



Абатуров А.Е., Никулина А.А.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Развитие иммунного ответа при стафилококковой пневмонии (часть 2)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:416-28. DOI: 10.22141/2224-0551.12.3.2017.104236

Резюме. В статье проанализирована роль образраспознающих рецепторов, участвующих в рекогниции патогенассоциированных молекулярных структур *Staphylococcus aureus*. Показаны основы функционирования макрофагальных и моноцитарных NLRP3, NLRC5, NLRP7, AIM2 инфламмасом, которые формируют активные формы провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 во время развития пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*.

Ключевые слова: пневмония; *Staphylococcus aureus*; иммунный ответ; образраспознающие рецепторы; инфламмасомы

Рекогниция патогенассоциированных структур *Staphylococcus aureus*

Краткая характеристика сенсоров патогенассоциированных молекулярных структур (pathogen associated molecular patterns — PAMP) *Staphylococcus aureus* представлена в табл. 1.

Toll-подобные рецепторы

В развитии воспаления легочной ткани при инфицировании бактериями *Staphylococcus aureus* принимают участие TLR2, TLR4, TLR8, TLR9 [2, 74, 82].

TLR2

Рецептор TLR2 представляет собой основной PRR врожденного иммунитета, используемый макроорганизмом в процессе защиты от бактерий *Staphylococcus aureus* [54].

Ключевое значение рецептора TLR2 в патогенезе стафилококковых инфекций продемонстрировано в многочисленных научных работах. Развитие стафилококковой пневмонии у экспериментальных животных сопровождается избыточной экспрессией TLR2 [4].

Активация TLR2 эпителиоцитов сопровождается высвобождением антимикробных пептидов

(antimicrobial peptides — AMP), провоспалительных цитокинов и хемокинов, привлекающих нейтрофилы, препятствующих колонизации бактериями *Staphylococcus aureus* слизистой оболочки полости носа [76, 84].

Установлено, что отсутствие TLR2 сопровождается снижением резистентности к бактериям *Staphylococcus aureus*. В частности, колонизация бактериями *Staphylococcus aureus* носоглотки TLR2-дефицитных нокаутных мышей (*Tlr2*^{-/-}), как правило, сопровождается развитием инвазивной формы заболевания, а у мышей дикого типа — самопроизвольной санацией [91]. При интраназальном введении бактерий *Staphylococcus aureus* нокаутным мышам (*Tlr2*^{-/-}) бактериальное носительство золотистого стафилококка в носоглотке развивалось в 10 раз чаще, чем у мышей дикого типа [30]. У нокаутных мышей (*Tlr2*^{-/-}) во время стафилококковой инфекции наблюдается достоверно меньший уровень продукции IL-1 β и TNF- α , чем у мышей дикого типа [51]. В то же время TLR2-дефицитные макрофаги сохраняют способность продуцировать значительные объемы цитокинов. Причиной сохранения цитокиновой продукции, по всей вероятности, является наличие активирующих сигналов, ассоциированных с другими типами PRR [64]. Од-

Таблица 1. Характеристика суперсемейств образраспознающих рецепторов, участвующих в рекогниции PAMP грамположительных бактерий

Образраспознающие рецепторы (pattern recognition receptors — PRR)	Локализация	Лиганды	Адаптерные молекулы	Факторы транскрипции	Эффекторные цитокины
Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR)	Мембраны клетки, мембраны эндосом	PAMP, ДНК	MyD88	NF-κB AP-1	Провоспалительные цитокины
NOD-подобные рецепторы (Nod-like receptors — NLR)	Цитоплазма	PAMP (пептидогликаны — PGN)	MyD88	NF-κB	IL-1β, IL-18

нако отсутствие рецепторов TLR2 не оказывает достоверного влияния на исход заболевания [75]. У мышей *Tlr2*^{-/-} смертность увеличивается только в случае внутривенного пути инфицирования золотистым стафилококком [89]. В противоположность этому мыши *Myd88*^{-/-} высокочувствительны к золотистому стафилококку независимо от пути инфицирования [73].

В функционировании TLR2 принимают участие аксессуарные молекулы CD14, CD36 [79].

В последнее время доказано, что молекула CD14 принимает участие в рекогниции не только LPS, но и липотейхоевых кислот (LTA). Молекула CD14 в организме представлена в солютабной и мембрано-связанной форме. Солютабная форма CD14 участвует в транспортировке PAMP патогенов к стоковым липопотеинам высокой плотности, в связи с чем предупреждает развитие воспаления. Мембрано-связанная молекула CD14 является корецептором TLR макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов и способствует процессу рекогниции и активации провоспалительных сигнальных путей [1].

Установлено, что LTA золотистого стафилококка могут взаимодействовать с молекулой CD14 [32]. Дотация солютабной молекулы CD14 подавляет воспаление, индуцированное LTA золотистого стафилококка [34]. В то же время стафилококковая инфекция как у нокаутных мышей *Cd14*^{-/-}, так и у мышей дикого типа протекает со сравнимым уровнем выраженности симптоматики и частоты летального исхода [33].

Мембранный гликопротеин CD36 представляет собой скавенджер-рецептор [26]. Рецептор CD36 участвует в рекогниции диацилглицеридов. Молекула CD36 принимает участие в процессах рекогниции диацилглицеридов совместно с димером TLR2/TLR6, но не с димером TLR2/TLR1 [36]. Коэкспрессия CD36 с TLR2 или с TLR6 сопровождается достоверным повышением активности фактора транскрипции NF-κB в ответ на действие LTA *Staphylococcus aureus* [79].

Ингибирование мембрано-связанной молекулы CD14 или рецептора CD36 на поверхности цитоплазматической мембраны моноцитов предотвращает связывание LTA, что, в свою очередь, уменьшает TLR2-опосредованную продукцию TNF-α [79].

Рецептор TLR2 участвует в рекогниции PAMP (N-терминального региона липопотеинов (Lpp), TA, LTA, PGN) грамположительных бактерий, в том числе и бактерий *Staphylococcus aureus*, и экспрессируется многочисленными типами клеток ткани легкого (эпителиоцитами, эндотелиоцитами, моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными, тучными клетками). Лигандами также являются: α-токсин, фенолсолютабные модулины и лейкоцидин Пантона — Валентина *Staphylococcus aureus* [29, 45, 54, 78, 101].

Staphylococcus aureus индуцированное возбуждение TLR2 сопровождается возбуждением внутриклеточных сигнальных путей: MyD88/PI3K/Akt, MyD88/JNK, MyD88/ERK, MyD88/p38-MAPK и активацией факторов транскрипции NF-κB, AP-1 [43, 61, 97].

Самыми мощными лигандами TLR2 из стафилококковых PAMP признаны Lpp. Бактерии *Staphylococcus aureus* экспрессируют более 50 Lpp. Выделяют особые тандемные Lpp или SitC, гены которых располагаются в островке патогенности *vSaa* [77]. Матурация Lpp включает в себя несколько посттрансляционных модификаций, наиболее важной из которых является связывание диацилглицерина диацилглицеринацетилтрансферазой 1,2-диацилглицерина с жирной кислотой, в результате чего образуются кофермент А и триацилглицерин. Эта модификация имеет важное значение для распознавания TLR2 [57]. Считалось, что грамположительные бактерии, как бактерии лишённые *Int* гена, в основном содержат диацилированные липопотеины. Однако установлено, что в стенке золотистого стафилококка присутствуют триацилированные Lpp, в частности стафилококковый липопротейн SitC, который содержит три жирные кислоты [58]. Димер TLR2/TLR1 распознает триацильные Lpp (Pam3-Cys-Ser-Lys4, Pam3CSK4), а димер TLR2/TLR6 — диацильные Lpp (Pam2CSK4 или MALP2) [41, 54].

Стафилококковый липопротейн SitC, активируя TLR2, MyD88-зависимым способом стимулирует продукцию TNF-α и IL-6 макрофагами [59]. Стимуляция лигандом Pam3CSK4 TLR2 человеческих полиморфноядерных лейкоцитов индуцирует продукцию ряда цитокинов (IL-1β, IL-8/CXCL8, CCL3, CCL4, CCL20, CXCL-2 и CXCL1) [14, 28]. Активация TLR2 Pam3CSK4 увеличивает экспрес-

сию L-селектина и CD11b/CD18, участвующих в миграции нейтрофилов из кровеносного русла в ткань легкого, и приводит к усилению активности нейтрофильного фагоцитоза [7, 16].

В то же время взаимодействие Tlr2 с Pam3CSK4, предшествующее инфицированию метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA), приводит за счет подавления экспрессии хемокинов Cxcl1 и Cxcl2 к снижению выраженности нейтрофильной инфильтрации ткани легкого у мышей [14]. Yi-Guo Chen и соавт. [14] считают, что применение Pam3CSK4 до инфицирования MRSA может стать новым направлением лечения, рестриктурирующим чрезмерный воспалительный ответ, угрожающий деструкцией легких, за счет снижения инфильтрации нейтрофилами ткани легкого.

