



## Развитие иммунного ответа при стафилококковой пневмонии (часть 4)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:648-56. doi: 10.22141/2224-0551.12.5.2017.109285

**Резюме.** В данной статье на основании литературных источников проанализирована ключевая роль хемокинов семейств СС, СХС и антимикробных пептидов в элиминации *Staphylococcus aureus*. Подробно описаны основные механизмы антистафилококковой активности кателицидина LL-37 в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*.

**Ключевые слова:** пневмония; *Staphylococcus aureus*; иммунный ответ; хемокины; антимикробные пептиды; кателицидины

### Хемокины

#### Хемокины семейства СС

##### CCR1, CCL3

Экспрессия CCL3 хемокина семейства СС эпителиальными клетками во время стафилококковой инфекции за счет его взаимодействия с клеточным рецептором CCR1 способствует рекрутированию Th<sub>1</sub>-клеток и, вероятно, альвеолярных макрофагов в очаг поражения [11, 58].

##### CCR2, CCL2

Альвеоциты при инфицировании бактериями *Staphylococcus aureus* продуцируют CCL2 [4], основной функцией которого является высвобождение моноцитов из костного мозга и транслокация их в кровеносное русло. Практически двукратное увеличение представительства моноцитов и макрофагов в бронхоальвеолярной жидкости отмечается уже через 4 часа после инфицирования *Staphylococcus aureus* [15]. Известно, что CCL2 также продуцируется макрофагами, лимфоцитами, базофилами, эпителиальными клетками, эндотелиальными клетками и фибробластами [24, 45].

#### Хемокины семейства СХС

##### CXCR1 и CXCR2, CXCL1 и CXCL2

Показано, что развитие стафилококковой инфекции сопровождается повышением продукции хемокинов CXCL1 и CXCL2, участвующих в рекрутинге нейтрофилов [59]. Необходимо отметить, что возбуждение Tlr2 (у мышей) Psm3CSK4 MRSA может ингибировать экспрессию хемокинов CXCL1 и CXCL2 и снижать активность рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения легкого [9].

##### IL-8/CXCL8

Влияние факторов вирулентности *Staphylococcus aureus*, в частности поверхностного протеина А, лейкоцидина Пантона — Валентина, сопровождается высвобождением IL-1 и IL-8/CXCL8 в ткани легкого. Данные цитокины являются основными хемоаттрактантами нейтрофилов [33]. Увеличение количества нейтрофилов в костном мозге (незрелые формы) и периферической крови на 63 и 81 % соответственно происходит в более поздний период заболевания — через 16 часов после инфицирования *Staphylococcus aureus* [15]. Во время стафилококко-

вой инфекции IL-8/CXCL8 первично продуцируется эпителиоцитами слизистой оболочки респираторного тракта [1]. В последующем основными продуцентами IL-8/CXCL8 становятся нейтрофилы. Бактерии *Staphylococcus aureus* могут ингибировать продукцию IL-8/CXCL8, способствуя собственному выживанию [64].

Роль хемокинов при стафилококковой пневмонии представлена на рис. 1.

## Антимикробные пептиды

В респираторном тракте бактерицидное действие оказывают многочисленные антимикробные пептиды и протеины, которые отличаются особенностями механизмов индукции их синтеза и действия (табл. 1) [36].

Наиболее функционально значимыми АМП, осуществляющими бактерицидную функцию в респираторном тракте человека, являются лизоцим и дефензины [19, 48], однако бактерии *Staphylococcus aureus* обладают высокой резистентностью к их бактерицидной активности [2, 26, 30, 31]. В отличие от дефензинов LL-37 обладает выраженной бактерицидной антистафилококковой активностью и синергизмом действия с дефензинами, лактоферрином и лизоцимом [8, 16, 37].

### LL-37

#### Общая характеристика

Человеческий катионный антимикробный пептид 18 кДа (hCAP18), который кодируется геном *SAMP*, расположенным на хромосоме 3 (3p21.3), и его N-терминальный активный фрагмент, состоящий из 37 аминокислотных остатков и представляющий собой зрелый пептид LL-37, впервые были обнаружены во вторичных нейтрофильных гранулах [13]. Экспрессия *SAMP* носит выраженный витамин-D-зависимый характер [46].

Пептид LL-37 (LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES) является единственным известным представителем кателицидинового семейства антимикробных пептидов в организме человека [57]. Его молекула представляет амфифильную  $\alpha$ -спиральную третичную структуру и существует

в виде мономерных и олигомерных форм, которые находятся в количественном равновесии. Благодаря катионности (+6) и гидрофобности своей молекулы пептид LL-37 взаимодействует с несущей отрицательный заряд стенкой бактерий и в последующем формирует поры. Бактерии погибают в результате истечения содержимого через сформированные поры. Также пептид LL-37 обладает способностью непосредственно взаимодействовать с LPS бактерий [21, 43]. Продуцентами hCAP18/LL-37 в респираторном тракте являются эпителиальные клетки, альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Активация TLR2, TLR4 и TLR9 приводит к продукции LL-37. Считают, что основную антибактериальную роль пептид LL-37 играет в раннем периоде инфицирования и практически малоэффективен в поздний период инфекционного процесса [28, 40, 44].

