизм существенно отличается от аденилатциклазной системы, реализующей действие других гормонов и нейропептидов (катехоламинов, глюкагона, серотонина, адреналина и т.д.). Передача инсулиновых сигналов осуществляется через рецептор тирозинкиназного типа, который, согласно исследованиям ряда авторов, может быть сопряжен с G-белками (Gi, Gs). Кроме того, влияние инсулина и родственных ему пептидов на активность аденилатциклазы реализуется через более сложную сигнальную цепь, включающую, наряду с G-белками, дополнительные метаболические звенья [6].

Накоплено достаточно данных, позволяющих отвести аденилатциклазной и гуанилатциклазной сигнальным системам ключевую роль в поддержании гомеостаза. Вместе с тем физиологическая роль и механизмы регуляции многих зависящих от циклических нуклеотидов процессов ещё недостаточно изучены. Некоторые исследователи рассматривают величину соотношения цАМФ и цГМФ в качестве интегрального диагностического и прогностического показателя при стрессовых состояниях и патогенезе ряда заболеваний, включая инфекционные [1, 10]. Количественное соотношение циклических нуклеотидов в органах и тканях непостоянно и определяется индивидуальными особенностями, рецепторной структурой и компетенцией отдельных клеток и тканей макроорганизма, стадией жизнедеятельности и типом сигнала. Сигнальные системы циклических нуклеотидов, помимо аденилатциклаз и гуанилатциклаз, включают в себя ферменты и медиаторы, способные влиять на активность синтеза и инактивации циклических нуклеотидов. Ключевую роль в

этой регуляции играют фосфодиэстеразы (ФДЭ), гидролизующие ЦН [31]. Благодаря сравнительно низкому сродству фосфодиэстераз к субстратам, эти ферменты могут в некоторой степени контролировать пул циклических нуклеотидов в клетке при необратимой и патологической активации аденилатциклазы [20]. Например, под влиянием холерного токсина активность аденилатциклазы возрастает на порядок, а содержание цАМФ в клетке увеличивается с меньшей скоростью. Такой адаптивный эффект возможен благодаря тому, что при определенной пороговой концентрации цАМФ скорость её гидролиза увеличивается, т.к. степень насыщения фосфодиэстеразы субстратом возрастает и, соответственно, возрастает её активность. Во многих тканях цАМФ вызывает повышение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , который в свою очередь активирует гуанилатциклазу. Повышение пула цГМФ в клетке приводит к снижению концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  [2]. Активность гуанилатциклазы непосредственно связана с концентрацией оксида азота в клетке [11].

#### **Роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в развитии иммуногенеза и патогенеза**

Очевидно, что все физиологические процессы, в том числе и иммуногенез, должны находиться под нейроэндокринным контролем. Иначе иммунные процессы в организме могут быть неадекватными. Некоторые авторы рассматривают циклические нуклеотиды как иммуномедиаторы, используя величину соотношения цАМФ/цГМФ в качестве интегрального показателя иммунного и функционального статуса [5, 12]. Кроме того, появились прямые доказательства участия нейромедиаторов в иммунных процессах. Установлено наличие в задних отделах гипоталамуса центров регуляции иммуногенеза. В иммунокомпетентных клетках обнаружены специфические глутаматные рецепторы, свойственные нейрональным клеткам. Некоторые из этих рецепторов функционально ассоциированы с системой циклических нуклеотидов [4].

Авторы большинства работ отводят полярные роли цАМФ и цГМФ в жизнедеятельности клеток. Накопление цГМФ в клетках, в том числе и иммунных, как правило, связывают с пролиферацией, а цАМФ — с дифференциацией [30]. Циклические нуклеотиды принимают участие в регуляции функционирования фагоцитирующих клеток, в том числе их поглотительной способности. Экзогенные факторы, индуцирующие накопление цАМФ больше нормального уровня и агонисты цАМФ приводили к угнетению функции перитонеальных макрофагов и микроглия экспериментальных мышей [16]. Вместе с тем другие авторы показали, что цАМФ оказывает позитивный эффект на созревание и дифференцировку макрофагов, а также на их цитотоксическую активность [8].