Учитывая, что сенсинг TLR2-активных липопротеинов связан с бактериальным размножением или потерей целостности клеточной стенки *Staphylococcus aureus* [35], по мнению Isabelle Bekeredjian-Ding и соавт. [6], центральная роль TLR2 в предотвращении стафилококковой инфекции может быть обусловлена двумя TLR2-зависимыми эффектами: 1) активацией продукции AMP, которые вызывают порообразование в бактериальных стенках и, как следствие, гибель патогена, что исключает необходимость последующего рекрутинга фагоцитов; 2) прайминг-эффектом, в основе которого лежит TLR2-зависимая преактивация внутриклеточных сенсоров эпителиальных клеток и иммунцитов, которые в случае вторжения *Staphylococcus aureus* в клетку индуцируют механизмы внутриклеточного лизиса бактерий.

Тейхоевые кислоты (ТА) и LTA золотистого стафилококка относятся к умеренным по силе влияния триггерам TLR2. Вместе с тем установлено, что d-аланилированные ТА и LTA *Staphylococcus aureus* индуцируют активную продукцию цитокинов и хемокинов моноцитами или макрофагами. Тейхоевые кислоты вызывают продукцию TNF- α и CXCL2, а LTA *Staphylococcus aureus* — TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-10, IL-8/CXCL8, CCL2, CCL3, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, фактора 5a комплемента, лейкотриена B4, способствуя развитию воспалительной реакции. Липотейхоевые кислоты *Staphylococcus aureus* в большей степени вызывают продукцию хемокинов (IL-8/CXCL8, CCL2, CCL3) и в меньшей степени — провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12). Однако для проявления провоспалительного эффекта необходима очень высокая концентрация LTA, примерно от 1 до 10 мкг/мл (10^5 – 10^7 КОЕ *Staphylococcus aureus* содержит 1 мкг LTA) [29]. Таким образом, ТА и LTA *Staphylococcus aureus*, используя TLR2-ассоциированные сигнальные пути, способствуют привлечению преимущественно нейтрофилов в очаг стафилококковой инфекции.

Стафилококковые PGN стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов

(TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8/CXCL8) моноцитами, макрофагами и VEGF- α фибробластами. Характерной особенностью PGN *Staphylococcus aureus* является отсутствие способности индуцировать синтез противовоспалительного IL-10. Необходимо отметить, что PGN бактерий *Staphylococcus aureus* являются относительно слабым триггером TLR2 (их TLR-индуцирующая активность примерно в 100 раз ниже, чем LPS), вклад которого носит преимущественно акселеративный характер по отношению к активности воспаления, индуцированного другими, более активными стафилококковыми PAMP, такими как Lpp [28, 44].

Стафилококковые порообразующие токсины — фенолсолнотабные модулины (phenol soluble modulins — PSM) играют ключевую роль в проявлении патогенности штаммов MRSA. Среди PSM различают пять α -пептидов (σ -токсин и PSM α 1–4) и два β -пептида (PSM β 1–2) [81, 93]. Данные факторы вирулентности связываются с формилпептидным рецептором-2 (formyl peptide receptor 2 — FPR2), инициируя хемотаксис нейтрофилов и дендритных клеток [53]. Стафилококковые фенолсолнотабные модулины PSM α 3 через TLR2-зависимую активацию p38-MAPK/CREB индуцируют секрецию IL-10 дендритными клетками и подавляют TLR2-индуцированную секрецию TNF- α , IL-12 и IL-6. Также PSM ингибируют Th1-клетки, но активируют Foxp3⁺ Treg-клетки [2, 3]. Продукцией IL-10 наиболее быстро на *Staphylococcus aureus* индуцированное возбуждение TLR2 реагируют CD19⁺CD11b⁺CD5⁺B1a-регуляторные клетки [62].

Представляет интерес вероятность существования у TLR2 протективной роли, предупреждающей развитие дисфункции миокарда, ассоциированной со стафилококковой инфекцией [51].

В целом активация TLR2, особенно в ранние периоды заболевания, способствует развитию Th₁- и Th₁₇-ответа [50, 86]. Однако диацильные Lpp, активируя TLR2, способствуют продукции тимического стромального лимфопоэтина (thymic stromal lymphopoietin — TSLP) [92], что содействует развитию Th₂-ассоциированной реакции клеток и подавлению дифференцировки наивных T-лимфоцитов в Th₁- и Th₁₇-клетки [9]. И кроме того, PAMP *Staphylococcus aureus*, представляющие собой лиганды TLR2, индуцируя продукцию IL-10, способствуют развитию толерантности и подавлению воспалительного процесса в стадии реконвалесценции.

Таким образом, рецепторы TLR2 играют ключевую роль в развитии стафилококковой инфекции. В острый период заболевания TLR2, индуцируя продукцию цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют нейтрофилы и повышают активность фагоцитоза бактерий *Staphylococcus aureus*, способствуют развитию воспалительной реакции, а в период реконвалесценции, вызывая продукцию IL-10 и пролиферацию Treg-клеток, участвуют в ингибировании активности воспаления.

TLR4

Вероятность участия рецептора TLR4 в развитии иммунного ответа на инфицирование *Staphylococcus aureus* в последнее время вызывает научно обоснованные сомнения [13]. Несмотря на доказанность возбуждающего влияния лейкоцидина золотистого стафилококка на TLR4 [40], инфицирование бактериями *Staphylococcus aureus* не сопровождается ни TLR4-зависимой активацией фактора транскрипции NF-κB, ни продукцией провоспалительных цитокинов [13].

Bin Liu и соавт. [65] продемонстрировали, что TLR4 макрофагов в кооперации с TLR2 могут принимать участие в распознавании PAMP *Staphylococcus aureus*. В частности, они показали, что TLR2 и TLR4 макрофагов физически взаимодействуют друг с другом, играя уникальную роль в регуляции продукции воспалительных цитокинов (TNF-α, IL-12p40 и IL-10) и хемокина CCL5 во время инфекции, вызванной золотистым стафилококком.

TLR8

Anne Krüger и соавт. [55] установили, что высвобождаемая при деградации золотистого стафилококка одноцепочечная РНК взаимодействует с рецептором TLR8 клеток макроорганизма. Согласно данным Bjarte Bergström и соавт. [7], возбуждение одноцепочечной РНК бактерий *Staphylococcus aureus* рецептора TLR8 макрофагов и моноцитов активирует TAK1-зависимые и TAK1-независимые внутриклеточные сигнальные пути. Активация TAK1-зависимого пути инициирует фактор транскрипции IRF5, что приводит к продукции IFN-β и IL-12, в то время как возбуждение TAK1-независимого сигнального пути активирует транслокацию фактора транскрипции NF-κB в ядро клетки с последующей продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1β и IL-18).

TLR9

Иммунитеты распознают внутриклеточно расположенную чужеродную ДНК, экспрессия которой происходит во время роста или гибели патогенных агентов, при помощи нескольких цитоплазматических сенсоров, одним из которых является TLR9 [37, 56, 66] — первый идентифицированный PRR из рецепторов, распознающих ДНК [19]. Рецептор TLR9 участвует в рекогниции CpG ДНК *Staphylococcus aureus* [100], в том числе и MRSA [90]. Однако, по мнению Yan Sun и соавт. [87], продемонстрировавших сопоставимые уровни цитокиновой продукции при инфицировании *Staphylococcus aureus* роговицы нокаутных мышей (*Tlr9*^{-/-}) и мышей дикого типа, рецептор TLR9 не играет существенной роли в развитии стафилококковой инфекции.

В то же время установлено, что CpG ДНК *Staphylococcus aureus* значительно усиливает *Staphylococcus aureus* индуцированный фагоцитоз и аутофагию *in vitro* за счет активации JNK и p38, но не

ERK ((extracellular regulated kinase)) ассоциированных сигнальных путей у *Tlr9*^{+/+} макрофагов по сравнению с нокаутными *Tlr9*^{-/-} первичными перитонеальными макрофагами [96].

Dane Parker и Alice Prince [80] показали, что дендритные клетки *in vitro* при помощи эндоцитоза поглощают бактерии золотистого стафилококка USA300 штамма FPR3757, а *Staphylococcus aureus* индуцированный эндоцитоз сопровождается активацией TLR9-ассоциированных путей и продукцией IFN I типа. Активация TLR9 миелоидных дендритных клеток сопровождается возбуждением IRF1. Возбуждение экспрессии IFN I типа представляет собой классический ответ возбуждения эндосомальных и цитозольных рецепторов ДНК патогена [98]. TLR9-ассоциированная реакция дендритных клеток на эндоцитированные стафилококки развивается очень быстро: уже через 2 часа отмечается фосфорилирование факторов транскрипции IRF7 и STAT1. Dane Parker и Alice Prince [80] подчеркивают зависимость индукции секреции IFN I типа от причинно-значимого возбудителя инфекционного процесса. Так, если ДНК золотистого стафилококка индуцирует продукцию IFN I типа за счет возбуждения TLR9-ассоциированных сигнальных путей, то пневмококк — за счет активации ДНК сенсоров: Z-DNA-связывающего протеина 1 (Z-DNA binding protein 1 — ZBP1/ DNA-dependent activator of interferon regulatory transcription factors — DAI) и трансмембранного протеина 173 (transmembrane protein 173 — TMEM173/stimulator of interferon genes — STING).

