



## Развитие иммунного ответа при стафилококковой пневмонии (часть 1)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:200-10. doi: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99781

**Резюме.** В обзоре литературы изложены современные данные о патоген-ассоциированных молекулярных структурах *Staphylococcus aureus* и его роли в возникновении пневмонии: активации и модулировании иммунного ответа, оксидативного и метаболического стресса, апоптозе клеток. Особое внимание уделено факторам вирулентности возбудителя, которые могут индуцировать воспалительный процесс без активации образ-распознающих рецепторов.

**Ключевые слова:** пневмония; *Staphylococcus aureus*; иммунный ответ; патоген-ассоциированные молекулярные структуры; обзор

### Введение

Золотистый стафилококк впервые был описан в 1882 году шотландским хирургом Alexander Ogston при микроскопическом изучении гноя из абсцессов человека [43]. Золотистые стафилококки являются грамположительными неспорообразующими, факультативными,  $\beta$ -гемолитическими, каталаза-позитивными кокками семейства *Micrococcaceae* [30].

Согласно данным метаанализа, проведенного Pui-Ying Iroh Tam и соавт. [29], удельный вес бактерий *Staphylococcus aureus* в современной этиологической структуре пневмоний у детей составляет всего 2,1 %, однако стафилококковые пневмонии отличаются высоким риском неблагоприятного течения [3, 40, 54]. По мнению Jan Kluytmans и соавт. [31], 26 % внебольничных пневмоний, протекающих с высоким риском неблагоприятного исхода, вызваны *Staphylococcus aureus*.

Бактерии *Staphylococcus aureus* являются комменсалами, которые колонизируют различные ниши организма (слизистые оболочки носовой полости, ротоглотки, влагалища, кожные покровы в области подмышечных впадин, поврежденную поверх-

ность кожи). Большинство детей колонизируются стафилококком вскоре после рождения, однако с возрастом количество носителей уменьшается (с 63,8 %, наблюдаемых в период новорожденности, до 28,2 %, регистрируемых к 6-месячному возрасту). Носителями высокопатогенных метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (methicillin resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) являются примерно 0,75–1 % здоровых представителей человечества [2, 44]. Именно MRSA-штамм, USA300, ассоциирован с большинством тяжело протекающих инфекций [13, 37]. Бактерии *Staphylococcus aureus*, кроме пневмонии, могут вызывать остеомиелит, эндокардит, гнойные поражения кожи.

Основными патоген-ассоциированными молекулярными структурами (pathogen associated molecular patterns — PAMP) бактерий *Staphylococcus aureus*, которые, взаимодействуя с образ-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors — PRR) макроорганизма, вызывают развитие воспалительного процесса, являются стафилококковые факторы вирулентности: компоненты бактериальной стенки, токсины, адгезины, ферменты (табл. 1) [19, 60].

Таблица 1. Факторы вирулентности бактерий *Staphylococcus aureus* [10, 16, 60]

Название	Аббревиатура	Функция
1	2	3
<b>Токсины</b>		
SE-подобные протеины	SEIs	Неизвестно
$\alpha$ -токсин	Hla	Пороформирующий токсин
$\beta$ -токсин	Hlb	Сфингомиелиназа с цитолитической активностью
Лейкоцидины D, E, M	LukD/E/M	Киллинг лейкоцитов
Токсин 1 синдрома токсического шока (toxic shock syndrome toxin-1)	TSST1	Эндотелиальная токсичность за счет суперантигенной активности
Фенолсолутабные модулины (phenol soluble modulins — PSM)	PSM	Пороформирующий токсин
Формилпептиды	fMLP	Лиганды для формилпептидных рецепторов
Эксфолиативные токсины A, B, D	ETA/B/D	Глутамат-специфические сериновые протеазы, которые участвуют в деградации десмоглеина 1
Энтеротоксины	SE	Гастроэнтеральная токсичность за счет суперантигенной активности, взаимодействуют с $V\beta$ TCR T-клеток
<b>Адгезины</b>		
Emp гомолог	Ebh	Связывание с внеклеточным матриксом макроорганизма
Внеклеточный адгезивный белок	Eap/Map	Ослабляет активность ангиогенеза и репарации ткани, стимулирует продукцию TNF- $\alpha$ и IL-6
Железорегуляторная поверхностная детерминанта B	IsdB	Связывание гемоглобина и гемина
Железорегуляторная поверхностная детерминанта C	IsdC	Связывание гемоглобина и гемина
Железорегуляторная поверхностная детерминанта H	IsdH	Связывание гаптоглобина и комплекса «гаптоглобин — гемоглобин»
Железорегуляторная поверхностная детерминанта A	IsdA	Связывание фибронектина, фибриногена, трансферрина, гемоглобина, гемина и фетуина
Коллагенсвязывающий адгезин	Can	Связывание коллагена (I и IV типа)
Поверхностный протеин G <i>Staphylococcus aureus</i>	SasG	Связывание с внеклеточным матриксом макроорганизма при формировании биопленки
Поверхностный протеин, богатый серином	SraP	Связывание с тромбоцитами
Полисахарид межклеточной адгезии	PIA	Формирование биопленки
Протеин, связывающий белки внеклеточного матрикса	Emp	Связывание с внеклеточным матриксом макроорганизма при формировании биопленки
Протеин, связывающий вторичные иммуноглобулины	Sbi	Связывание Fc домена иммуноглобулина, связывание компонента C3 комплемента и индукция конверсии C3-C3b
Протеин, связывающий сиалопроtein костной ткани	Bbp	Связывание сиалопротеина костной ткани и фибриногена
Протеин, связывающий фактор фон Виллебранда	vWbp	Связывание и активация протромбина, фибриногена и фактора фон Виллебранда
Протеины с серин-аспартатными повторами (C, D и E)	Sdr	Адгезия