#### Бактерицидная и антибиопленочная активность

Пептид LL-37 демонстрирует достаточно выраженную бактерицидную активность по отношению как к золотистому стафилококку, так и к другим патогенным бактериям. Пептид LL-37 под действием сериновых протеаз расщепляется на более мелкие фрагменты, такие как KR-20, KC-30, PK-31, LL-23, KC-27, MP-29 и KC-22, которые также обладают антибактериальной активностью (табл. 2) [57].

Пептид LL-37 в бактерицидных концентрациях присутствует в инфицированных регионах респираторного тракта. Увеличение концентрации LL-37 во время стафилококковой инфекции предшествует повышению уровня  $\alpha$ -дефензинов в бронхоальвеолярной жидкости [6].

Также пептид LL-37 и его фрагменты препятствуют формированию биопленок патологическими бактериями (табл. 3).

Пептид LL-37 *in vitro* ингибирует образование биопленки золотистым стафилококком при значительно более низких концентрациях, чем требуется для ингибирования роста колонии или для индукции гибели бактерий [14, 41].

Также LL-37 обладает противогрибковым, противовирусным действием.

Таблица 1. Механизмы действия антимикробных агентов респираторного тракта

Механизм действия	Антимикробный агент	Авторы
Порообразование в стенке бактерии	Дефензины	[61]
	LL-37	[51]
	Гепцидин	[7]
	Гранулизин	[34]
	Лактоферрицин	[52]
Деполаризация стенки бактерии	Рибонуклеазы: RNase 3, RNase 7	[42]
Взаимодействие с ДНК бактерий	$\alpha$ -дефензин 1, LL-37	[23]
Взаимодействие с АТФазами бактерий	Лассомицин	[23]
Агглютинация	RNase 3, $\alpha$ -дефензин 1	[23]