Представляет научный интерес тот факт, что у мышей с делецией гена рецептора TLR9 (*Tlr9*^{-/-}) или рецептора IFN-α (*Ifnar*^{-/-}), инфицированных MRSA, в ранний период заболевания уровень бактериального клиренса из ткани легкого достоверно выше, чем у мышей дикого типа [80]. Данная особенность характерна именно для стафилококковой инфекции. При респираторной инфекции, вызванной другими бактериальными патогенами, делеция гена *Tlr9* сопровождается снижением уровня бактериального клиренса [8, 21].

Однако, согласно данным Anne Jan van der Mee и соавт. [90], во время пневмонии, вызванной MRSA, у нокаутных мышей *Tlr9*^{-/-} отмечается более низкий уровень как активности бактериального клиренса (на протяжении первых 24 часов после инфицирования), так и содержания TNF-α и IL-6 (на протяжении первых 6 часов после инфицирования). В более поздний период пневмонии (особенно после 24 часов инфицирования MRSA) для мышей *Tlr9*^{-/-} характерны более высокие уровни концентрации IL-1β, IL-6, Cxcl2, Cxcl1 в их бронхоальвеолярной жидкости по сравнению с мышами дикого типа. Кроме того, у нокаутных мышей *Tlr9*^{-/-} наблюдается более выраженное увеличение представительства нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости в поздний период инфекционного процесса (через 24 и 48 часов после инфицирования MRSA). Актив-

вація TLR9 MRSA асоційована з рівнем продукції TNF- α [95].

Dane Parker і Alice Prince [80] припускають, що негативне впливання ефектів TLR9-асоційованого збудження лежить в основі високої частоти стафілококкової суперінфекції при гострих респіраторних вірусних інфекціях. Показано, що гострі респіраторні вірусні інфекції, особливо грипозна інфекція, протікають з активним рекрутуванням плазматичних дендритних кліток і посиленням продукції IFN I типу в органах дихання. В свою чергу, надмірна продукція IFN I типу, інгібує елімінацію бактерій *Staphylococcus aureus* з тканини легкого, сприяє розвитку очагового інфекційного процесу.

Таким чином, участь рецептора TLR9 в саногенезі пневмонії, викликаній бактеріями MRSA, ймовірно, призводить переважно до негативних наслідків, по крайній мірі в період початкової реакції на інфекційний агент.

Розвиток TLR-асоційованого цитокінового і антимікробного відповіді при стафілококковій пневмонії схематично представлено на рис. 1.

NOD-подібні рецептори

Внутрішньоклітинно локалізовані PAMP бактерій *Staphylococcus aureus* розпізнаються цитоплазматичними сенсорами, зокрема NLR. Пептидогликани, які представляють собою гетерополимери N-ацетил-D-глюкозаміна і N-ацетилмурамової кислоти, з'єднані β -1,4-глікозидними зв'язками, є основними лігандами NLR: NLRC1/NOD1 і NLRC2/NOD2 [27, 88].

Збудження NLRC1 і NLRC2 призводить до індукції сигнального шляху, асоційованого з рецепторною серин-треоніновою киназою-2 (receptor interacting serine/threonine kinase 2 — RIPK2) [68]. Рецептори NLRC1 експресуються практично всіма клітками організму, а NLRC2 — макрофагами, альвеолярними макрофагами, дендритними клітками, нейтрофілами, епітеліоцитами респіраторного тракту, кератиноцитами, ацидофільними ентероцитами слизової оболонки кишечника і ендотеліоцитами. Експресія NLRC1 переважно конститутивна, а NLRC2 — індукційна. Індуційними факторами продукції NLRC2 є IFN- γ і TNF- α [67].

Активність NLRC1 обумовлена взаємодією з діамінопіміловою кислотою (DAP) — iE-DAP (дипептидом γ -D-glutamyl-mesodiaminopimelic acid); NLRC2 — з мурамилдипептидом MurNAc-L-Ala-D-isoGln (muramyl dipeptide — MDP) [11, 27].

Присутність MDP в PGN характерно практично для всіх грампозитивних і грамотрицательних бактерій, зокрема *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae* і *Staphylococcus aureus*. Наявність iE-DAP властива PGN більшості грамотрицательних бактерій

і таких грампозитивних бактерій, як *Listeria monocytogenes* і *Bacillus subtilis* [12, 94]. В зв'язі з тим, що PGN стінок бактерій *Staphylococcus aureus* не містить iE-DAP, в імунітопатогенезі стафілококкової пневмонії непряме участь приймає тільки NLRC2. Однак рецептор NLRC1 в час стафілококкової пневмонії може модулювати активність NLRC2 [47].

Активність молекул NLRC2 через CARD-CARD-взаємодію призводить до їх олігомеризації і рекрутуванню кинази RIPK2 з наступним формуванням мультимолекулярного комплексу — нодосом. В 2005 році Koichi S. Kobayashi і соавт. [52] продемонстрували вирішальну роль кинази RIPK2 в внутрішньоклітинному сигнальному шляху, показавши, що ембріональні фібробласти, отримані від *Ripk2*-дефіцитних мишей, не здатні активувати NF- κ B в відповідь на введення агоністів NLRC2. Молекулярні тетрамери 2(NLRC2)-RIPK2 збуджують активуючий трансформуючий фактор росту β (TGF β) киназу (TGF-beta activated kinase 1 — TAK1) і активують IKK γ опосередковано — через K-63 з'єднане поліубіквітинилування. Цитоплазматично розташована активна киназа TAK1 фосфорилує інгібіторну суб'єдиницю IKK γ IKK, і комплекс IKK набуває активну димерну форму IKK α /IKK β . Збуджена IKK фосфорилує інгібіторні I κ B-білки, звільняючи ядерний фактор транскрипції NF- κ B. В результаті цього утворюється активний фактор транскрипції — гетеродимер p65/p50, який, імпортується в ядро клітки, індуктує транскрипцію генів, більшість з яких є основними учасниками регуляції запального процесу, неспецифічних і специфічних механізмів захисту. Активність NLRC2 призводить до збудження мітогенактивуючих протеїнкіназ (MAPK) — p38, ERK 1/2 і JNK (c-Jun N-terminal kinases) — при участі адаптерної молекули CARD9 (caspase recruitment domain family member 9) (рис. 2) [10, 63, 94].

Активність MDP рецептора NLRC2 індуктує механізми продукції декількох цитокінів (TNF- α , IL-1 α , IL-1 β), хемокінів (IL-8/CXCL8, GM-CSF) і адгезивних молекул (ICAM1, CD44 і TNFAIP6), які представляють критичні компоненти рекрутингу, активації прозапальних кліток, і індукції антибактеріальних пептидів, зокрема α -дефензину і β -дефензину-2 (HBD2) [94].

Ronan Kapetanovic і соавт. [46] продемонстрували, що рецептор NLRC2 сприяє запальній реакції в тканині легкого, але не є вирішальним фактором в процесі саногенезу стафілококкової пневмонії. Автори підкреслюють, що відсутність NLRC2 супроводжується помірною активністю запалення і сприяє одужанню експериментальних тварин при стафілококковій інфекції. В частині, нокаутні миші *Nod2*^{-/-} відносно стійкі до інфікування *Staphylococcus aureus*. Навіть інфікування високою

дозой 10^9 КОЕ стафилококка не приводило к повышению уровня летальности. Пневмония, вызванная *Staphylococcus aureus*, у нокаутных мышей *Nod2*^{-/-} сопровождалась достоверно меньшей потерей массы тела, чем у мышей дикого типа. Кроме того, уровень концентрации воспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости и инфильтрации нейтрофилами пораженной ткани легкого был достоверно более низким у нокаутных мышей *Nod2*^{-/-}, чем у мышей дикого типа. Также первичные макрофаги с дефицитом *Nlr2* или *Tlr2* характеризуются низкой потенцией продукции *TNF-α* в ответ на ин-

фицирование золотистым стафилококком. Тем не менее, несмотря на более низкие уровни провоспалительных цитокинов и рекрутинга нейтрофилов у нокаутных мышей *Nod2*^{-/-}, во время стафилококковой пневмонии наблюдается низкая бактериальная нагрузка в бронхоальвеолярной жидкости. Учитывая, что такие провоспалительные цитокины, как *TNF-α* и *IL-1β*, обладают способностью поддерживать рост бактерий [69, 70], их высокая концентрация в респираторном тракте может быть причиной более высокой бактериальной нагрузки у мышей дикого типа во время стафилококковой пневмонии.