1	2	3
Фибринолизин-сенситивный протеин	Pls	Связывание с липидами клеток макроорганизма и адгезия к эпителиальным клеткам слизистой носовой полости
Фибронектин-связывающие белки (А, В)	FnBPA,B	Связывание фибронектина и эластина
Эластин-связывающий белок	EbpS	Трансмембранная адгезия к эластину и тропоэластину
<b>Ферменты</b>		
FPR-подобный 1-ингибиторный протеин	FLIPr	Связывание с формилпептидными рецепторами
PtdIns-фосфолипаза С	Plc	Фосфатидилинозитолспецифическая липазная активность
V8 протеаза	–	Сериновая протеаза
Аргининовый катаболический мобильный элемент (3-го типа)	ACME I/-II/-III	Неизвестно
Аденозинсинтаза	ads	Супрессия иммунитета
Гидролаза	lip, geh, beh	Деградация триацилглицеринов
Коагулаза	Coa	Связывание и активация протромбина
Фермент, модифицирующий жирные кислоты	FAME	Модификация жирных кислот
Энолаза	Eno	Катализирует связывание с ламинином
<b>Факторы вирулентности, ингибирующие миграцию лейкоцитов и фагоцитарную активность</b>		
<b>Ингибирование миграции нейтрофилов</b>		
Протеин 5, подобный стафилококковому суперантигену	SSL5	Специфическое связывание Р-селектина, что приводит к блокированию роллинга нейтрофилов
Протеин 7, подобный стафилококковому суперантигену	SSL7	Связывание Fc-области IgA и блокада рекогниции нейтрофилами
Протеин 10, подобный стафилококковому суперантигену	SSL10	Связывание хемокиновых рецепторов
Протеин 11, подобный стафилококковому суперантигену	SSL11	Неизвестно
Протеин, ингибирующий хемотаксис	CHIPS	Блокада C5a-рецепторов и формилпептидных рецепторов
<b>Лизис нейтрофилов</b>		
γ-токсин	Hlg	Двухкомпонентный лейкоцидиновый гемолиз
σ-токсин	Hld	Цитолитическое связывание нейтрофилов и моноцитов
Лейкоцидин Пантона — Валентина	PVL	Двухкомпонентный лейкоцидиновый гемолиз
Лейкоцидины А и В	LukAB/-HG	Двухкомпонентный лейкоцидиновый гемолиз
<b>Резистентность к оксидативному взрыву</b>		
Каталаза и алкилгидроксидредуктаза	CatA, AhpC	Инактивация перекиси водорода, которая имеет ключевое значение для колонизации полости носа
Стафилоксантин	–	Каротиноид (защищает от действия активных кислородсодержащих метаболитов)
Тиоредоксин и тиоредоксиновая редуктаза	–	Инактивация активных кислородсодержащих метаболитов

Окончание табл. 1

1	2	3
<b>Факторы вирулентности, инактивирующие систему комплемента</b>		
Clamp фактор А	ClfA	Связывание фактора I комплемента
Капсульные полисахариды (CPS)	CPS	Подавление C3 (CPS5 и 8) или C3b (CPS1)
Поверхностный протеин E <i>Staphylococcus aureus</i>	SdrE	Связывание фактора H комплемента
Протеин, связывающий внеклеточный комплемент	Ecb	Ингибирование конвертазы (C3bBb)
Протеин, связывающий внеклеточный фибриноген	Efb	Связывание компонента C3 комплемента
Стафилокиназа	Sak	Активатор плазминогена
Стафилококковый ингибитор комплемента	SCIN	Ингибирование конвертазы (C3bBb)
<b>Факторы вирулентности, инактивирующие иммуноглобулины и подавляющие опсонизацию</b>		
<b>Деградация иммуноглобулинов</b>		
Протеин А	SpA	Связывание Fc домена иммуноглобулина, фактора фон Виллебранда, TNFR1
Стафилокиназа	Sak	Активатор плазминогена
<b>Маскирующие опсонины</b>		
PNAG серотипов 5, 8		Адгезия тромбоцитов
Clamp фактор А	ClfA	Связывание фактора I комплемента
Clamp фактор В	ClfB	Адгезия тромбоцитов
<b>Факторы вирулентности, инактивирующие антимикробные пептиды</b>		
<b>Устойчивость компонентов клеточной стенки</b>		
Антимикробный пептидный сенсор	ApsS/R/X	Связывание антимикробных пептидов
Gra регуляторная система	GraR/S	Подавляет фагоцитоз и LL-37
Мультипептидный резистентный фактор F	MprF	Защита тейхоевой кислоты
Dlt оперон	DltA/B/C/D	Защита тейхоевой кислоты
<b>Резистентность к лизоциму</b>		
OatA ген	OatA	Изменения в N-ацетилмурамовой кислоте
<b>Резистентность к LL-37</b>		
Стафилокиназа	Sak	Связывание $\alpha$ -дефензинов
Ауреолизин (цинк-протеаза)	Aul	Протеолиз LL-37
Устойчивость к метициллину	Mec	Резистентность к метициллину и LL-37

В развитии стафилококковой инфекции особую роль играют факторы вирулентности возбудителя (поверхностный протеин А, энтеротоксины, гемолизины, лейкоцидины), которые могут индуцировать воспалительный процесс без активации образ-распознающих рецепторов. Токсины *Staphylococcus aureus* способны взаимодействовать непосредственно с различными рецепторами, активность которых определяет течение бактериально-индуцированного воспалительного процесса (табл. 2).

Протеины *Staphylococcus aureus* оказывают мультифакторное влияние на иммунную систему, модулируя ее активность. Так, суперантигены (SEA/SEB и TSST) активируют Т-клетки; поверхностный протеин А вызывает поликлональную

пролиферацию В-клеток и продукцию CXCL8, гемолизины индуцируют NLRP3-инфламмасому, токсины вызывают гибель различных эффекторных клеток [45, 48].