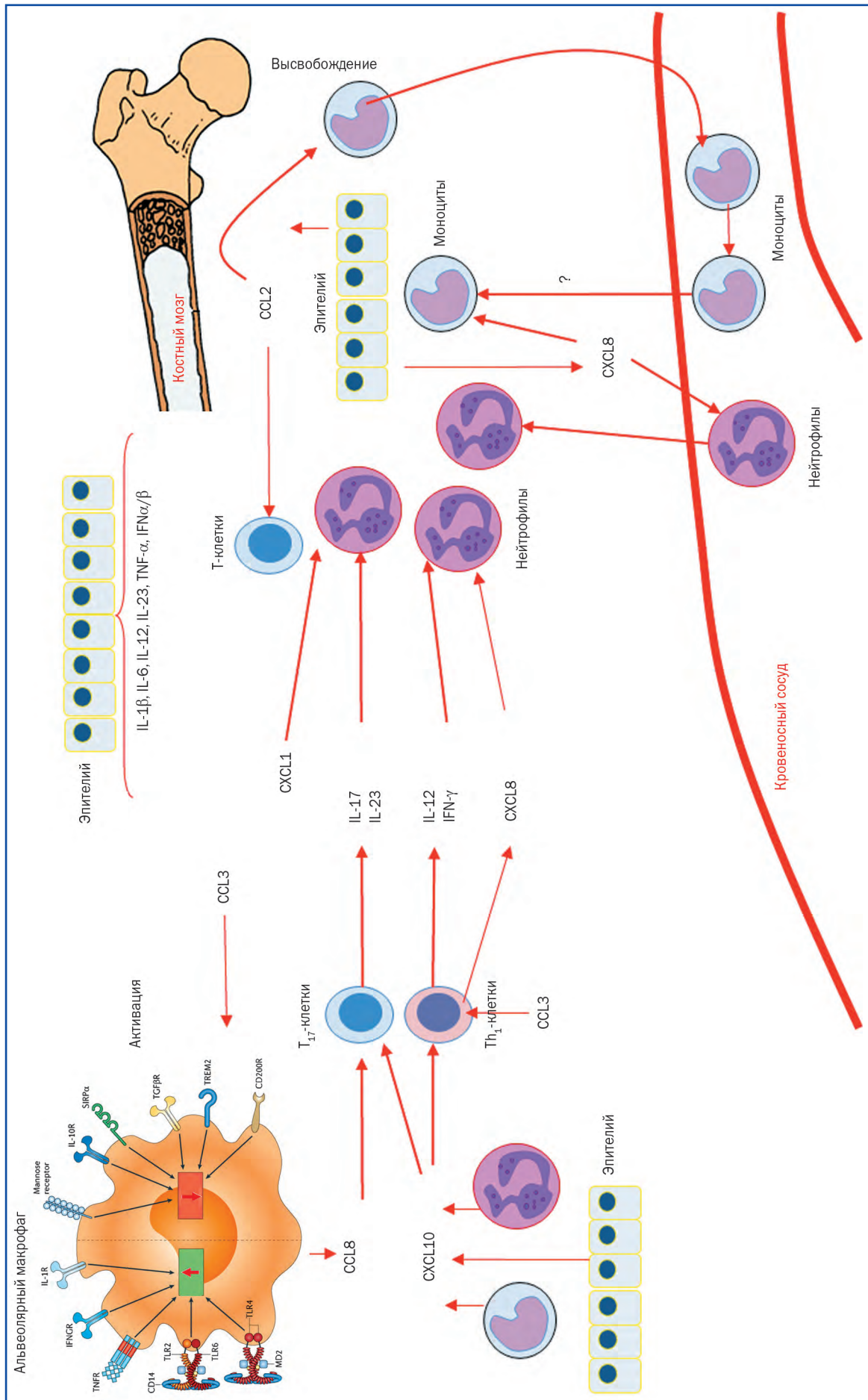


Рисунок 1. Роль хемокинов при стафилококковой пневмонии

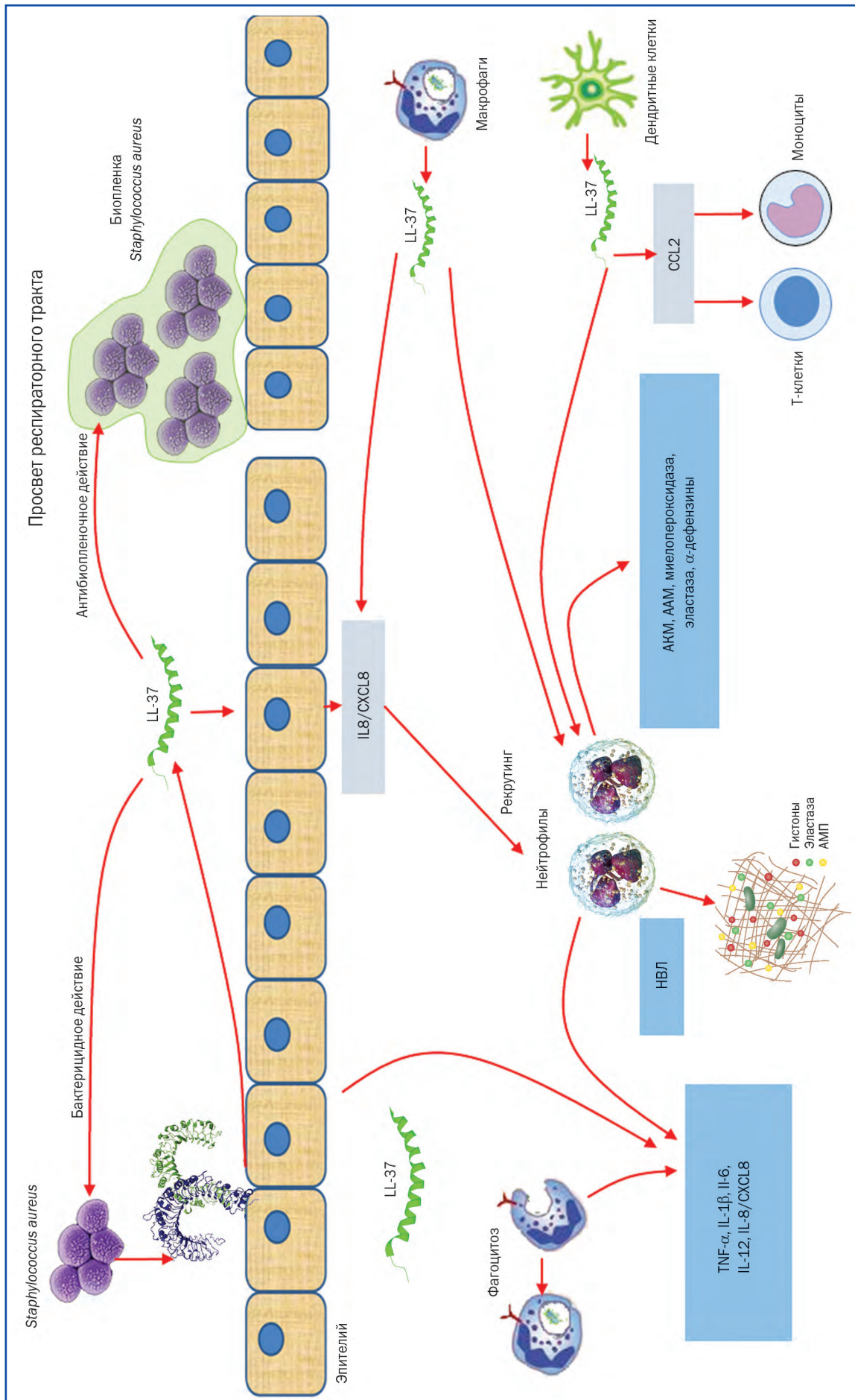


Рисунок 2. Роль пептида LL-37 при стафилококковой пневмонии

*Влияние на клетки макроорганизма*

Пептид LL-37 оказывает влияние на эпителиоциты, иммуноциты, усиливая процесс элиминации патогена из макроорганизма [17].