Активация гуанилатциклазы, в частности её цитозольной формы, как сказано выше, в ряде случаев опосредована накоплением NO. Однако действие NO на иммунокомпетентные клетки неоднозначно. С одной стороны существует множество сведений

об индуцирующем действии NO на апоптоз клеток, в том числе макрофагов, в очаге воспаления. С другой стороны NO посредством активации цГМФ системы индуцирует процессы клеточной защиты. В настоящее время утвердилось представление, что NO, продуцируемый конститутивной NO-синтазой (cNOS) и нейрональной NO-синтазой (nNOS), первоначально является цитопротективным фактором, активирующим гуанилатциклазу. Вместе с тем сверхфизиологическая концентрация оксида азота, генерированная индуцированной формой NO-синтазы (iNO) при патологических процессах, приводила к апоптозу через механизмы, не зависящие от цГМФ. Некоторые авторы полагают, что гуанилатциклазный механизм связан с процессами, защищающими иммунные клетки от апоптоза, индуцированного производным оксида азота пероксинитритом (NOOO-). Экзогенная цГМФ и факторы, вызывающие повышение её уровня (стимулятор растворимой гуанилатциклазы, ингибитор фосфодиэстеразы) в моноцитах крови человека, повышали их устойчивость к апоптозу [17].

Очевидно, что многие патологические процессы в макроорганизме связаны с нарушением в работе регуляторных элементов, в том числе сигнальных систем циклических нуклеотидов. Ярким примером этого положения служит стимулирующее действие холерного токсина на патологическую активность аденилатциклазы [28]. Термолабильный энтеротоксин белковой природы некоторых энтеротоксигенных штаммов *Escherichia coli* действует по принципу, сходному с принципом действия холерного токсина. Введение «мышинного» токсина чумного микроба экспериментальным животным вызывало изменения тромбининдуцируемой агрегации тромбоцитов и одновременное изменение содержания в них циклических нуклеотидов и простагландинов, коррелирующее с динамикой интоксикации. Установлено, что на ранней стадии экспериментальной интоксикации концентрация цАМФ в тромбоцитах уменьшается. Это, как предполагают авторы, вызывает усиление тромбин-индуцируемой агрегации клеток. На поздних необратимых этапах шока происходит гипoaгрегация, обусловленная резким повышением уровня цГМФ [13].

Хорошо известный фактор патогенности возбудителя сибирской язвы — один из трёх компонентов экзотоксина *Bacillus anthracis* отёчный фактор (ОФ) — проявляет аденилатциклазную активность и вызывает нарушение проницаемости мембран фагоцитов. Тем не менее, исследования последних лет показали, что ОФ (*anthrax adenylat cyclase*) в низких концентрациях, не вызывающих супрессию иммунитета, потенцирует антителогенез благодаря селективному стимулирующему действию цАМФ на развитие популяций Th-2 и Th-17 Т-лимфоцитов. Также установлено индуцирующее действие отёчного фактора на развитие иммунной памяти. Эти данные позволили авторам рассматривать отёчный фактор и цАМФ в качестве перспективных иммуно-адыювантов, способных

действовать как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет [14, 24].

Антиген-индуцированные изменения в содержании циклических нуклеотидов некоторые исследователи уже с начала 70-х гг. прошлого века используют в качестве интегрального показателя, позволяющего прогнозировать развитие иммунных и патологических процессов. Как уже было отмечено в отношении клеточного иммунитета, смещение равновесия в сторону цГМФ обычно связывают с антиген-индуцируемой пролиферативной активностью Т- и В-лимфоцитов, а повышение уровня цАМФ — с «созреванием» иммунных клеток. Однако некоторые данные свидетельствующие о том, что накопление циклических нуклеотидов, индуцированное антигеном, подчиняется более сложным закономерностям и носит фазовый характер. Некоторые авторы полагают, что колебания уровня циклических нуклеотидов связаны с механизмами регуляции иммунореактивности [23].