### Суперантигены

В настоящее время под суперантигенами (SAg) понимают антигены, которые без предварительного процессинга и презентации антигенпрезентирующими клетками индуцируют неспецифическую активацию множества Т-лимфоцитов. Молекула SAg состоит из N-терминального региона, связывающегося с молекулами главного комплекса гистосовместимости, и C-терминального региона, взаимодействующего с Т-клеточным рецептором. В связи с этим SAg связываются, с одной стороны,

с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса, расположенными на мембране антигенпрезентирующей клетки, а с другой стороны — с вариательной областью β-цепи (Vβ) Т-клеточного рецептора (TCR), локализованного на мембране Т-клетки, индуцируя неспецифическую активацию Т-лимфоцита (рис. 1) [38]. Каждый SAg взаимодействует с относительно уникальным набором Vβ-TCR. Эти взаимодействия вызывают активацию и пролиферацию Т-клеток. Типичный антиген стимулирует приблизительно 1 из 10 000 Т-клеток, в то время как SAg индуцирует до 50 % всех Т-клеток. Такая массовая активация Т-клеток приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов [49].

К SAg бактерий *Staphylococcus aureus* относятся стафилококковые энтеротоксины (SE), энтеротоксин-подобные вещества (SE-like — SE-1), которые вызывают проявления энтерита, и токсин 1 синдрома токсического шока (TSST-1), индуцирующий синдром токсического шока. Стафилококковые энтеротоксины, SE-1 и TSST-1 представляют собой короткие секретируемые протеины, молекулярная масса которых составляет 22–30 кД [20, 58]. В настоящее время идентифицировано более чем 20 вариантов SE и примерно 10 SE-1 протеинов [25, 27, 47].

Организм человека чрезвычайно чувствителен к действию SAg: внутривенное введение даже такой малой дозы, как 0,001 мкг/кг TSST-1, приводит к проявлениям токсического шока — лихорадки и выраженной гипотонии, а подкожное введение 0,05 мкг/кг TSST-1 кроликам приводит к гибели в 100 % случаев [35].

Считают, что бактерии *Staphylococcus aureus* используют SAg для облегчения процесса инвазии. Так, под влиянием SAg индуцируется продукция цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют и активируют эффекторные иммунные клетки, нарушающие естественные барьеры макроорганизма [55].

Суперантигены *Staphylococcus aureus* оказывают влияние на многочисленные процессы макроорганизма, активируя и модулируя иммунный ответ, оксидативный и метаболический стресс, апоптоз клеток (табл. 3).

Необходимо отметить, что SAg бактерий *Staphylococcus aureus* ингибируют антительный ответ иммунной системы, и в настоящее время механизмы SAg-опосредованной иммуносупрессии в значительной степени неизвестны [35].

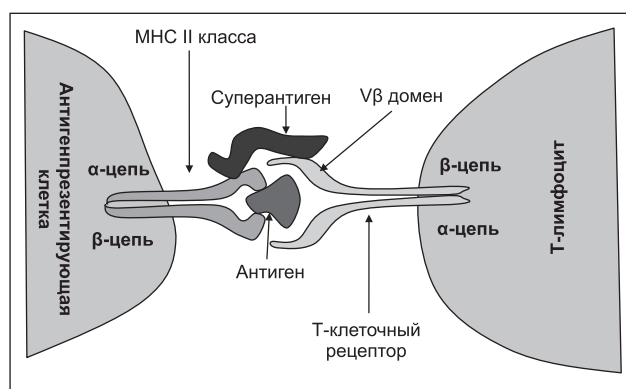


Рисунок 1. Отличия в расположении суперантигена и антигена при активации Т-лимфоцита

Таблица 2. Токсины *Staphylococcus aureus* и чувствительные к ним рецепторы человека [48]

Токсин	α-токсин	LukAB	LukED	HlgAB	HlgCB	PVL
Целевые субстраты	ADAM10	CD11β	CCR5 CXCR1 CXCR ACKR1	CCR2 CXCR1 CXCR ACKR1	C5aR  C5L2	C5aR  C5L2
<b>Клетки</b>						
Нейтрофилы		+	+	+	+	+
Моноциты	+	+	+	+	+	+
Макрофаги		+	+	+	+	
Дендритные клетки		+	+			
Т-клетки	+		+			
В-клетки	+					
Эритроциты	+		+	+	+	

**Стафилококковые энтеротоксины**

Стафилококковые энтеротоксины впервые были описаны М.А. Varber в 1914 году как «трупный яд» — ptomaine (от греческого ptōma — труп). С действием данных веществ было связано возникновение рвоты и диареи у лиц, употребивших внутрь коровье молоко, инфицированное стафилококком [12]. Именно SE являются причиной развития клиники пищевого отравления при пероральном инфицировании золотистым стафилококком [27].

Неспецифическая активация стафилококковыми энтеротоксинами CD4+Т-лимфоцитов приводит к выраженному повышению продукции IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .

Имитация антигензависимого взаимодействия антигенпрезентирующей клетки с Т-лимфоцитами, осуществляемая SE, индуцируется двумя сигналами.

Сигнал 1 обусловлен взаимодействием суперантигена с TCR, которое обуславливает активацию протеинтирозинкиназы (protein tyrosine kinases — PTK), которая, в свою очередь, фосфорилирует тирозиновые активирующие мотивы интрадоменов TCR, что приводит к фосфорилированию фосфолипазы  $\gamma$  (phospholipase C gamma — PLC- $\gamma$ ) [33, 38]. Функционирование фосфолипазы  $\gamma$  активирует протеинкиназу C (protein kinase C — PKC), которая возбуждает фактор транскрипции NF- $\kappa$ B и способствует увеличению внутриклеточной концентрации кальция, который активирует через кальциневрин фактор транскрипции NF-AT. Вторым сигналом активации Т-клеток являются поверхностные молекулы антигенпрезентирующей клетки и Т-лимфоцита. Показано, что в суперантиген-индуцированной активации Т-клеток