Продемонстрировано, что пептид LL-37 реализует свое действие, взаимодействуя с G-протеинсвязанными рецепторами (G protein-coupled receptor — GPCR); рецепторами тирозиновых киназ; трансмембранными каналами, TLR [54]. Пептид LL-37 непосредственно усиливает активность экспрессии 29 генов и подавляет транскрипцию 20 генов. Среди активируемых генов высокой чувствительностью к влиянию LL-37 обладают гены, кодирующие хемокины и рецепторы хемокинов. Пептид LL-37 усиливает экспрессию моноцитарного хемотрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein 1 — MCP-1/CCL2) и TNF-α моноцитами, IL-8/CXCL8 — эпителиальными клетками респираторного тракта человека. Также LL-37 способствует повышению уровня экспрессии CXCR-4, CCR2, IL-8RB (табл. 4) и подавляет экспрессию ДНК-репарировующих протеинов и субъединиц потенциал-зависимых натриевых каналов (табл. 5) [47].

*Эффекты взаимодействия LL-37 с рецепторами GPCR*

Продемонстрировано, что пептид LL-37 взаимодействует с GPCR: формилпептидным рецептором 2 (formyl peptide receptor 2 — FPR2), хемокиновым рецептором CXCR2, MrgX2 (MAS related GPR family member X2), пуринергическим рецептором P2Y11 (purinergic receptor P2Y11).

Взаимодействие пептида LL-37 с FPR2 эпителиальных клеток способствует повышению барьерной функции эпителия респираторного тракта [54], инициирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и Т-лимфоцитов [55]. Пептид LL-37, активируя FPR2, подавляет апоптоз нейтрофилов, вызывает продукцию лейкотриенов B4 (LTB<sub>4</sub>), генерацию АКМ, индуцирует формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек [39]. Возбуждение LL-37 рецептора FPR2 эозинофилов вызывает высвобождение цистеиновых лейкотриенов [49].

Пептид LL-37, взаимодействуя с хемокиновым рецептором CXCR2, который представляет собой GPCR, чувствительный к токсину коклюша, способствует рекрутированию нейтрофилов [63].

**Таблица 2. Антибактериальная активность LL-37 и его фрагментов [25]**

Пептид	Последовательность	Бактериальный штамм	MIC (мкг/мл)
LL-37	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	<i>Staphylococcus aureus</i>	32
		<i>Escherichia coli</i> K12	26
ALL-37	ALLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	<i>Staphylococcus aureus</i>	50
LL-23	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQR	<i>Escherichia coli</i> K12	718
LL-29	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLR	<i>Escherichia coli</i> K12	180
RK-31	RKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	<i>Staphylococcus aureus</i>	8
KS-30	KSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	<i>Staphylococcus aureus</i>	8
KS-27	KSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLP	Не тестировался	
KS-22	KSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLR	Не тестировался	
SK-29	SKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	<i>Escherichia coli</i> K12	359
KR-20	KRIVQRIKDFLRNLPRTES	<i>Staphylococcus aureus</i>	16
		<i>Escherichia coli</i> K12	270
CRAMP	GLLRKGGKIGKELKKIGQKIKNFFQKLVLPQPEQ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4

**Таблица 3. Антибиопленочный эффект LL-37 (in vitro) [25]**

Бактериальный штамм	Концентрация LL-37		Ингибирование (%)
	мкг/мл	микромоль	
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	2,23	> 40
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,22	43
<i>Francisella novicida</i>	0,2	0,05	> 80
<i>Escherichia coli</i>	11,2	2,5	80
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,5	0,11	40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0,22	≈ 50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5	1	≈ 35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,5	3	57

Как  $\beta$ -дефензины человека и вещество Р, пептид LL-37 может выступать в качестве агониста рецептора MrgX2 тучных клеток [60]. Пептид LL-37 активирует тучные клетки и индуцирует высвобождение гистамина [22].

*Эффекты взаимодействия LL-37 с рецепторами тирозинных киназ*

Пептид LL-37 способствует возбуждению таких рецепторов тирозинных киназ, как рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor

receptor — EGFR) и рецептор инсулиноподобного фактора I (insulin-like growth factor 1 receptor — IGF1R) [20], за счет активации ADAM-9, ADAM-10, ADAM-12, ADAM-15, ADAM-17 и ADAM-19 [54]. Активация ADAM способствует высвобождению мембраносвязанных EGF, TGF- $\alpha$ , которые в дальнейшем, связываясь с EGFR, приводят к продукции MUC5AC муцина [62]. Трансактивация LL-37 рецептора EGFR индуцирует миграцию эпителиоцитов и, таким образом, способствует репарации эпителия, а TGF- $\alpha$  повышает уровень активности

**Таблица 4. Гены, активируемые пептидом LL-37 в макрофагах [47]**

Ген	Функция протеина	Соотношение активности стимулируемой LL-37 и нестимулируемой экспрессии
BMP1 (bone morphogenetic protein 1)	Фактор роста	14
BMP8a (bone morphogenetic protein 8 $\alpha$ )	Фактор роста	12
C5AR	Рецептор хемокина	4
CCL7	Хемокин Th2-клеток	14
CSF1 (colony stimulating factor 1)	Колонiestимулирующий фактор 1	11
CSF3R (colony stimulating factor 3 receptor)	Рецептор колонiestимулирующего фактора 3	11
CXCR-4	Рецептор хемокина	4
EPHA3 (EPH receptor A3)	Рецептор тирозинной протеинкиназы	43
IL-10	Интерлейкин	4
IL1R2	Интерлейкиновый рецептор	16
IL-8RB	Рецептор хемокина	10
LIFR (leukemia inhibitory factor receptor alpha)	Рецептор фактора, ингибирующего лейкемию	12
L-мус	Онкоген	4
NOTCH4	Протоонкоген	18
PDGFRB (platelet derived growth factor receptor beta)	Рецептор фактора роста тромбоцитов	25