Исследователей давно интересует действие микробных липополисахаридов (ЛПС) на функции иммунокомпетентных клеток, а также роль циклических нуклеотидов в ЛПС-индуцированных иммунных и патологических реакциях. Предполагают, что накопление цАМФ в иммунных клетках под влиянием ЛПС является следствием активации цАМФ-зависимых регуляторных механизмов [25].

Благодаря многочисленным сведениям о молекулярных механизмах регуляции иммуногенеза возникает возможность более эффективного поиска средств и способов избирательного воздействия на нейро-химические структуры иммунокомпетентных клеток и отдельные ключевые звенья сигнальных каскадов, в том числе на аденилатциклазные и гуанилатциклазные. Некоторые типы фосфодиэстераз идентифицированы как перспективные «терапевтические мишени» для коррекции иммунных и воспалительных процессов. Ингибиторам фосфодиэстераз последнее время уделяют большое внимание как эффективному средству решения многих клинических задач. Показана возможность использования селективных ингибиторов фосфодиэстераз как потенциальных иммуномодулирующих агентов. Фармакологический ингибитор фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов 3-го типа предотвращает отторжение донорских тканей, посредством регуляции Т-клеточного ответа [20]. В 1986 г. был создан высокоселективный ингибитор фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) UK-92,480 (в дальнейшем силденафил, Viagra, Pfizer) [18]. В недавних работах показано, что силденафил запускает каскад, который активирует протеинкиназу С, генерирует NO и аккумулирует цГМФ в кардиомиоците через индуцибельную и эндотелиальную NO-синтазу, приводя к кардиопротекции через открытие митохондриальных АТФ-чувствительных калиевых каналов (mitoK<sub>ATP</sub>) [3].

Следует отметить, что в связи с иммуногенезом, прокариотические сигнальные молекулы вызывают не меньший интерес, чем эукариотические [22]. Недавно было установлено, что бактериальный

циклический-ди-гуанилатмонофосфат (ц-ди-ГМФ, c-di-GMP) способен стимулировать протективный иммунитет против бактериальных инфекций. Способность c-di-GMP стимулировать как врождённый, так и адаптивный иммунитет, позволила авторам предложить его в качестве эффективного иммуномодулятора широкого спектра действия и адъюванта для специфической профилактики инфекционных заболеваний [16]. Исследователи обсуждают возможность влияния на иммунные реакции с помощью нейротропных средств и экзогенных нейромедиаторов.

При изучении инфекционного или вакцинального процесса исследователи до недавних пор основное внимание уделяли системам защиты макроорганизма от патогенов, то есть врождённому и адаптивному иммунитету. В последние годы появилось новое междисциплинарное направление в исследовании взаимоотношений макроорганизма и патогена — «микробная эндокринология». Особое место в этом направлении занимают исследования, связанные с использованием микроорганизмами эндогенных биологически активных соединений макроорганизма для защиты от иммунных механизмов и оптимизации собственного развития на начальных этапах инфекционного процесса [9, 19, 26]. Благодаря исследованиям в области «микробной эндокринологии», появился новый взгляд на патогенез, иммуногенез и тактику терапии инфекционных заболеваний. Установлено, что возбудитель чумы способен использовать серотонин в месте входных ворот чумной инфекции для противодействия антиинфекционной защите макроорганизма. Эндогенный серотонин, освобождающийся при разрушении и агрегации тромбоцитов в очаге воспаления, оказывает модулирующее действие на развитие апоптоза эукариотических клеток при взаимодействии с патогенными иерсиниями. В системе *in vitro* экзогенный серотонин стимулирует апоптоз лейкоцитов индуцируемый в крови человека представителями рода *Yersinia spp.* (*Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*). Характер изменений зависит от вида и серовара иерсиний. Существует предположение, что механизм модулирующего действия серотонина на развитие апоптоза может быть связан с изменением экспрессии поверхностных антигенов. Возможно, при взаимодействии патогена с макроорганизмом происходит трансформация факторов, определяющих эффекторные функции клеток иммунной системы (продукция цитокинов, хемокинов и т.д.) [7]. Благодаря исследованиям в области «микробной эндокринологии», появился новый взгляд на патогенез и тактику терапии инфекционных заболеваний. Это интегральное направление также позволило по-новому оценить роль малых молекул в жизнедеятельности живых организмов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многообразие и частичную несогласованность отдельных данных, определяющих роль сигнальных систем циклических нуклеотидов в иммунных и патологических реакциях, частично