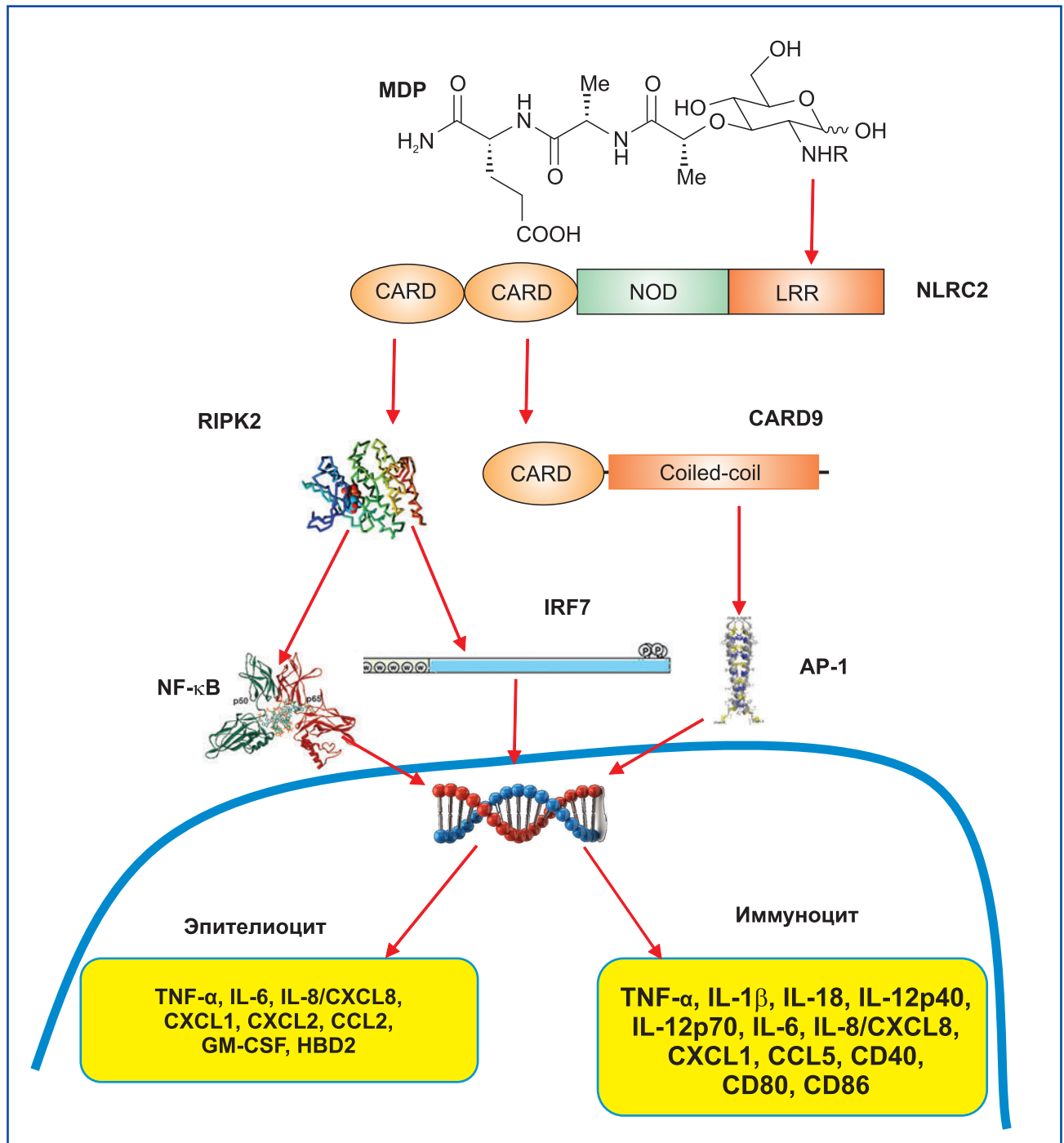


Рисунок 2. NLRC2-ассоциированные внутриклеточные сигнальные пути

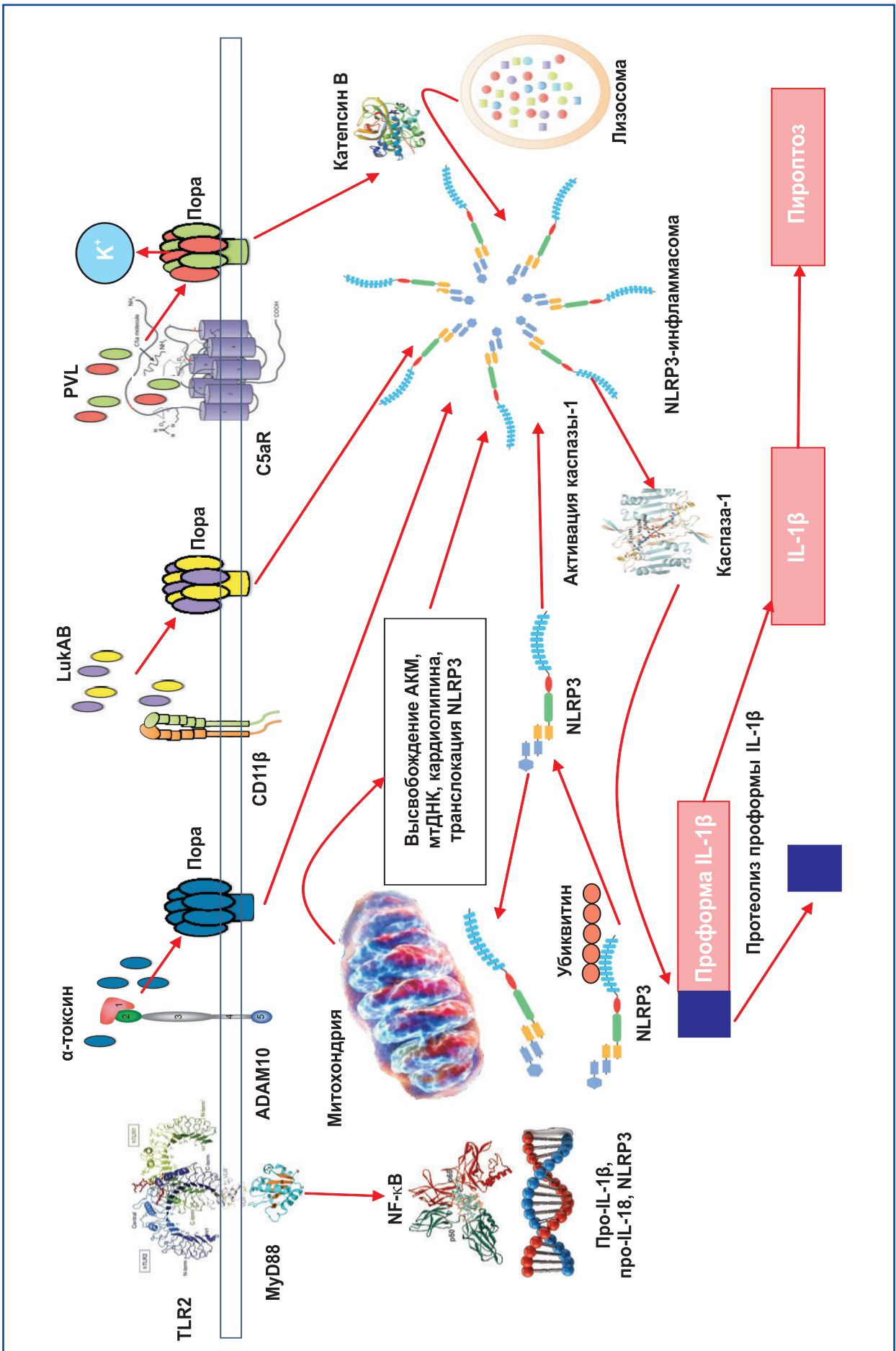


Рисунок 3. Активация и функционирование NLRP3-инфламмосомы при стафилококковой пневмонии

Результаты исследования Ronan Kapetanovic и соавт. [46] свидетельствуют о более значимой протекторной роли NLRC2 в лейкоцитах, присутствующих в просвете альвеол, чем в лейкоцитах, локализованных в ткани легкого во время стафилококковой пневмонии.

