



Развитие иммунного ответа при стафилококковой пневмонии (часть 6)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(7):848-859. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116192

Резюме. В статье на основании литературных данных продемонстрирована роль клеточных реакций в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*. Описаны механизмы взаимодействия *Staphylococcus aureus* с тучными клетками, нейтрофилами и дендритными клетками респираторного тракта. Дана сравнительная характеристика нейтрофильного и макрофагального фагоцитоза.

Ключевые слова: пневмония; *Staphylococcus aureus*; фагоцитоз; нейтрофилы

Тучные клетки

Тучные клетки представляют собой резидентные фагоциты, способные осуществлять внутриклеточный киллинг активированными кислородсодержащими метаболитами (АКМ), внеклеточный киллинг, используя формирование внеклеточных ловушек и высвобождение антимикробных пептидов. Кроме того, тучные клетки обладают уникальной способностью быстро высвобождать такие вазоактивные и иммуностимулирующие медиаторы, как фактор некроза опухоли β (TNF- β), гистамин, триптаза и химаза, во внеклеточную среду, в том числе и во время пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus* [3, 33].

Нейтрофилы

Нейтрофилы рекрутируются при помощи цитокинов и хемокинов в очаг поражения легких, а нейтрофильное представительство в легочном инфильтрате является отличительной чертой раннего воспалительного ответа на инфицирование золотистым стафилококком [31].

А.Н. Спраа и соавт. [39] считают, что нейтрофилы как эффекторные клетки, которые хорошо оснащены для выполнения вне- и внутриклеточного киллинга, играют ключевую роль в неспецифической защите макроорганизма от золотистого стафилококка (табл. 1).

При изучении стафилококковой инфекции Y. Tsuda и соавт. [45] выделили три субпопуляции нейтрофилов: 1) нейтрофилы в покое с фенотипом CD49^d-CD11b⁻, не продуцирующие существенного количества цитокинов и хемокинов; 2) нейтрофилы 1-го типа (N₁) с фенотипом CD49d⁺CD11b⁻, продуцирующие IL-12 и CCL3; 3) нейтрофилы 2-го типа (N₂) с фенотипом CD49d⁻CD11b⁺, продуцирующие IL-10 и CCL2.

Роль различных нейтрофильных субпопуляций в развитии стафилококковой инфекции представлена в табл. 3.

Также различают нейтрофилы, циркулирующие в периферическом русле крови, и нейтрофилы, находящиеся в селезенке. I. Puga [29] показала, что нейтрофилы в физиологических условиях локализуются в перимаргинальной зоне селезенки, а во время системного инфекционного процесса они преимущественно концентрируются в маргинальной зоне и могут появляться в фолликулярной зоне селезенки. Фенотип нейтрофилов селезенки или нейтрофилов хелперов В-клеток (B cell-helper neutrophils — N_{ВН} cells) отличается от фенотипа циркулирующих конвенциональных нейтрофилов (conventional neutrophils — N_С). Клетки N_{ВН}, в свою очередь, образуют две субпопуляции нейтрофилов — N_{ВН1} и N_{ВН2} (табл. 4). Нейтрофилы N_С

Таблица 1. Антибактериальное оснащение нейтрофилов [38]