**Таблица 3. Гены, которые индуцируются SAg *Staphylococcus aureus* [33]**

Процесс	Гены	Основная функция
Иммунный ответ	IL-6, TNF- $\alpha$ , LTA, IL-17A, IL-22	Защита макроорганизма от патогенов, развитие воспаления
	IFN- $\gamma$	Защита макроорганизма от патогенов, развитие воспаления
	CXCL11, CXXC5, CCL7, XCL1	Защита макроорганизма от патогенов, хемотаксис
	CISH, CIITA, GBP2, TRAF1, RGS16	Трансдукция сигнала
	PDE4DIP, PDE4B, PTGER3, P2RY14	Трансдукция сигнала
	NEDD9, GNAS, CSF1R	Трансдукция сигнала
	STAT1, STAT2, STAT3, IRF7	Факторы транскрипции
	BATF, BATF2	IFN-индуцибельные факторы транскрипции
	SOCS1, SOCS2, SOCS3	Супрессоры сигнального каскада JAK/STAT
	CD69, CD74, ICAM	Регуляция иммунного ответа
	NRP2	Сигнальный компонент
	Rel A, Rel, NF $\kappa$ B $\alpha$	Регуляторы фактора транскрипции NF- $\kappa$ B
Ответ на поражение ДНК	RIPK2	Интерактор ДНК-сенсора
	CTPS, UPP1	Участие в синтезе нуклеиновых кислот
	PIM1, PIM2	Репарация ДНК
	GADD45G	Адаптерная молекула репарации ДНК
Оксидативный стресс	SIAH2	Убиквитин E3 лигаза
	KCNE4	Поддержка целостности мембраны
	JunB	Стресс-индуцированные факторы транскрипции
	MGST1	Клеточная протекция
Метаболический стресс	IL-2, IL-2RA, MACF1	Регулятор клеточной пролиферации
	FABP4, CD36	Регуляция обмена жирных кислот
	HK1, PDK4, PGS1	Клеточный метаболизм
Апоптоз	PLSCR1, NR4A1	Поддержка целостности мембраны
	CD40, TNFRSF9	TNFRSF (рецептор смерти)
	Casp 4, CFLAR	Регулятор каспазы
	VCAN, LMNB1	Cell matrix breakdown
	BCL2, BCL6	Антиапоптотический регулятор
	CCND2	Регулятор клеточного цикла

происходит взаимодействие LFA-1 Т-лимфоцита с молекулой адгезии ICAM-1 антигенпрезентирующей клетки и CD28 Т-лимфоцита с костимулирующей молекулой CD80 антигенпрезентирующей клетки [36, 38]. Данное взаимодействие приводит к активации митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase — MAPK), внеклеточной регулируемой киназы (extracellular signal regulated kinase — ERK) и c-Jun N-терминальной киназы (c-Jun N-terminal kinase — JNK), определяя активацию транскрипционных факторов NF-κB, NF-AT и AP-1 [34, 50]. Транслокация факторов транскрипции в ядро клетки и их взаимодействие с энхансерами целевых генов усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-2, IL-6, TNF-α, IFN-γ) и хемокинов, в частности CCL2, вызывающего хемотаксис моноцитов и макрофагов. Продуцируемые цитокины могут выступать в качестве третьего сигнала активации Т-лимфоцитов. Цитокины IL-1β и TNF-α могут активировать фибробласты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, обеспечивая воспалительную среду для активации Т-клеток. Влияние провоспалительных цитокинов на гепатоциты приводит к продукции острофазовых белков [33, 34].

Помимо активации CD4+Т-клеток, SE непосредственно взаимодействуют и с другими клетками организма: эпителиоцитами, макрофагами, эозинофилами, В-лимфоцитами и тучными клетками. Подобно макрофагам, эозинофилы и тучные клетки могут быть не только непосредственно активированы SE, но и функционировать в качестве вспомогательных клеток для активации Т-клеток. Взаимодействие SE с эпителиальными клетками слизистой оболочки способствует их активации и продукции хемокинов, рекрутирующих нейтрофилы и макрофаги [21]. Альвеолярные макрофаги под влиянием SE усиливают продукцию IL-8/CXCL8, рекрутирующего нейтрофилы; эотаксина, рекрутирующего эозинофилы; и IL-6 [14, 39].

Энтеротоксин SEB способствует развитию Th2-ассоциированного ответа и подавляет активность Трег-клеток, индуцируя состояние пролонгированного воспаления [57]. Взаимодействие эпителиальных клеток человека с SEB активирует продукцию IL-5, тимического стромального лимфопоэтина и GM-CSF [8]. Установлено, что уровень содержания антител IgE к энтеротоксину коррелирует с вероятностью развития бронхиальной астмы и концентрацией маркера аллергических процессов — катионного белка эозинофилов. Низкие дозы SEB индуцируют продукцию цитокинов в легких и приводят к увеличению представительства эозинофилов, в то время как высокие дозы SEB вызывают увеличение количества нейтрофилов и моноцитов в ткани легкого и способны индуцировать развитие интерстициальной пневмонии [46].

### Токсин 1 синдрома токсического шока

Фактор вирулентности TSST-1, взаимодействуя с CD40 или другим неопределенным рецептором эпителиальных клеток, индуцирует продукцию провоспалительных хемокинов: IL-8/CXCL8, CCL20, которые рекрутируют нейтрофилы и дендритные клетки соответственно. Важно также отметить, что эпителиальные клетки взаимодействуют с TSST-1 менее эффективно, чем Т- и антигенпрезентирующие клетки [4, 32, 53]. Содействие TSST-1 *Staphylococcus aureus* в процессе активации CD4+Т-лимфоцитов приводит к продукции широкого спектра цитокинов: IL-1β, IL-2, IL-6, IFN-γ, TNF-α. Так, Norbert Stich и соавт. [56] показали, что TSST-1 способствует продукции IL-2 Т-клетками не только в очаге поражения, но и в селезенке. Совместное действие TSST-1 и LPS приводит к более выраженной гиперцитокинемии, преимущественно обусловленной гиперпродукцией IL-6, IFN-γ, TNF-α, чем влияние только TSST-1. Вероятно, данный синергизм обусловлен TSST-1-зависимым усилением экспрессии TLR4 на моноцитах. Показано, что после стимуляции TSST-1 провоспалительные цитокины IL-6, IFN-γ, TNF-α в основном продуцируются макрофагами и дендритными клетками, а не Т-лимфоцитами. Таким образом, авторы считают, что в ответ на действие TSST-1 *Staphylococcus aureus* первично активируются CD4+Т-клетки, которые в последующем способствуют усилению экспрессии IL-6, IFN-γ, TNF-α макрофагами и дендритными клетками. Гиперпродукция цитокинов может достигать такого уровня, при котором развивается клиника токсического шока.