Инфламмосомы

В настоящее время установлено, что в развитии воспалительного ответа на инфицирование *Staphylococcus aureus* участвуют макрофагальные и моноцитарные NLRP3-, NLRC5-, NLRP7-, AIM2-инфламмосомы, которые формируют активные формы IL-1 β и IL-18. Развитие эффектов, связанных с активацией инфламмосом, во время стафилококковой инфекции протекает, как и во всех других случаях, в два этапа. На первом этапе происходит возбуждение TLR клеток макроорганизма РАМР бактериями *Staphylococcus aureus*, которое приводит к активации фактора транскрипции NF- κ B, вызывая продукцию структурных протеинов инфламмосом и проформ интерлейкинов семейства 1, которые накапливаются во внутриклеточном пространстве. На втором этапе происходит формирование и активация инфламмосом. В частности, активация NLRP3-инфламмосомы связана с действием экзогенных факторов: бактериальных токсинов или вирусных нуклеотидов, асбеста, диоксида кремния, ультрафиолетового облучения; эндогенных факторов (молекулярных структур, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMPS)): АТФ, митохондриальной ДНК (мтДНК), кристаллов (например, кристаллов уратов), агрегатов (например, β -амилоида), глюкозы, жирных кислот, холестерина. Изменение концентрации ионов калия, ассоциированное с их эффлюксом, за счет повышения проницаемости клеточной мембраны для K⁺ и Na⁺ является общим ассоциированным эффектом действия различных агонистов NLRP3-инфламмосомы. Необходимо подчеркнуть, что уменьшение внутриклеточной концентрации ионов K⁺ является достаточным фактором для активации NLRP3-инфламмосомы. Ассоциированная с инфламмосомами каспаза-1, расщепляя проформы интерлейкина, способствует формированию активных форм IL-1 β , IL-18, которые могут быть секретированы во внеклеточное пространство, где они индуцируют воспалительные эффекты. Так, IL-1 β вызывает многочисленные биологические эффекты, в том числе усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-37, G-CSF, GM-CSF), молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и VEGF), ферментов, участвующих в генерации активных кислород- и азотсодержащих метаболитов и синтезе медиаторов воспаления (NADPH, iNOS, COX-2, фосфолипазы A2). Также IL-1 β опосредует активацию нейтрофилов и способствует фагоцитозу патогенов. Внутриклеточный избыток активированной каспазы-1 может привести к особой гибели макрофагов и моноцитов — пироптозу, который со-

провождается массивным высвобождением провоспалительных цитокинов и DAMP. Порообразующие токсины могут дестабилизировать лизофagosомы во время фагоцитоза золотистого стафилококка, что вызывает NLRP3-зависимую секрецию цитокинов и NLRP3-независимую гибель клеток. Протеин NLRC5 связывается с NLRP3 и усиливает секрецию цитокинов; NLRP7, связываясь с АТФ, способствует активации каспазы-1 в ответ на инфицирование *Staphylococcus aureus* [15, 20, 39, 72, 85]. Активация AIM2-инфламмосомы в иммунocyтaх при стафилококковой инфекции происходит преимущественно при поражении центральной нервной системы [31].

NLRP3-инфламмосома

Во время стафилококковой инфекции триггерами NLRP3-инфламмосомы являются порообразующие токсины: α -токсин, лейкоцидины А и В (LukAB) и лейкоцидин Пантона — Валентина (PVL) бактерий *Staphylococcus aureus* [38, 48, 71].

Токсины бактерий *Staphylococcus aureus* взаимодействуют со специфическими рецепторами клеток макроорганизма, фиксируются на поверхности мембраны и формируют поры, через которые высвобождаются ионы K⁺ и активируется катепсин В (cathepsin В — CTSB), который опосредует запрограммированный некроз и активацию NLRP3-инфламмосомы (рис. 3) [24, 72].

Robin R. Craven и соавт. [17] впервые показали, что α -гемолизин *Staphylococcus aureus* индуцирует NLRP3-инфламмосому в клетках культуры.

Альвеолярные макрофаги являются основной мишенью α -гемолизина бактерий *Staphylococcus aureus*. Данный α -гемолизин активирует NLRP3-инфламмосому в альвеолярных макрофагах как *in vitro*, так и *in vivo*. Интересно отметить, что активность α -гемолизина по отношению к другим типам клеток респираторного тракта может быть опосредована через NLRP3-независимые сигнальные пути. Нокаутные мыши *Nlrp3*^{-/-}, лишенные протеина NLRP3, не полностью защищены от патогенного действия золотистого стафилококка, секретирующего α -гемолизин [48]. Ejiofor A.D. Ezekwe и соавт. [25] продемонстрировали, что для проявления активности α -гемолизина в эпителиальных и эндотелиальных клетках необходимо участие ADAM10. А в человеческих моноцитах протеин ADAM10 играет решающую роль в α -гемолизин-опосредованной активации NLRP3-инфламмосомы. Медикаментозная блокада взаимодействия ADAM10 с α -гемолизином приводит к снижению активации NLRP3-инфламмосомы и гибели моноцитов. Удаление протеина ADAM10 в иммунocyтaх или глобальный дефицит протеина NLRP3, согласно данным экспериментальных исследований стафилококковой инфекции у мышей, сопровождаются снижением уровня летальности по сравнению с мышами дикого типа. В то же время удаление протеина ADAM10 в миелоидных клетках способствует повышению уровня бактериальной нагрузки [5].

Лейкоцидин LukAB является доминирующим токсином, который вызывает гибель человеческих фагоцитов во время стафилококковой инфекции [22]. Jason H. Melehan и соавт. [71] установили, что действие лейкоцидина LukAB *Staphylococcus aureus* достаточно для индукции такого уровня каспазы-1 и секреции IL-1 и IL-18 в CD14⁺ моноцитах, который может вызвать гибель клеток. Данные эффекты LukAB характеризуются зависимостью от связывания LukAB с его клеточным рецептором CD11b, которое приводит к активации NLRP3-инфламмосомы моноцитов. Значение LukAB в активации NLRP3-инфламмосомы при инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, у человека, по мнению Jason H. Melehan и соавт. [71], вероятно, недооценено из-за данных, полученных при исследовании стафилококковой инфекции у мышей, клетки которых устойчивы к LukAB-опосредованному лизису. Лейкоцидин LukAB связывается с человеческим интегрином CD11b почти в 1000 раз активнее, чем с мышинным CD11b [23].

Установлено, что PVL-чувствительные клетки первично связываются с субъединицей LukS-PV лейкоцидина Пантона — Валентина бактерий *Staphylococcus aureus*, а затем с субъединицей LukF-PV. Субъединица LukS-PV лейкоцидина PVL связывается с моноцитами, макрофагами и нейтрофилами, но не взаимодействует с лимфоцитами. Лейкоцидин PVL является сильным триггером NLRP3-инфламмосомы. Связывание лейкоцидина PVL с моноцитами и макрофагами приводит к высвобождению каспазо-1-зависимых провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-18. Лейкоцидин PVL активирует NLRP3-инфламмосому миелоидных клеток. Специфическое ингибирование PVL-зависимой активации NLRP3-инфламмосомы значительно снижает вероятность развития последующего пироптоза [38].

Делеция гена *Nlrp3* у мышей сопровождается улучшением клинического течения стафилококковой пневмонии, не оказывая влияния на уровень бактериальной нагрузки [48].

Высокая активность NLRP3-инфламмосомы приводит к развитию пироптоза, сопровождаемого гибелью клетки и выраженным поражением ткани легкого. Таким образом, медикаментозное ингибирование активности NLRP3-инфламмосомы может быть использовано в терапии тяжелой стафилококковой пневмонии. В частности, антигипергликемическое средство глибенкламид обладает NLRP3-ингибирующим действием [60].

NLRC5-инфламмосома

Молекула протеина NLRC5, принадлежащая к протеиновому субсемейству NLRC, содержит N-терминальный домен CARD, большой центральный домен NACHT и C-терминальный домен LRR, который характеризуется самой длинной аминокислотной последовательностью среди протеинов NLRC [99]. Протеин NLRC5, как и другие предста-

вители субсемейства NLRC, участвует в антибактериальной защите организма. Экспрессия NLRC5 отмечается в разнообразных типах клеток, в том числе в макрофагах, дендритных клетках, В-, Т-клетках и фибробластах. Экспрессию NLRC5 индуцирует IFN- γ . Факторы вирулентности золотистого стафилококка, которые могли бы способствовать активации протеина NLRC5, до настоящего времени не идентифицированы. Показано, что нокаут NLRC5 в THP1-клетках (клетках линии человеческих моноцитов, полученных от пациента с острым моноцитарным лейкозом) сопровождается выраженным снижением уровня секреции IL-1 в ответ на инфицирование золотистым стафилококком [18].