**Таблица 5. Гены, ингибируемые пептидом LL-37 в макрофагах [47]**

Ген	Функция протеина	Соотношение активности стимулируемой LL-37 и нестимулируемой экспрессии
XRCC1 (X-ray repair cross complementing 1)	ДНК-репарирующий протеин	0,12
XPA (XPA, DNA damage recognition and repair factor)	ДНК-репарирующий протеин	0,17
SCN (sodium voltage-gated channel)	Потенциалзависимые натриевые каналы	0,24
PMS2 (PMS1 homolog 2, mismatch repair system component)	ДНК-репарирующий протеин	0,3
CCL4	Участие во взаимодействии Т-клеток и дендритных клеток	0,42

**Таблица 6. Влияние LL-37 на взаимодействие TLR с лигандами [12]**

Влияние на активность TLR			Продукция хемокинов			Фагоцитоз
TLR2 (LTA)	TLR4 (LPS)	TLR8 (ДНК)	CCL2 (через 2 часа)	CCL5 (через 24 часа)	CXCL10 (через 24 часа)	
↓↓	↓↓	—	↑	↑	↑	—

воспаления [21]. LL-37-индуцированное возбуждение IGF1R способствует инвазии злокачественных клеток [20].

#### Эффекты взаимодействия LL-37 с трансмембранными каналами

Пептид LL-37 также взаимодействует с человеческим пуринергическим рецептором P2X<sub>7</sub>R, который относится к семейству ионотропных АТФ-зависимых рецепторов и высоко экспрессируется иммунными клетками. Активация P2X<sub>7</sub>R приводит к открытию канала для таких катионов, как кальций, натрий и калий [32]. Возбуждение P2X<sub>7</sub>R, в том числе и LL-37-индуцированное, сопровождается моноцитарной продукцией IL-1β, IL-2, IL-6, IL-18, TNF-α, CXCL3, образованием активных азотсодержащих метаболитов (ААМ) [3, 5, 27, 35], IL-8/CXCL8 [38], PGE2 [10]. Также LL-37 способствует продукции LTB<sub>4</sub> и TXA<sub>2</sub> макрофагами через P2X<sub>7</sub>R [56]. Под влиянием LL-37 усиливается продукция CCL2, рекрутирующего моноциты и Т-клетки [18].

Кроме того, LL-37 предопределяет дифференцировку моноцитов человека в фенотип M<sub>1</sub> и способствует продукции ими IL-12p40 [53].

Взаимодействие LL-37 с P2X<sub>7</sub>R макрофагов приводит к интернализации комплекса LL-37/P2X<sub>7</sub>R, что способствует клиренсу внутриклеточно расположенных бактерий [50].

#### Эффекты взаимодействия LL-37 с рецепторами TLR

Пептид LL-37 изменяет активность возбуждения бактериальными лигандами TLR, модулируя выраженность воспалительного процесса (табл. 6).

Действие пептида LL-37 при стафилококковой пневмонии схематически представлено на рис. 2.

Sae-Nae Kim и соавт. [29] предполагают, что LL-37, с учетом его непосредственной антибактериальной активности и способности модулировать продукцию провоспалительных цитокинов, является перспективным кандидатом, который может быть положен в основу создания лекарственного средства для лечения септических состояний.

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

## References

1. Al Alam D, Deslee G, Tournois C, et al. Impaired interleukin-8 chemokine secretion by staphylococcus aureus-activated epithelium and T-cell chemotaxis in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Jun;42(6):644-50. doi: 10.1165/rcmb.2008-0021OC.
2. Andersson DI, Hughes D, Kubicek-Sutherland JZ et al. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Drug Resist Updat.* 2016 May;26:43-57. doi: 10.1016/j.drug.2016.04.002.
3. Arulkumaran N, Unwin RJ, Tam FW. A potential therapeutic role for P2X7 receptor (P2X7R) antagonists in the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opin Investig Drugs.* 2011 Jul;20(7):897-915. doi: 10.1517/13543784.2011.578068.

4. Athale J, Ulrich A, MacGarvey NC, et al. Nrf2 promotes alveolar mitochondrial biogenesis and resolution of lung injury in *Staphylococcus aureus* pneumonia in mice. *Free Radic Biol Med.* 2012 Oct 15;53(8):1584-94. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.009.

5. Baudelet D, Lipka E, Millet R, Ghinet A. Involvement of the P2X7 purinergic receptor in inflammation: an update of antagonists series since 2009 and their promising therapeutic potential. *Curr Med Chem.* 2015;22(6):713-29. doi: 10.2174/0929867322666141212120926.