Также TSST-1 может быть причинно-значимым фактором развития аутоиммунных процессов, в частности аутоиммунного артрита [50].

### Поверхностный протеин А

Поверхностный протеин А (surface protein A — SpA) активно экспрессируется практически всеми штаммами *Staphylococcus aureus*. Молекула SpA в N-терминальной сигнальной последовательности содержит пять повторных доменов (E, D, A, B, C), обладающих аффинитетом к IgG, в C-терминальном регионе — LPXTG мотив, которым протеин SpA прикрепляется к поверхности бактериальной клетки [22, 42].

Поверхностный протеин А взаимодействует с рецепторами тумор-некротизирующего фактора (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 1 — TNFR1) и эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) клеток макроорганизма [41].

Рецептор TNFR1 экспрессируется на различных типах клеток легочной ткани и при возбуждении протеином SpA, который непосредственно связывается с данным рецептором при помо-

щи своих IgG-связывающих доменов, имитируя TNF-TNFR1 взаимодействие, активирует провоспалительные и антиапоптотические сигнальные пути [23]. Установлено, что SpA-TNFR1 взаимодействие через TRAF2/TRADD/RIP1/MAPK и фактор транскрипции NF- $\kappa$ B индуцирует высвобождение эпителиальными клетками хемокина CXCL8, который рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения [46].

Протеин SpA, взаимодействуя с EGFR, стимулирует металлопептидазу ADAM17 (ADAM metalloproteinase domain 17), которая расщепляет TNFR1 [24]. Протеолитическими целями ADAM17 также являются амфирегулин, TGF- $\alpha$ , синдиқан-1. ADAM17, расщепляя лиганды на поверхности клетки, способствует дальнейшей активации EGFR, ERK1/2 и продукции CXCL8 (рис. 2) [9]. Активация EGFR индуцирует репарацию эпителия и продукцию муцина [5].

Бактерии *Staphylococcus aureus* также индуцируют экспансию В-клеток через связывание белка SpA с Fab доменом VH3 IgM-рецепторов В-клеток [1].

## Гемолизины

### $\alpha$ -токсин

Основным секретиремым фактором вирулентности *Staphylococcus aureus* является  $\alpha$ -токсин, или  $\alpha$ -гемолизин, который представляет собой солю-

табный мономерный порообразующий протеин [7]. Гемолизин связывается и активирует дизинтегрин и металлопротеиназу 10 (ADAM metalloproteinase domain 10 — ADAM10) в эпителиальных, эндотелиальных и мононуклеарных клетках. Взаимодействуя с мембраносвязанным протеином ADAM10 на эпителиальных клетках, Т- и В-лимфоцитах,  $\alpha$ -токсин образует гептамер, формирующий малую пору, пропускающую ионы, что приводит к гибели клетки [48]. В мононуклеарных клетках  $\alpha$ -гемолизин активирует протеин NLRP3 (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing gene family, pyrin domain containing 3), способствуя формированию инфламмосомы. Показано, что протеин ADAM10 имеет решающее значение для  $\alpha$ -гемолизин-индуцированной активации NLRP3-инфламмосомы в человеческих моноцитах. Гемолизин-индуцированная гибель клеток опосредована активацией NLRP3-инфламмосомы. Токсический  $\alpha$ -гемолизин активирует пироптоз, обуславливая выброс больших объемов провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 [11, 17, 18, 52]. Глобальный дефицит NLRP3 за счет делеции гена сопровождается снижением смертности мышей, инфицированных *Staphylococcus aureus*. Однако дефицит протеина ADAM10 в клетках миелоидного происхождения сопровождается увеличением бактериальной нагрузки при стафилококковой инфекции [6]. Необходимо отметить, что активность инфламмосомы индуцируют и  $\beta$ -,  $\sigma$ -токсины, и PVL [45]. Также  $\alpha$ -гемолизин связывается с металлопро-