NLRP7-инфламмосома

АТФ-зависимый протеин NLRP7 участвует в различных пато- и физиологических процессах, в том числе в регуляции эмбрионального развития, процесса воспаления и в рекогниции микробных липопептидов [83]. Ген NLRP7 экспрессируется в моноцитах, Т- и В-клетках человека. Низкие концентрации протеина NLRP7 способствуют секреции IL-1 β , а высокий уровень содержания NLRP7 ингибирует расщепление проформы IL-1 β [42]. Протеин NLRP7 является сенсором ацилированных липопептидов бактерий *Staphylococcus aureus*. Нокаут NLRP7 в THP1 клетках проявляется низким уровнем *Staphylococcus aureus* индуцированной секреции IL-1 β и увеличением количества бактерий, расположенных внутриклеточно, но не влияет на активность *Staphylococcus aureus* индуцированной гибели клеток [49]. В то же время гиперэкспрессия NLRP7 в THP1 клетках сочетается с увеличением *Staphylococcus aureus* индуцированной гибели клеток [83].

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

References

1. Anas A, van der Poll T, de Vos AF. (2010). Role of CD14 in lung inflammation and infection. *Crit Care*. 2010;14(2):209. doi: 10.1186/cc8850.
2. Armbruster NS, Richardson JR, Schreiner J et al. PSM Peptides of *Staphylococcus aureus* Activate the p38-CREB Pathway in Dendritic Cells, Thereby Modulating Cytokine Production and T Cell Priming. *J Immunol*. 2016 Feb 1;196(3):1284-92. doi: 10.4049/jimmunol.1502232.
3. Armbruster NS, Richardson JR, Schreiner J, et al. *Staphylococcus aureus* PSM peptides induce tolerogenic dendritic cells upon treatment with ligands of extracellular and intracellular TLRs. *Int J Med Microbiol*. 2016 Dec;306(8):666-74. doi: 10.1016/j.ijmm.2016.09.002.
4. Barbar SD, Pauchard LA, Bruyère R et al. Mechanical Ventilation Alters the Development of *Staphylococcus aureus* Pneumonia in Rabbit. *PLoS One*. 2016 Jul 8;11(7):e0158799. doi: 10.1371/journal.pone.0158799.
5. Becker RE, Berube BJ, Sampedro GR et al. Tissue-specific patterning of host innate immune responses by *Staphylococcus aureus* α -toxin. *J Innate Immun*. 2014;6(5):619-31. doi: 10.1159/000360006.
6. Bekerredjian-Ding I, Stein C, Uebele J. The Innate Immune Response Against *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015 Dec 15. doi: 10.1007/82_2015_5004.

7. Bergström B, Aune MH, Awuh JA et al. TLR8 Senses Staphylococcus aureus RNA in Human Primary Monocytes and Macrophages and Induces IFN- β Production via a TAK1-IKK β -IRF5 Signaling Pathway. *J Immunol*. 2015 Aug 1;195(3):1100-11. doi: 10.4049/jimmunol.1403176.
8. Bhan U, Lukacs NW, Osterholzer JJ et al. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells. *J Immunol*. 2007 Sep 15;179(6):3937-46. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.3937.
9. Bjerkan L, Sonesson A, Schenck K. Multiple Functions of the New Cytokine-Based Antimicrobial Peptide Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 Jul 5;9(3):41. pii: E41. doi: 10.3390/ph9030041.
10. Byndloss MX, Keestra-Gounder AM, Bäuml AJ, Tsois RM. NOD1 and NOD2: New Functions Linking Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation. *DNA Cell Biol*. 2016 Jul;35(7):311-3. doi: 10.1089/dna.2016.3396.
11. Caruso R, Warner N, Inohara N, Núñez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*. 2014 Dec 18;41(6):898-908. doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.010.
12. Chamaillard M, Girardin SE, Viala J, Philpott DJ. Nods, Nalps and Naip: intracellular regulators of bacterial-induced inflammation. *Cell Microbiol*. 2003 Sep;5(9):581-92. doi: 10.1046/j.1462-5822.2003.00304.x.
13. Chantratita N, Tandhavanant S, Seal S et al. TLR4 genetic variation is associated with inflammatory responses in Gram-positive sepsis. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jan;23(1):47.e1-47.e10. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.028.
14. Chen YG, Zhang Y, Deng LQ et al. Control of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Pneumonia Utilizing TLR2 Agonist Pam3CSK4. *PLoS One*. 2016 Mar 14;11(3):e0149233. doi: 10.1371/journal.pone.0149233.
15. Choubey D, Panchanathan R. Absent in Melanoma 2 proteins in SLE. *Clin Immunol*. 2017 Jan 3;176:42-48. doi: 10.1016/j.clim.2016.12.011.
16. Conejeros I, Gibson AJ, Werling D et al. Effect of the synthetic Toll-like receptor ligands LPS, Pam3CSK4, HKLM and FSL-1 in the function of bovine polymorphonuclear neutrophils. *Dev Comp Immunol*. 2015 Oct;52(2):215-25. doi: 10.1016/j.dci.2015.05.012.
17. 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.
18. Davis BK, Roberts RA, Huang MT et al. Cutting edge: NLRP3-dependent activation of the inflammasome. *J Immunol*. 2011 Feb 1;186(3):1333-7. doi: 10.4049/jimmunol.1003111.
19. Dempsey A, Bowie AG. Innate immune recognition of DNA: A recent history. *Virology*. 2015 May;479-480:146-52. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.013.
20. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*. 2011 May;41(5):1203-17. doi: 10.1002/eji.201141550.
21. Duggan JM, You D, Cleaver JO. Synergistic interactions of TLR2/6 and TLR9 induce a high level of resistance to lung infection in mice. *J Immunol*. 2011 May 15;186(10):5916-26. doi: 10.4049/jimmunol.1002122.
22. DuMont AL, Yoong P, Liu X, et al. Identification of a crucial residue required for Staphylococcus aureus LukAB cytotoxicity and receptor recognition. *Infect Immun*. 2014 Mar;82(3):1268-76. doi: 10.1128/IAI.01444-13.
23. 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.
24. DuMont AL, Torres VJ. Cell targeting by the Staphylococcus aureus pore-forming toxins: it's not just about lipids. *Trends Microbiol*. 2014 Jan;22(1):21-7. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.004.
25. Ezekwe EA Jr, Weng C, Duncan JA. ADAM10 Cell Surface Expression but Not Activity Is Critical for Staphylococcus aureus α -Hemolysin-Mediated Activation of the NLRP3 Inflammasome in Human Monocytes. *Toxins (Basel)*. 2016 Mar 30;8(4):95. doi: 10.3390/toxins8040095.
26. Fioravanti J, Medina-Echeverez J, Berraondo P. Scavenger receptor class B, type I: a promising immunotherapy target. *Immunotherapy*. 2011 Mar;3(3):395-406. doi: 10.2217/imt.10.104.
27. Fisher JF, Mobashery S. Host-guest chemistry of the peptidoglycan. *J Med Chem*. 2010 Jul 8;53(13):4813-29. doi: 10.1021/jm100086u.
28. Fournier B. The function of TLR2 during staphylococcal diseases. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013 Jan 4;2:167. doi: 10.3389/fcimb.2012.00167.
29. Fournier B, Philpott DJ. Recognition of Staphylococcus aureus by the innate immune system. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):521-40. doi: 10.1128/CMR.18.3.521-540.2005.
30. González-Zorn B, Senna JP, Fiette L et al. Bacterial and host factors implicated in nasal carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in mice. *Infect Immun*. 2005 Mar;73(3):1847-51. doi: 10.1128/IAI.73.3.1847-1851.2005.
31. Hanamsagar R, Aldrich A, Kielian T. Critical role for the AIM2 inflammasome during acute CNS bacterial infection. *J Neurochem*. 2014 May;129(4):704-11. doi: 10.1111/jnc.12669.
32. Hattar K, Grandel U, Moeller A et al. Lipoteichoic acid (LTA) from Staphylococcus aureus stimulates human neutrophil cytokine release by a CD14-dependent, Toll-like-receptor-independent mechanism: Autocrine role of tumor necrosis factor- α in mediating LTA-induced interleukin-8 generation. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):835-41. PMID: 16521278.
33. Hazjot A, Hijjiya N, Schultz K et al. CD14 plays no major role in shock induced by Staphylococcus aureus but down-regulates TNF- α production. *J Immunol*. 1999 Apr 15;162(8):4801-5. PMID: 10202023.
34. Hermann C, Spreitzer I, Schröder NW et al. Cytokine induction by purified lipoteichoic acids from various bacterial species--role of LBP, sCD14, CD14 and failure to induce IL-12 and subsequent IFN- γ release. *Eur J Immunol*. 2002 Feb;32(2):541-51. doi: 10.1002/1521-4141(200202)32:2<541::AID-IMMU541>#62;3.CO;2-P.
35. Hilmi D, Parcina M, Stollewerk D et al. Heterogeneity of host TLR2 stimulation by Staphylococcus aureus isolates. *PLoS One*. 2014 May 8;9(5):e96416. doi: 10.1371/journal.pone.0096416.
36. Hoebe K, Georgel P, Rutschmann S et al. CD36 is a sensor of diacylglycerides. *Nature*. 2005 Feb 3;433(7025):523-7. doi: 10.1038/nature03253.
37. Holm CK, Paludan SR, Fitzgerald KA. DNA recognition in immunity and disease. *Curr Opin Immunol*. 2013 Feb;25(1):13-8. doi: 10.1016/j.coi.2012.12.006.
38. 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.
39. Howrylak JA, Nakahira K. Inflammasomes: Key Mediators of Lung Immunity. *Annu Rev Physiol*. 2017 Feb 10;79:471-494. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105229.
40. Inden K, Kaneko J, Miyazato A, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of myeloid dendritic cells by leukocidin of Staphylococcus aureus. *Microbes Infect*. 2009 Feb;11(2):245-53. doi: 10.1016/j.micinf.2008.11.013.
41. Irvine KL, Hopkins LJ, Gangloff M, Bryant CE. The molecular basis for recognition of bacterial ligands at equine TLR2, TLR1 and TLR6. *Vet Res*. 2013 Jul 4;44:50. doi: 10.1186/1297-9716-44-50.
42. Janowski AM, Sutterwala FS. Atypical Inflammasomes. *Methods Mol Biol*. 2016;1417:45-62. doi: 10.1007/978-1-4939-3566-6_2.
43. Jiang KF, Zhao G, Deng GZ et al. Polydatin ameliorates Staphylococcus aureus-induced mastitis in mice via inhibiting TLR2-mediated activation of the p38 MAPK/NF- κ B pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2017 Feb;38(2):211-22. doi: 10.1038/aps.2016.123.
44. Juárez-Verdayes MA, Rodríguez-Martinez S, Cancino-Diaz ME, Cancino-Diaz JC. Peptidoglycan and muramyl dipeptide from Staphylococcus aureus induce the expression of VEGF-A in human limbal fibroblasts with the participation of TLR2-NF κ B and NOD2-EGFR. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan;251(1):53-62. doi: 10.1007/s00417-012-2130-5.
45. Kang SS, Sim JR, Yun CH, Han SH. Lipoteichoic acids as a major virulence factor causing inflammatory responses via Toll-like receptor 2. *Arch Pharm Res*. 2016 Nov;39(11):1519-29. doi: 10.1007/s12272-016-0804-y.
46. Kapetanovic R, Jouvion G, Fitting C et al. Contribution of NOD2 to lung inflammation during Staphylococcus aureus-induced