6. Braff MH, Jones AL, Skerrett SJ, Rubens CE. *Staphylococcus aureus* exploits cathelicidin antimicrobial peptides produced during early pneumonia to promote staphylokinase-dependent fibrinolysis. *J Infect Dis.* 2007 May 1;195(9):1365-72. doi: 10.1086/513277.

7. Chen QX, Song SW, Chen QH et al. Silencing airway epithelial cell-derived hepcidin exacerbates sepsis induced acute lung injury. *Crit Care.* 2014 Aug 6;18(4):470. doi: 10.1186/s13054-014-0470-8.

8. Chen X, Niyonsaba F, Ushio H, et al. Synergistic effect of antibacterial agents human beta-defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *J Dermatol Sci.* 2005 Nov;40(2):123-32. doi: 10.1016/j.jdermsci.2005.03.014.

9. 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.

10. Chotjumlong P, Bolscher JG, Nazmi K, et al. Involvement of the P2X7 purinergic receptor and c-Jun N-terminal and extracellular signal-regulated kinases in cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 induction by LL-37. *J Innate Immun.* 2013;5(1):72-83. doi: 10.1159/000342928.

11. Cohen TS, Hilliard JJ, Jones-Nelson O, et al. *Staphylococcus aureus* α toxin potentiates opportunistic bacterial lung infections. *Sci Transl Med.* 2016 Mar 9;8(329):329ra31. doi: 10.1126/scitranslmed.aad9922.

12. Coorens M, Scheenstra MR, Veldhuizen EJ, Haagsman HP. Interspecies cathelicidin comparison reveals divergence in antimicrobial activity, TLR modulation, chemokine induction and regulation of phagocytosis. *Sci Rep.* 2017 Jan 19;7:40874. doi: 10.1038/srep40874.

13. Cowland JB, Johnsen AH, Borregaard N. hCAP-18, a cathelin/pro-bactenecin-like protein of human neutrophil specific granules. *FEBS Lett.* 1995 Jul 10;368(1):173-6. doi: 10.1016/0014-5793(95)00634-L.

14. Dean SN, Bishop BM, van Hoek ML. Natural and synthetic cathelicidin peptides with anti-microbial and anti-biofilm activity against *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiol.* 2011 May 23;11:114. doi: 10.1186/1471-2180-11-114.

15. Desouza IA, Franco-Penteado CF, Camargo EA, et al. Inflammatory mechanisms underlying the rat pulmonary neutrophil influx induced by airway exposure to staphylococcal enterotoxin type A. *Br J Pharmacol.* 2005 Nov;146(6):781-91. doi: 10.1038/sj.bjp.0706393.

16. Dorschner RA, Lopez-Garcia B, Peschel A, et al. The mammalian ionic environment dictates microbial susceptibility to antimicrobial defense peptides. *FASEB J.* 2006 Jan;20(1):35-42. doi: 10.1096/fj.05-4406com.

17. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep.* 2016 Aug;68(4):802-8. doi: 10.1016/j.pharep.2016.03.015.

18. Flick-Smith HC, Fox MA, Hamblin KA, et al. Assessment of antimicrobial peptide LL-37 as a post-exposure therapy to protect against respiratory tularemia in mice. *Peptides.* 2013 May;43:96-101. doi: 10.1016/j.peptides.2013.02.024.

19. Ganz T. Antimicrobial polypeptides in host defense of the respiratory tract. *J Clin Invest.* 2002 Mar;109(6):693-7. doi: 10.1172/JCI15218.

20. Girmita A, Zheng H, Grönberg A, Girmita L, Ståhle M. Identification of the cathelicidin peptide LL-37 as agonist for the type I insulin-like growth factor receptor. *Oncogene.* 2012 Jan 19;31(3):352-65. doi: 10.1038/onc.2011.239.