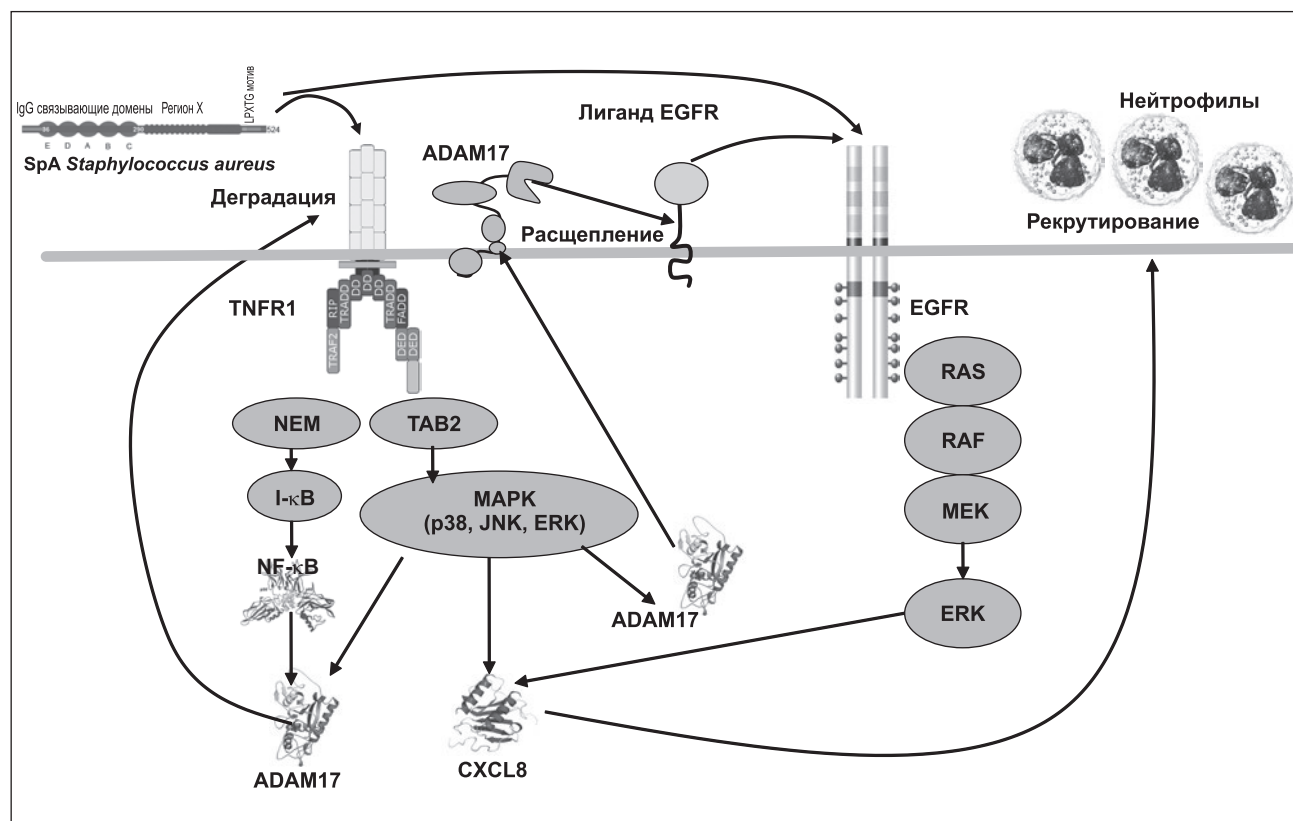


Рисунок 2. Действие поверхностного протеина A *Staphylococcus aureus*



теиназой ADAM10, что приводит к расщеплению E-кадгерина и нарушению эпителиального барьера [28, 59].

### Лейкоцидин LukAB

Лейкоцидин LukAB связывается с  $\alpha$ -компонентом макрофагального интегрина I (CD11 $\beta$ ) фагоцитов (нейтрофилов, моноцитов, макрофагов), индуцируя их гибель [15].

### Лейкоцидин LukED и $\gamma$ -токсин

Целевыми протеинами лейкоцидина LukAB и  $\gamma$ -токсина являются типичные хемокиновые рецепторы CCR5, CXCR1, CXCR2 и атипичный хемокиновый рецептор ACKR1 (atypical chemokine receptor 1), используя которые LukAB вызывает гибель клетки [48].

### Лейкоцидин Пантона — Валентина

Лейкоцидин PVL представляет собой протеин, кодируемый двумя котранскрибируемыми генами lukF-PV и lukS-PV. Лейкоцидин PVL формирует октамерные поры в клеточных мембранах нейтрофилов и макрофагов [51]. Как пороформирующий токсин PVL индуцирует апоптоз клеток, индуцируя NLRP3-инфламмосомы [26]. Также PVL возбуждает TLR2, способствуя развитию воспаления легочной ткани [61].

В развитии стафилококковой пневмонии особое участие принимают патоген-ассоциированные молекулярные структуры *Staphylococcus aureus*: пептидогликаны, тейхоевые и липотейхоевые кислоты, ДНК бактерии, взаимодействующие с образ-распознающими рецепторами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

- Lapko AV, Sour DN, Golubovic VP. Peptide analogues of the epitopes of protein A interaction with Ig antibodies, their synthesis and investigation of target properties. *Vestsi Natsyianal'nay Akademii Navuka Belarusi*. 2105 April;4:56-61. (in Russian).
- Luniova EY. Methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus* infection — pathogens. In: *Proceedings of Russian Scientific Practical Conference: Zyryanovsky reading December 10-11, 2015*; 2015. 268-269p. (in Russian).
- Nikolaev IV, Anokhin VA. *Staphylococcal infections in pediatrics. Prakticheskaja medicina*. 2010;1(40):24-27. (in Russian).
- Aubert V, Schneeberger D, Sauty A, et al. Induction of tumor necrosis factor alpha and interleukin-8 gene expression in bronchial epithelial cells by toxic shock syndrome toxin 1. *Infect Immun*. 2000 Jan;68(1):120-4. doi: 10.1128/IAI.68.1.120-124.2000.
- Basbaum C, Li D, Gensch E, et al. Mechanisms by which gram-positive bacteria and tobacco smoke stimulate mucin induction through the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Novartis Found Symp*. 2002;248:171-6; discussion 176-80, 277-82. PMID: 12568494.
- Becker RE, Berube BJ, Sampedro GR, et al. Tissue-specific patterning of host innate immune responses by *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin. *J Innate Immun*. 2014;6(5):619-31. doi: 10.1159/000360006.
- Berube BJ, Bubeck-Wardenburg J. *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel)*. Jun; 2013;5(6):1140-66. doi: 10.3390/toxins5061140.
- Bleier BS, Singleton A, Nocera AL et al. P-glycoprotein regulates *Staphylococcus aureus* enterotoxin B-stimulated interleukin-5 and thymic stromal lymphopoietin secretion in organotypic mucosal explants. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Feb;6(2):169-77. doi: 10.1002/alr.21566.
- Breshears LM, Schlievert PM, Peterson ML. A disintegrin and metalloproteinase 17 (ADAM17) and epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling drive the epithelial response to *Staphylococcus aureus* toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1). *J Biol Chem*. 2012 Sep 21;287(39):32578-87. doi: 10.1074/jbc.M112.352534.