- pneumonia. *Microbes Infect.* 2010 Sep;12(10):759-67. doi: 10.1016/j.micinf.2010.05.003.
47. Kapetanovic R, Nahori MA, Balloy V et al. Contribution of phagocytosis and intracellular sensing for cytokine production by *Staphylococcus aureus*-activated macrophages. *Infect Immun.* 2007 Feb;75(2):830-7. doi: 10.1128/IAI.01199-06.
48. Kebaier C, Chamberland RR, Alnie IC et al. *Staphylococcus aureus* α -hemolysin mediates virulence in a murine model of severe pneumonia through activation of the NLRP3 inflammasome. *J Infect Dis.* 2012 Mar 1;205(5):807-17. doi: 10.1093/infdis/jir846.
49. Khare S, Dorfleutner A, Bryan NB et al. An NLRP7-containing inflammasome mediates recognition of microbial lipopeptides in human macrophages. *Immunity.* 2012 Mar 23;36(3):464-76. doi: 10.1016/j.immuni.2012.02.001.
50. Kim MR, Hong SW, Choi EB et al. *Staphylococcus aureus*-derived extracellular vesicles induce neutrophilic pulmonary inflammation via both Th1 and Th17 cell responses. *Allergy.* 2012 Oct;67(10):1271-81. doi: 10.1111/all.12001.
51. Kneuferrmann P, Sakata Y, Baker JS, et al. Toll-like receptor 2 mediates *Staphylococcus aureus*-induced myocardial dysfunction and cytokine production in the heart. *Circulation.* 2004 Dec 14;110(24):3693-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000143081.13042.04.
52. Kobayashi KS, Chamailard M, Ogura Y, et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science.* 2005 Feb 4;307(5710):731-4. doi: 10.1126/science.1104911.
53. Kretschmer D, Gleske AK, Rautenberg M et al. Human formyl peptide receptor 2 senses highly pathogenic *Staphylococcus aureus*. *Cell Host Microbe.* 2010 Jun 25;7(6):463-73. doi: 10.1016/j.chom.2010.05.012.
54. Kretschmer D, Hanzelmann D, Peschel A. Lipoprotein immunoproteomics question the potential of *Staphylococcus aureus* TLR2 agonists as vaccine antigens. *Proteomics.* 2016 Oct;16(20):2603-4. doi: 10.1002/pmic.201600351.
55. Krüger A, Oldenburg M, Chebrolu C et al. Human TLR8 senses UR/URR motifs in bacterial and mitochondrial RNA. *EMBO Rep.* 2015 Dec;16(12):1656-63. doi: 10.15252/embr.201540861.
56. Kumagai Y, Takeuchi O, Akira S. TLR9 as a key receptor for the recognition of DNA. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008 Apr 29;60(7):795-804. doi: 10.1016/j.addr.2007.12.004.
57. Kurokawa K, Gong JH, Ryu KH et al. Biochemical characterization of evasion from peptidoglycan recognition by *Staphylococcus aureus* D-alanylated wall teichoic acid in insect innate immunity. *Dev Comp Immunol.* 2011 Aug;35(8):835-9. doi: 10.1016/j.dci.2011.03.001.
58. Kurokawa K, Kim MS, Ichikawa R et al. Environment-mediated accumulation of diacyl lipoproteins over their triacyl counterparts in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 2012 Jul;194(13):3299-306. doi: 10.1128/JB.00314-12.
59. Kurokawa K, Lee H, Roh KB, et al. The Triacylated ATP Binding Cluster Transporter Substrate-binding Lipoprotein of *Staphylococcus aureus* Functions as a Native Ligand for Toll-like Receptor 2. *J Biol Chem.* 2009 Mar 27;284(13):8406-11. doi: 10.1074/jbc.M809618200.
60. Lamkanfi M, Mueller JL, Vitari AC et al. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *J Cell Biol.* 2009 Oct 5;187(1):61-70. doi: 10.1083/jcb.200903124.
61. Lee IT, Lin CC, Hsu CK et al. Resveratrol inhibits *Staphylococcus aureus*-induced TLR2/MyD88/NF- κ B-dependent VCAM-1 expression in human lung epithelial cells. *Clin Sci (Lond).* 2014 Sep;127(6):375-90. doi: 10.1042/CS20130816.
62. Leech JM, Lacey KA, Mulcahy ME et al. IL-10 Plays Opposing Roles during *Staphylococcus aureus* Systemic and Localized Infections. *J Immunol.* 2017 Feb 6. pii: 1601018. doi: 10.4049/jimmunol.1601018.
63. Leissinger M, Kulkarni R, Zemans RL et al. Investigating the role of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in bacterial lung infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1461-8. doi: 10.1164/rccm.201311-2103PP.
64. Lembo A, Kalis C, Kirschning CJ, et al. Differential contribution of Toll-like receptors 4 and 2 to the cytokine response to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium and *Staphylococcus aureus* in mice. *Infect Immun.* 2003 Oct;71(10):6058-62. doi: 10.1128/IAI.71.10.6058-6062.2003.
65. Liu B, Fu Y, Feng S et al. Involvement of RP105 and toll-like receptors in the activation of mouse peritoneal macrophages by *Staphylococcus aureus*. *Scand J Immunol.* 2013 Jul;78(1):8-16. doi: 10.1111/sji.12050.
66. Luecke S, Paludan SR. Innate recognition of alphaherpesvirus DNA. *Adv Virus Res.* 2015;92:63-100. doi: 10.1016/b.s.aivir.2014.11.003.
67. Lupfer C, Kanneganti TD. Unsolved Mysteries in NLR Biology. *Front Immunol.* 2013 Sep 17;4:285. doi: 10.3389/fimmu.2013.00285.
68. Maharana J, Dehury B, Sahoo JR et al. Structural and functional insights into CARDS of zebrafish (*Danio rerio*) NOD1 and NOD2, and their interaction with adaptor protein RIP2. *Mol Biosyst.* 2015 Aug;11(8):2324-36. doi: 10.1039/c5mb00212e.
69. McLaughlin RA, Hoogewerf AJ. Interleukin-1beta-induced growth enhancement of *Staphylococcus aureus* occurs in biofilm but not planktonic cultures. *Microb Pathog.* 2006 Aug-Sep;41(2-3):67-79. doi: 10.1016/j.micpath.2006.04.005.
70. Meduri GU, Kanangat S, Stefan J, Tolley E, Schaberg D. Cytokines IL-1beta, IL-6, and TNF-alpha enhance in vitro growth of bacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Sep;160(3):961-7. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9807080.
71. Melehani JH, James DB, DuMont AL, Torres VJ, Duncan JA. *Staphylococcus aureus* Leukocidin A/B (LukAB) Kills Human Monocytes via Host NLRP3 and ASC when Extracellular, but Not Intracellular. *PLoS Pathog.* 2015 Jun 12;11(6):e1004970. doi: 10.1371/journal.ppat.1004970.
72. Melehani JH, Duncan JA. Inflammasome Activation Can Mediate Tissue-Specific Pathogenesis or Protection in *Staphylococcus aureus* Infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;397:257-82. doi: 10.1007/978-3-319-41171-2_13.
73. Miller LS, O'Connell RM, Gutierrez MA et al. MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against *Staphylococcus aureus*. *Immunity.* 2006 Jan;24(1):79-91. doi: 10.1016/j.immuni.2005.11.011.
74. Mohamed W, Domann E, Chakraborty T et al. TLR9 mediates *S. aureus* killing inside osteoblasts via induction of oxidative stress. *BMC Microbiol.* 2016 Oct 3;16(1):230. PMID: 27716055. doi: 10.1186/s12866-016-0855-8.
75. Mullaly SC, Kubes P. The role of TLR2 in vivo following challenge with *Staphylococcus aureus* and prototypic ligands. *J Immunol.* 2006 Dec 1;177(11):8154-63. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.8154.
76. Negrini TC, Arthur RA, Waeiss RA et al. Salivary epithelial cells as model to study immune response against cutaneous pathogens. *Clin Transl Sci.* 2014 Feb;7(1):48-51. doi: 10.1111/cts.12113.
77. Nguyen MT, Kraft B, Yu W et al. The vSaa Specific Lipoprotein Like Cluster (lpl) of *S. aureus* USA300 Contributes to Immune Stimulation and Invasion in Human Cells. *PLoS Pathog.* 2015 Jun 17;11(6):e1004984. doi: 10.1371/journal.ppat.1004984.
78. Niebuhr M, Schorling K, Heratizadeh A, Werfel T. *Staphylococcal* α -toxin induces a functional upregulation of TLR-2 on human peripheral blood monocytes. *Exp Dermatol.* 2015 May;24(5):381-3. doi: 10.1111/exd.12674.
79. Nilsen NJ, Deininger S, Nonstad U et al. Cellular trafficking of lipoteichoic acid and Toll-like receptor 2 in relation to signaling: role of CD14 and CD36. *J Leukoc Biol.* 2008 Jul;84(1):280-91. doi: 10.1189/jlb.0907656.
80. Parker D, Prince A. *Staphylococcus aureus* induces type I IFN signaling in dendritic cells via TLR9. *J Immunol.* 2012 Oct 15;189(8):4040-6. doi: 10.4049/jimmunol.1201055.
81. Peschel A, Otto M. Phenol-soluble modulins and staphylococcal infection. *Nat Rev Microbiol.* 2013 Oct;11(10):667-73. doi: 10.1038/nrmicro3110.
82. Pietrocola G, Arciola CR, Rindi S, et al. Toll-like receptors (TLRs) in innate immune defense against *Staphylococcus aureus*. *Int J Artif Organs.* 2011 Sep;34(9):799-810. doi: 10.5301/ijao.5000030.
83. Radian AD, Khare S, Chu LH et al. ATP binding by NLRP7 is required for inflammasome activation in response to bacterial lipopeptides. *Mol Immunol.* 2015 Oct;67(2 Pt B):294-302. doi: 10.1016/j.molimm.2015.06.013.
84. Siegel SJ, Weiser JN. Mechanisms of Bacterial Colonization of the Respiratory Tract. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:425-44. doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104209.
85. Sokolowska A, Becker CE, Ip WK, et al. Activation of caspase-1 by the NLRP3 inflammasome regulates the NADPH oxidase NOX2 to