21. Golec M. Cathelicidin LL-37: LPS-neutralizing, pleiotropic peptide. *Ann Agric Environ Med.* 2007;14(1):1-4. PMID: 17655171.
22. Gupta K, Subramanian H, Ali H. Modulation of host defense peptide-mediated human mast cell activation by LPS. *Innate Immun.* 2016 Jan;22(1):21-30. doi: 10.1177/1753425915610643.
23. Gutsmann T. Interaction between antimicrobial peptides and mycobacteria. *Biochim Biophys Acta.* 2016 May;1858(5):1034-43. doi: 10.1016/j.bbame.2016.01.031.
24. Izykowski N, Kuehnel M, Hussein K, et al. Organizing pneumonia in mice and men. *J Transl Med.* 2016 Jun 10;14(1):169. doi: 10.1186/s12967-016-0933-6.
25. Jacobsen AS, Jenssen H. Human cathelicidin LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Future Med Chem.* 2012 Aug;4(12):1587-99. doi: 10.4155/fmc.12.97.
26. Joo HS, Fu CI, Otto M. Bacterial strategies of resistance to antimicrobial peptides. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016 May 26;371(1695). pii: 20150292. doi: 10.1098/rstb.2015.0292.
27. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol.* 2013 Nov 15;191(10):4895-901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005.
28. Karadottir H, Kulkarni NN, Gudjonsson T, et al. Cyclic mechanical stretch down-regulates cathelicidin antimicrobial peptide expression and activates a pro-inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *PeerJ.* 2015 Dec 7;3:e1483. doi: 10.7717/peerj.1483.
29. Kim SH, Lee HY, Jang YS. Expression of the ATP-gated P2X7 Receptor on M Cells and Its Modulating Role in the Mucosal Immune Environment. *Immune Netw.* 2015 Feb;15(1):44-9. doi: 10.4110/in.2015.15.1.44.
30. Kraus D, Peschel A. *Staphylococcus aureus* evasion of innate antimicrobial defense. *Future Microbiol.* 2008 Aug;3(4):437-51. doi: 10.2217/17460913.3.4.437.
31. Kubicek-Sutherland JZ, Lofton H, Vestergaard M, et al. Antimicrobial peptide exposure selects for *Staphylococcus aureus* resistance to human defence peptides. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Jan;72(1):115-27. doi: 10.1093/jac/dkw381.
32. Kumagai S, Matsui K, Kawaguchi H, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide inhibits fibroblast migration via P2X7 receptor signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Aug 9;437(4):609-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.07.010.
33. Labrousse D, Perret M, Hayez D et al. Kineret®/IL-1ra blocks the IL-1/IL-8 inflammatory cascade during recombinant Panton Valentine Leukocidin-triggered pneumonia but not during *S. aureus* infection. *PLoS One.* 2014 Jun 6;9(6):e97546. doi: 10.1371/journal.pone.0097546.
34. Lai HC, Horng YT, Yeh PF, et al. The assessment of host and bacterial proteins in sputum from active pulmonary tuberculosis. *J Microbiol.* 2016 Nov;54(11):761-7. doi: 10.1007/s12275-016-6201-x.
35. Lishko VK, Moreno B, Podolnikova NP, Ugarova TP. Identification of Human Cathelicidin Peptide LL-37 as a Ligand for Macrophage Integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2 (Mac-1, CD11b/CD18) that Promotes Phagocytosis by Opsonizing Bacteria. *Res Rep Biochem.* 2016 Jul 7;2016(6):39-55. PMID: 27990411. NIHMSID: NIHMS80 PMCID: PMC5157691. doi: 10.2147/RRBC.S107070 / ISSN: 2230-3154.
36. Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016 Dec 27;6:194. doi: 10.3389/fcimb.2016.00194.
37. Midorikawa K, Ouhara K, Komatsuzawa H, et al. *Staphylococcus aureus* susceptibility to innate antimicrobial peptides, beta-defensins and CAP18, expressed by human keratinocytes. *Infect Immun.* 2003 Jul;71(7):3730-9. doi: 10.1128/IAI.71.7.3730-3739.2003.
38. Montreekachon P, Chotjumlong P, Bolscher JG, et al. Involvement of P2X(7) purinergic receptor and MEK1/2 in interleukin-8 up-regulation by LL-37 in human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res.* 2011 Jun;46(3):327-37. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01346.x.
39. Neumann A, Berends ET, Nerlich A et al. The antimicrobial peptide LL-37 facilitates the formation of neutrophil extracellular traps. *Biochem J.* 2014 Nov 15;464(1):3-11. doi: 10.1042/BJ20140778.
40. Nijnik A, Hancock RE. The roles of cathelicidin LL-37 in immune defences and novel clinical applications. *Curr Opin Hematol.* 2009 Jan;16(1):41-7.
41. Overhage J, Campisano A, Bains M, et al. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immun.* 2008 Sep;76(9):4176-82. doi: 10.1128/IAI.00318-08.
42. Punde TH, Wu WH, Lien PC, et al. A biologically inspired lung-on-a-chip device for the study of protein-induced lung inflammation. *Integr Biol (Camb).* 2015 Feb;7(2):162-9. doi: 10.1039/c4ib00239c.
43. Ravensdale J, Wong Z, O'Brien F, Gregg K. Efficacy of Antimicrobial Peptides Against Peptide-Resistant MRSA Is Restored by Permeabilization of Bacteria Membranes. *Front Microbiol.* 2016 Nov 8;7:1745. doi: 10.3389/fmicb.2016.01745.
44. Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, et al. Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect Immun.* 2008 Mar;76(3):935-41. doi: 10.1128/IAI.01218-07.
45. Rose CE Jr, Sung SS, Fu SM. Significant involvement of CCL2 (MCP-1) in inflammatory disorders of the lung. *Microcirculation.* 2003 Jun;10(3-4):273-88. doi: 10.1038/sj.mn.7800193.
46. Schrupf JA, Amatgalim GD, Veldkamp JB, et al. Pro-inflammatory Cytokines Impair Vitamin D-induced Host Defense in Cultured Airway Epithelial Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017 Feb 23;56(6):749-61. doi: 10.1165/rcmb.2016-0289OC.
47. Scott MG, Davidson DJ, Gold MR et al. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J Immunol.* 2002 Oct 1;169(7):3883-91. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3883.
48. Seiler F, Lepper PM, Bals R, Beisswenger C. Regulation and function of antimicrobial peptides in immunity and diseases of the lung. *Protein Pept Lett.* 2014 Apr;21(4):341-51. doi: 10.2174/09298665113206660100.
49. Sun J, Dahlén B, Agerberth B, Haeggström JZ. The antimicrobial peptide LL-37 induces synthesis and release of cysteinyl leukotrienes from human eosinophils--implications for asthma. *Allergy.* 2013 Mar;68(3):304-11. doi: 10.1111/all.12087.
50. Tang X, Basavarajappa D, Haeggström JZ, Wan M. P2X7 Receptor Regulates Internalization of Antimicrobial Peptide LL-37 by Human Macrophages That Promotes Intracellular Pathogen Clearance. *J Immunol.* 2015 Aug 1;195(3):1191-201. doi: 10.4049/jimmunol.1402845.
51. Teclé T, Tripathi S, Hartshorn KL. Review: Defensins and cathelicidins in lung immunity. *Innate Immun.* 2010 Jun;16(3):151-9. doi: 10.1177/1753425910365734.
52. Tsou YA, Huang HJ, Lin WW, Chen CY. Investigation of anti-infection mechanism of lactoferricin and splunc-1. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:907028. doi: 10.1155/2014/907028.
53. van der Does AM, Beekhuizen H, Ravensbergen B et al. LL-37 directs macrophage differentiation toward macrophages with a proinflammatory signature. *J Immunol.* 2010 Aug 1;185(3):1442-9. doi: 10.4049/jimmunol.1000376.
54. Verjans ET, Zels S, Luyten W, et al. Molecular mechanisms of LL-37-induced receptor activation: An overview. *Peptides.* 2016 Nov;85:16-26. doi: 10.1016/j.peptides.2016.09.002.
55. Wan M, van der Does AM, Tang X et al. Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages. *J Leukoc Biol.* 2014 Jun;95(6):971-81. doi: 10.1189/jlb.0513304.
56. Wan M, Soehnlein O, Tang X, et al. Cathelicidin LL-37 induces time-resolved release of LTB4 and TXA2 by human macrophages and triggers eicosanoid generation in vivo. *FASEB J.* 2014 Aug;28(8):3456-67. doi: 10.1096/fj.14-251306.
57. Wang G, Mishra B, Epand RF, Epand RM. High-quality 3D structures shine light on antibacterial, anti-biofilm and antiviral activities of human cathelicidin LL-37 and its fragments. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Sep;1838(9):2160-72. doi: 10.1016/j.bbame.2014.01.016.
58. Wang XY, Huang ZX, Chen YG, et al. A Multiple Antigenic Peptide Mimicking Peptidoglycan Induced T Cell Responses to