- Clarke SR, Foster SJ. Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Adv Microb Physiol*. 2006;51:187-224. PMID: 17010697. doi: 10.1016/S0065-2911(06)51004-5.
- Craven RR, Gao X, Allen IC, et al. *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin activates the NLRP3-inflammasome in human and mouse monocytic cells. *PLoS One*. 2009 Oct 14;4(10):e7446. doi: 10.1371/journal.pone.0007446.
- Cretenet M, Even S, Le Loir Y. Unveiling *Staphylococcus aureus* enterotoxin production in dairy products: a review of recent advances to face new challenges. *J Dairy Sci*. 2011;91(2):127-50. doi: 10.1007/s13594-011-0014-9.
- DeLeo FR, Otto M, Kreiswirth BN, Chambers HF. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010 May 1;375(9725):1557-68. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61999-1.
- Desouza IA, Camargo EA, Mariano NS, et al. Role of sensory innervation in the rat pulmonary neutrophil recruitment induced by staphylococcal enterotoxins type A and B. *Eur J Pharmacol*. 2009 Jun 24;613(1-3):128-34. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.04.010.
- DuMont AL, Yoong P, Day CJ, et al. *Staphylococcus aureus* LukAB cytotoxin kills human neutrophils by targeting the CD11b subunit of the integrin Mac-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun 25;110(26):10794-9. doi: 10.1073/pnas.1305121110.
- Dunyach-Remy C, Ngba Essebe C, Sotto A, Lavigne JP. *Staphylococcus aureus* Toxins and Diabetic Foot Ulcers: Role in Pathogenesis and Interest in Diagnosis. *Toxins (Basel)*. 2016 Jul 7;8(7). pii: E209. doi: 10.3390/toxins8070209.
- Ezekwe EA Jr, Weng C, Duncan JA. ADAM10 Cell Surface Expression but Not Activity Is Critical for *Staphylococcus aureus*  $\alpha$ -Hemolysin-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome in Human Monocytes. *Toxins (Basel)*. 2016 Mar 30;8(4):95. doi: 10.3390/toxins8040095.
- Fitzpatrick EA, You D, Shrestha B, et al. A Neonatal Murine Model of MRSA Pneumonia. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169273. doi: 10.1371/journal.pone.0169273.
- Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol*. 2014 Jan;12(1):49-62. doi: 10.1038/nrmicro3161.
- Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225:226-43. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00681.x.
- Fujisawa N, Hayashi S, Kurdowska A et al. Staphylococcal enterotoxin A-induced injury of human lung endothelial cells and IL-8 accumulation are mediated by TNF-alpha. *J Immunol*. 1998 Nov 15;161(10):5627-32. PMID: 9820542.
- Ganesh VK, Liang X, Geoghegan JA, et al. Lessons from the Crystal Structure of the *S. aureus* Surface Protein Clumping Factor A in Complex With Tefibazumab, an Inhibiting Monoclonal Antibody. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:328-38. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.09.027.
- Gómez MI, O'Seaghda M, Magarjee M et al. *Staphylococcus aureus* protein A activates TNFR1 signaling through conserved IgG binding domains. *J Biol Chem*. 2006 Jul 21;281(29):20190-6. doi: 10.1074/jbc.M601956200.
- Gómez MI, Lee A, Reddy B, et al. *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):842-8. doi: 10.1038/nm1079.
- Grumann D, Nübel U, Bröker BM. *Staphylococcus aureus* toxins—their functions and genetics. *Infect Genet Evol*. 2014 Jan;21:583-92. doi: 10.1016/j.meegid.2013.03.013.