можно объяснить многочисленностью экспериментальных подходов, методических средств и приёмов, используемых в исследованиях. Тем не менее, накоплено достаточно сведений, подтверждающих, что внутриклеточные вторичные сигнальные молекулы, в том числе циклические нуклеотиды, могут выполнять поливалентную роль. Специализация сигнала происходит на уровне рецепторных регуляторных систем и определяется их локализацией и компартментацией. По-видимому, посредством смещения равновесия вторичных посредников цГМФ и цАМФ осуществляется внутрисистемная регуляция функционального статуса клеток иммунной системы. Несмотря на большое количество сведений о физиологическом значении ЦН, особенности механизмов развития патогенеза и иммуногенеза с их участием ещё недостаточно изучены. Новые данные о закономерностях работы сигнальных каскадов в условиях инфекционного и вакцинального процесса могут пополнить систему критериев для их оценки и прогноза, а также способствовать поиску средств избирательного воздействия на метаболические процессы, участвующие в иммунных реакциях организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айзенберг В.А., Загузова Л.И. Роль циклических нуклеотидов и простагландинов в патогенезе септического шока у детей // Матер. 6-го Рос. съезда врачей-инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 5—7.
2. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. — М.: Экзамен, 2007. — 144 с.
3. Бакшеев В.И., Колomoец Н.М. Ингибиторы фосфодиэстеразы — реалии и перспективы использования в клинической практике // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85, № 3. — С. 4—11.
4. Болдырев А.А. Нейрональные рецепторы в клетках иммунной системы // Природа. — 2005. — № 7. — С. 147—150.
5. Вторичные мессенджеры цАМФ,  $Ca^{2+}$ , NO — модулируют функциональные свойства лимфоцитов в условиях УФ-облучения / В.Г. Артюхов [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2010. — № 12. — С. 637—641.
6. Изменение чувствительности аденилатциклазной сигнальной системы к биогенным аминам и пептидным гормонам в тканях голодающих крыс / А.О. Шпаков [и др.] // Бюл. эксп. биол. и мед. — 2007. — Т. 144. — С. 15—19.
7. Ключева С. Н. Влияние серотонина на свойства возбудителя чумы, индуцированный апоптоз и пролиферацию иммунокомпетентных клеток: дис. ... канд. биол. наук. — Саратов, 2009. — 146 с.
8. Лебедев О.Е., Крутецкая З.И., Крутецкая Н.И. Роль аденилатциклазной системы регуляции  $Ca^{2+}$ -сигналов, индуцированных пуринаргическими агонистами ингибиторами эндоплазматических  $Ca$ -АТФаз, в перитонеальных макрофагах крысы // Матер. II съезда биофизиков России. — М., 1999. — С. 331.