Protect Mice from Systemic Infection with *Staphylococcus aureus*. *PLoS One*. 2015 Aug 28;10(8):e0136888. doi: 10.1371/journal.pone.0136888. eCollection 2015.

59. 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.

60. Wu H, Zeng M, Cho EY, Jiang W, Sha O. The Origin, Expression, Function and Future Research Focus of a G Protein-coupled Receptor, Mas-related Gene X2 (MrgX2). *Prog Histochem Cytochem*. 2015 Jul;50(1-2):11-7. doi: 10.1016/j.proghi.2015.06.001.

61. Yamaguchi Y, Ouchi Y. Antimicrobial peptide defensin: identification of novel isoforms and the characterization of their physiological roles and their significance in the pathogenesis of dis-

eases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2012;88(4):152-66. doi: 10.2183/pjab.88.152.

62. Zhang Y, Zhu M, Yang Z et al. The human Cathelicidin LL-37 induces MUC5AC mucin production by airway epithelial cells via TACE-TGF- $\alpha$ -EGFR pathway. *Exp Lung Res*. 2014 Sep;40(7):333-42. doi: 10.3109/01902148.2014.926434.

63. Zhang Z, Cherryholmes G, Shively JE. Neutrophil secondary necrosis is induced by LL-37 derived from cathelicidin. *J Leukoc Biol*. 2008 Sep;84(3):780-8. doi: 10.1189/jlb.0208086.

64. Zurek OW, Pallister KB, Voyich JM. *Staphylococcus aureus* Inhibits Neutrophil-derived IL-8 to Promote Cell Death. *J Infect Dis*. 2015 Sep 15;212(6):934-8. doi: 10.1093/infdis/jiv124.

Получено 04.08.2017 ■

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

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

#### Розвиток імунної відповіді при стафілококовій пневмонії (частина 4)

**Резюме.** У даній статті на підставі літературних джерел проаналізовано ключову роль хемокінів сімейств CC, CXС та антимікробних пептидів в елімінації *Staphylococcus aureus*. Докладно описані основні механізми антистафіло-

кокової активності кателіцидину LL-37 у розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Staphylococcus aureus*.

**Ключові слова:** пневмонія; *Staphylococcus aureus*; імунна відповідь; хемокіни; антимікробні пептиди; кателіцидини

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 4)

**Abstract.** In this article, based on the literature sources, the key role of chemokines of CC, CXS families and antimicrobial peptides in the elimination of *Staphylococcus aureus* is analyzed. The main mechanisms of the anti-staphylococcal activity of catelici-

din LL-37 in the development of the immune response in pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* are described in detail.

**Keywords:** pneumonia; *Staphylococcus aureus*; immune response; chemokines; antimicrobial peptides; catelicidins