- control phagosome function. *Nat Immunol.* 2013 Jun;14(6):543-53. doi: 10.1038/ni.2595.
86. Sugitharini V, Shahana P, Prema A, Berla Thangam E. TLR2 and TLR4 co-activation utilizes distinct signaling pathways for the production of Th1/Th2/Th17 cytokines in neonatal immune cells. *Cytokine.* 2016 Sep;85:191-200. doi: 10.1016/j.cyto.2016.06.024.
87. Sun Y, Hise AG, Kalsow CM, Pearlman E. *Staphylococcus aureus*-induced corneal inflammation is dependent on Toll-like receptor 2 and myeloid differentiation factor 88. *Infect Immun.* 2006 Sep;74(9):5325-32. doi: 10.1128/IAI.00645-06.
88. Szweda P, Schielmann M, Kotlowski R, et al. Peptidoglycan hydrolases-potential weapons against *Staphylococcus aureus*. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2012 Dec;96(5):1157-74. doi: 10.1007/s00253-012-4484-3.
89. Takeuchi O, Hoshino K, Akira S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol.* 2000 Nov 15;165(10):5392-6. doi: 10.4049/jimmunol.165.10.5392.
90. van der Meer AJ, Achouti A, van der Ende A, et al. Toll-like receptor 9 enhances bacterial clearance and limits lung consolidation in murine pneumonia caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Mol Med.* 2016 Jun 24;22. doi: 10.2119/molmed.2015.00242.
91. von Eijff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *N Engl J Med.* 2001 Jan 4;344(1):11-6. doi: 10.1056/NEJM200101043440102.
92. Vu AT, Baba T, Chen X et al. *Staphylococcus aureus* membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Nov;126(5):985-93.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.002.
93. Wang R, Braughton KR, Kretschmer D et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med.* 2007 Dec;13(12):1510-4. doi: 10.1038/nm1656.
94. Wiese KM, Coates BM, Ridge KM. The Role of NOD-like Receptors in Pulmonary Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017 Feb 3. doi: 10.1165/rmb.2016-0375TR.
95. Wolf AJ, Arruda A, Reyes CN, et al. Phagosomal degradation increases TLR access to bacterial ligands and enhances macrophage sensitivity to bacteria. *J Immunol.* 2011 Dec 1;187(11):6002-10. doi: 10.4049/jimmunol.1100232.
96. Wu HM, Wang J, Zhang B, et al. CpG-ODN promotes phagocytosis and autophagy through JNK/P38 signal pathway in *Staphylococcus aureus*-stimulated macrophage. *Life Sci.* 2016 Sep 15;161:51-9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.07.016.
97. Wu J, Ding Y, Bi Y et al. *Staphylococcus aureus* induces TGF- β 1 and bFGF expression through the activation of AP-1 and NF- κ B transcription factors in bovine mammary gland fibroblasts. *Microb Pathog.* 2016 Jun;95:7-14. doi: 10.1016/j.micpath.2016.02.013.
98. Wu J, Chen ZJ. Innate immune sensing and signaling of cytosolic nucleic acids. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:461-88. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120156.
99. Yao Y, Qian Y. Expression regulation and function of NLRC5. *Protein Cell.* 2013 Mar;4(3):168-75. doi: 10.1007/s13238-012-2109-3.
100. Zhu YM, Miao JF, Fan HJ, Zou SX, Chen WH. Protective effect of CpG-DNA against mastitis induced by *Staphylococcus aureus* infection in a rat model. *Int Immunopharmacol.* 2007 Apr;7(4):435-43. PMID: 17321466. doi: 10.1016/j.intimp.2006.10.008.
101. Zivkovic A, Sharif O, Stich K et al. TLR 2 and CD14 mediate innate immunity and lung inflammation to staphylococcal Panton-Valentine leukocidin in vivo. *J Immunol.* 2011 Feb 1;186(3):1608-17. doi: 10.4049/jimmunol.1001665.

Получено 23.05.2017 ■

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

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

Розвиток імунної відповіді при стафілококовій пневмонії (частина 2)

Резюме. У статті проаналізовано роль образрозпізнавальних рецепторів, що беруть участь в рекогніції патогенасційованих молекулярних патернів *Staphylococcus aureus*. Показані основи функціонування макрофагальних і моноцитарних NLRP3, NLRC5, NLRP7, AIM2 інфлама-

сом, які формують активні форми прозапальних цитокинів IL-1 β і IL-18 під час розвитку пневмонії, викликаной *Staphylococcus aureus*.

Ключові слова: пневмонія; *Staphylococcus aureus*; імунна відповідь; образрозпізнавальні рецептори; інфламасоми

A.E. Abatur, A.A. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Development of the immune response in pneumonia due to *Staphylococcus aureus* (part 2)

Abstract. The article analyzes the role of pattern-recognition receptors involved in recognition of pathogen-associated molecular patterns of *Staphylococcus aureus*. There are shown the basic operation of macrophage and monocyte NLRP3, NLRC5, NLRP7, AIM2 inflammasomes that form the active

forms of pro-inflammatory cytokines IL-1-beta and IL-18 during the development of pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*.

Keywords: pneumonia; *Staphylococcus aureus*; immune response, pattern-recognition receptors; inflammasome