9. Олескин А.В. Биосоциальность одноклеточных (на материале исследований прокариот) // Ж. общей биологии. — 2009. — Т. 70. — С. 35–60.
10. Перцева М.Н. Развитие эволюционной биомедицины как нового направления в биологической науке // Ж. эвол. биохим. физиол. — 2006. — Т. 42, № 5. — С. 401–408.
11. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза. — М.: Медицина, 2002. — 168 с.
12. Софронова Е.В., Кузьмина Л.П. Современные представления о роли нейругуморальной и аденилатциклазной систем в патогенезе профаллергодерматозов // Мед. труда и пром. экол. — 2007. — № 2. — С. 21–28.
13. Черкасова Т. Д. Циклические нуклеотиды, простагландины и агрегация тромбоцитов при интоксикации «мышинным» токсином *Yersinia pestis* // Ж. микробиол., эпидемиол. иммунобиол. — 1991. — Т. 4. — С. 9–11.
14. *Bacillus anthracis* edema toxin acts as an adjuvant for mucosal immune responses to nasally administered vaccine antigens / A. Duverger [et al.] // J. Immunol. — 2006. — Vol. 176. — P. 1776–1783.
15. cAMP cascade (PKA, Epac, adenylyl cyclase, Gi, and phosphodiesterases) regulates myelin phagocytosis mediated by complement receptor-3 and scavenger receptor-AI / C. Makranz [et al.] // Glia. — 2006. — Vol. 53, N 4. — P. 441–448.
16. C-di-GMP is an effective immunomodulator and vaccine adjuvant against pneumococcal infection / A.D. Ogunniyi [et al.] // Vaccine. — 2008. — Vol. 26, N 36. — P. 4676–4685.
17. Cyclic GMP protects human macrophages against peroxynitrite-induced apoptosis / C.A. Shaw [et al.] // J. Inflammation. — 2009. — Vol. 6, N 14. — P. 1–10.
18. Effects of sildenafil citrate on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic phosphodiesterase isozyme / A.S. Ballard [et al.] // J. Urol. — 1998. — Vol. 159. — P. 2164–2171.
19. Enterobacterial autoinducer of growth enhances shiga toxin production by enterohemorrhagic *Escherichia coli* H / W. Voigt [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44, N 6. — P. 2247–2249.
20. Functional regulatory T cells produced by inhibiting cyclic nucleotide phosphodiesterase type 3 prevent allograft rejection / G. Feng [et al.] // J. Sci. Transl. Med. — 2011. — Vol. 3. — P. 83–86.
21. Ghofrani H.A., Osterloh I.H., Grimminger F. Sildenafil: from angina to erectile dysfunction to pulmonary hypertension and beyond // Nat. Rev. Drug Disc. — 2006. — Vol. 5. — P. 689–702.
22. Hengge R. Principles of c-di-GMP signalling in bacteria // Nat. Rev. Microbiol. — 2009. — Vol. 7 (4). — P. 263–273.
23. Kanda N., Watanabe S. Intracellular 3',5'-adenosine cyclic monophosphate level regulates house dust mite-induced interleukin-13 production by T-cells from mite-sensitive patients with atopic dermatitis // J. Invest. Dermatol. — 2001. — Vol. 116. — P. 3–11.
24. Lin Y., Slight S.R., Khader S.A. Th17 cytokines and vaccine induced immunity // Semin. Immunopathol. — 2010. — Vol. 32. — P. 79–90.
25. Lipopolysaccharide-induced sensitization of adenylyl cyclase activity in murine macrophages / Osawa Y. [et al.] // Am J. Physiol. Cell. Physiol. — 2006. — Vol. 290, N 1. — P. 143–151.
26. Lyte M. Microbial endocrinology and infectious disease in the 21<sup>st</sup> century // Trends Microbiol. — 2004. — Vol. 12 (1). — P. 14–20.
27. Millar R.P., Newton C.L. The year in G protein-coupled receptor research // Mol. Endocrinol. — 2010. — Vol. 24, N 1. — P. 261–274.
28. Peterson J.W., Ochoa L. Role of prostaglandins and cAMP in the secretory effects of cholera toxin // Science. — 1989. — Vol. 245, N 4920. — P. 857–859.
29. Sutherland E.W., Robison G.A., Butcher R.W. Studies on the mechanism of hormone action // Science. — 1972. — Vol. 177, N 4047. — P. 401–408.
30. Tasken K., Stokka A.J. The molecular machinery for cAMP-dependent immunomodulation in T-cells // Biochem. Soc. Trans. — 2006. — Vol. 34. — P. 476–479.
31. Vezzosi D., Bertherat J. Phosphodiesterases in endocrine physiology and disease // Eur. J. Endocrinol. — 2011. — Vol. 65. — P. 177–182.

#### Сведения об авторах

**Юрьева Ольга Викторовна** – старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35)

**Дубровина Валентина Ивановна** – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)