26. Holzinger D, Gieldon L, Mysore V, et al. Staphylococcus aureus Pantone-Valentine leukocidin induces an inflammatory response in human phagocytes via the NLRP3 inflammasome. *J Leukoc Biol*. 2012 Nov;92(5):1069-81. doi: 10.1189/jlb.0112014.
27. Huvenne W, Hellings PW, Bachert C. Role of staphylococcal superantigens in airway disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;161(4):304-14. doi: 10.1159/000350329.
28. Inoshima I, Inoshima N, Wilke GA, et al. A Staphylococcus aureus pore-forming toxin subverts the activity of ADAM10 to cause lethal infection in mice. *Nat Med*. 2011 Sep 18;17(10):1310-4. doi: 10.1038/nm.2451.
29. Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood Culture in Evaluation of Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hosp Pediatr*. 2015 Jun;5(6):324-36. doi: 10.1542/hpeds.2014-0138.
30. Kloos WE, Smith PB. Staphylococci. In: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ, Truant JP, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1980. p. 83-87.
31. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H. Nasal carriage of Staphylococcus aureus: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev*. 1997 Jul;10(3):505-20. PMID: 9227864.
32. Krakauer T. Stimulant-dependent modulation of cytokines and chemokines by airway epithelial cells: cross talk between pulmonary epithelial and peripheral blood mononuclear cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002 Jan;9(1):126-31. doi: 10.1128/CDLI.9.1.126-131.2002.
33. Krakauer T, Pradhan K, Stiles BG. Staphylococcal Superantigens Spark Host-Mediated Danger Signals. *Front Immunol*. 2016 Feb 2;7:23. doi: 10.3389/fimmu.2016.00023.
34. Krakauer T, Stiles BG. The staphylococcal enterotoxin (SE) family: SEB and siblings. *Virulence*. 2013 Nov 15;4(8):759-73. doi: 10.4161/viru.23905.
35. Kulhankova K, King J, Salgado-Pabón W. Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression. *Immunol Res*. 2014 Aug;59(1-3):182-7. doi: 10.1007/s12026-014-8538-8.
36. Levy R, Rotfogel Z, Hillman D, et al. Superantigens hyperinduce inflammatory cytokines by enhancing the B7-2/CD28 costimulatory receptor interaction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Oct 18;113(42):E6437-E6446. doi: 10.1073/pnas.1603321113.
37. Liu Y, Xu Z, Yang Z, et al. Characterization of community-associated Staphylococcus aureus from skin and soft-tissue infections: a multicenter study in China. *Emerg Microbes Infect*. 2016 Dec 21;5(12):e127. doi: 10.1038/emi.2016.128.
38. Louis-Dit-Sully C, Blumenthal B, Duchniewicz M, et al. Activation of the TCR complex by peptide-MHC and superantigens. *EXS*. 2014;104:9-23. doi: 10.1007/978-3-0348-0726-5\_2.
39. Mariano NS, de Mello GC, Ferreira T, et al. Pre-exposure to Staphylococcal enterotoxin A exacerbates the pulmonary allergic eosinophil recruitment in rats. *Int Immunopharmacol*. 2010 Jan;10(1):43-9. doi: 10.1016/j.intimp.2009.09.017.
40. McMullan BJ, Bowen A, Blyth CC, et al. Epidemiology and Mortality of Staphylococcus aureus Bacteremia in Australian and New Zealand Children. *JAMA Pediatr*. 2016 Oct 1;170(10):979-86. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.1477.
41. Mendoza Bertelli A, Delpino MV, Lattar S, et al. Staphylococcus aureus protein A enhances osteoclastogenesis via TNFR1 and EGFR signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Oct;1862(10):1975-83. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.07.016.
42. Nagarajan R, Hendrickx AP, Ponnuraj K. The crystal structure of the ligand-binding region of serine-glutamate repeat containing protein A (SgrA) of Enterococcus faecium reveals a new protein fold: functional characterization and insights into its adhesion function. *FEBS J*. 2016 Aug;283(16):3039-55. doi: 10.1111/febs.13792.
43. Ogston A. Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol*. 1882 Jul;16(Pt 4):526-67. PMID: 17231444.
44. Palavecino EL. Clinical, epidemiologic, and laboratory aspects of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Methods Mol Biol*. 2014;1085:1-24. doi: 10.1007/978-1-62703-664-1\_1.
45. Parker D, Ahn D, Cohen T, Prince A. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):19-53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
46. Parker D, Prince A. Immunopathogenesis of Staphylococcus aureus pulmonary infection. *Semin Immunopathol*. 2012 Mar;34(2):281-97. doi: 10.1007/s00281-011-0291-7.
47. Pinchuk IV, Beswick EJ, Reyes VE. Staphylococcal enterotoxins. *Toxins (Basel)*. 2010 Aug;2(8):2177-97. doi: 10.3390/toxins2082177.
48. Reyes-Robles T, Torres VJ. Staphylococcus aureus Pore-Forming Toxins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016 Jul 13. doi: 10.1007/82\_2016\_16.
49. Sharma P, Wang N, Kranz DM. Soluble T cell receptor V $\beta$  domains engineered for high-affinity binding to staphylococcal or streptococcal superantigens. *Toxins (Basel)*. 2014 Jan 28;6(2):556-74. doi: 10.3390/toxins6020556.
50. Shokrollahi MR, Noorbakhsh S, Aliakbari M, Tabatabaei A. Searching the Staphylococcal Superantigens: Enterotoxins A, B, C, and TSST1 in Synovial Fluid of Cases With Negative Culture Inflammatory Arthritis. *Jundishapur J Microbiol*. 2014 Jul;7(7):e11647. doi: 10.5812/jjm.11647.
51. Shrestha B. Review on Pantone Valentine leukocidin toxin carriage among Staphylococcus aureus. *J Nepal Health Res Council*. 2013 Sep;11(25):305-12. PMID: 24908537.
52. Soong G, Chun J, Parker D, Prince A. Staphylococcus aureus activation of caspase 1/calpain signaling mediates invasion through human keratinocytes. *J Infect Dis*. 2012 May 15;205(10):1571-9. doi: 10.1093/infdis/jis244.
53. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, et al. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jul;26(3):422-47. doi: 10.1128/CMR.00104-12.
54. Spencer DA, Thomas MF. Necrotising pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2014 Sep;15(3):240-5; quiz 245. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.001.
55. Stach CS, Herrera A, Schlievert PM. Staphylococcal superantigens interact with multiple host receptors to cause serious diseases. *Immunol Res*. 2014 Aug;59(1-3):177-81. doi: 10.1007/s12026-014-8539-7.
56. Stich N, Waclavicek M, Model N, Eibl MM. Staphylococcal superantigen (TSST-1) mutant analysis reveals that t cell activation is required for biological effects in the rabbit including the cytokine storm. *Toxins (Basel)*. 2010 Sep;2(9):2272-88. doi: 10.3390/toxins2092272.
57. Tilahun AY, Chowdhary VR, David CS, Rajagopalan G. Systemic inflammatory response elicited by superantigen destabilizes T regulatory cells, rendering them ineffective during toxic shock syndrome. *J Immunol*. 2014 Sep 15;193(6):2919-30. doi: 10.4049/jimmunol.1400980.
58. Uchiyama T, Imanishi K, Miyoshi-Akiyama T, Kata H. Staphylococcal superantigens and the diseases they cause. In: Alouf JE, Popoff MR, editors. *The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins*. 3rd edition. London: Academic Press; 2006. p. 830-43.
59. Wilke GA, Bubeck-Wardenburg J. Role of a disintegrin and metalloprotease 10 in Staphylococcus aureus alpha-hemolysin-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jul 27;107(30):13473-8. doi: 10.1073/pnas.1001815107.
60. Zecconi A, Scali F. Staphylococcus aureus virulence factors in evasion from innate immune defenses in human and animal diseases. *Immunol Lett*. 2013 Feb;150(1-2):12-22. doi: 10.1016/j.imlet.2013.01.004.
61. Zivkovic A, Sharif O, Stich K, et al. TLR 2 and CD14 mediate innate immunity and lung inflammation to staphylococcal Pantone-Valentine leukocidin in vivo. *J Immunol*. 2011 Feb 1;186(3):1608-17. doi: 10.4049/jimmunol.1001665.

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### Розвиток імунної відповіді при стафілококовій пневмонії (частина 1)

**Резюме.** В огляді літератури викладені сучасні дані про патоген-асоційовані молекулярні структури *Staphylococcus aureus* та його роль у виникненні пневмонії: активації і модуляції імунної відповіді, оксидативного і метаболічного стресу, апоптозу клітин. Особливу увагу приділено факторам

вірулентності збудника, які можуть індукувати запальний процес без активації образ-розпізнавальних рецепторів.

**Ключові слова:** пневмонія; *Staphylococcus aureus*; імунна відповідь; патоген-асоційовані молекулярні структури; огляд

---

Abaturov A.E., Nikulina A.A.

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

### Development of the immune response in pneumonia due to *Staphylococcus aureus* (part 1)

**Abstract.** The literature review presents modern data on the pathogen-associated molecular structures of *Staphylococcus aureus* and its role in the occurrence of pneumonia: activation and modulation of the immune response, oxidative and metabolic stress, apoptosis. Particular attention is paid to the

factors of virulence of the pathogen, which can induce an inflammatory process without activating the image-recognition receptors.

**Keywords:** pneumonia; *Staphylococcus aureus*; immune response; pathogen-associated molecular patterns; review