Гранулы	Нейтрофильные факторы	Функция
1	2	3
Первичные азурофильные гранулы	Нейтрофильная эластаза (neutrophil elastase — NE)	Деградирует коллаген IV и эластин в экстрацеллюлярном матриксе
		Усиливает экспрессию TLR4 моноцитами
		Ремоделирование тканей
	Дефензины	Порообразование в стенке микробов, индукция миграции наивных Т-клеток и незрелых DC
		Индукция хемотаксиса CD4 ⁺ - и CD8 ⁺ -клеток
	Миелопероксидаза (myeloperoxidase)	Продукция АКМ
		Способствует транслокации NE в ядро клетки
		Индукцирует образование хлорноватистой кислоты
	Лизоцим (lysozyme)	Расщепляет пептидогликановые полимеры стенок бактериальных клеток
	Бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (bactericidal/permeability increasing protein — BPI)	Участвует в киллинге грамотрицательных бактерий
		Нейтрализует LPS
	Протеиназа-3 (proteinase-3)	Вызывает активацию эпителиальных, эндотелиальных клеток, макрофагов, лимфоцитов и тромбоцитов
	Катепсин (cathepsin G)	Киллинг патогенов
Дегградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса		
Вызывает активацию эпителиальных, эндотелиальных клеток, макрофагов, лимфоцитов и тромбоцитов		
Азуроцидин (azurocidin)	Индукция хемотаксиса CD4 ⁺ - и CD8 ⁺ -клеток	
	Антимикробное действие	
Витронектин (vitronectin)	Способствует адгезии и миграции нейтрофилов через взаимодействие с интегринами	
	Подавляет апоптоз нейтрофилов	
Вторичные специфические гранулы	Лактоферрин (lactoferrin)	Оказывает широкий спектр бактерицидной активности
		Ингибирует рост бактерий путем связывания железа
	Коллагеназа (collagenase/MMP-1 и -8)	Дегградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса
	М-фиколин (M-ficolin)	Взаимодействует с PAMP бактерий и активирует лектиновый путь каскада системы комплемента
	Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (neutrophil gelatinase associated lipocalin)	Антибактериальная активность за счет секвестрации железосидерофорных комплексов
		Связывает ионы железа и ингибирует рост бактерий за счет секвестрации железа
	LL-37	Антимикробный пептид, индуцирует хемотаксис нейтрофилов, Т-клеток и моноцитов
	Флавоцитохром b ₅₅₈ (flavocytochrome b ₅₅₈)	Антиоксидант
	Лизоцим	Связывает LPS и уменьшает продукцию цитокинов
		Бактерицидная активность по отношению к непатогенным бактериям
	Секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы (secretory leukocyte protease inhibitor)	Нейтрализует эластазу и катепсин G, активирует MMP
	Пентраксин-3 (pentraxin-3)	Антимикробное действие
Рекогниция микробов		
НАДФ-оксидаза	Активация нейтрофилов и последующая генерация АКМ	
Лейколизин (leukolysin/MMP-25)	Дегградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса	

1	2	3
Третичные (желати- назные) гранулы	Желатиназы (gelatinases A and B/ MMP-2 and -9)	Деградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса Ремоделирование тканей
	Флавоцитохром b ₅₅₈	Антиоксидант
	Аргиназа-1 (arginase-1)	Подавляет пролиферацию Т-клеток
	Лейколизин	Деградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса
Секреторные вези- кулы	β_2 -интегрин CD11b/CD18 (β_2 -integrin CD11b/CD18 — Mac-1, CR3)	Стимулирует апоптоз нейтрофилов
	Бактериальные формил-пептиды (formylated bacterial peptides)	G-PCR Провоспалительные агенты

Таблица 2. Характеристика нейтрофильных субпопуляций [45, 50]

Маркеры	Субпопуляции нейтрофилов		
	Нейтрофилы покоя	N ₁ -тип	N ₂ -тип
Ядро	Круглое	Мультилобулярное	Кольцевидное
<i>Продуцируемые цитокины</i>			
IL-1 β	+	+	+
IL-4	-	-	+
IL-10	-	-	+
IL-12	-	+	-
TNF- α	+	+	+
<i>Продуцируемые хемокины</i>			
CCL2	-	-	+
CCL3	-	+	-
CCL5	+	+	+++
CXCL1	+	+++	+++
<i>Эффекторные молекулы</i>			
АКМ	+	+++	+++
Миелопероксидаза	+	+++	+
Щелочная фосфатаза	+	+	+
Аргиназа	+	+	+++
<i>TLR</i>			
TLR2	+	+	+
TLR4	+	+	+
TLR5		+	
TLR7			+
TLR8		+	
TLR9	+		+
<i>Поверхностные молекулы</i>			
ICAM1	-	-	+
CD49d	-	+	-
ICAM1	-	+	-
<i>Индущирующие макрофаги</i>			
M ₁	-	+	-
M ₂	-	-	+
<i>Функции</i>			
Антибактериальная	-	↑	↓
Влияние на опухоли	-	Противоопухолевая актив- ность	Проопухолевая активность

Таблица 3. Роль нейтрофильных субпопуляций при MRSA-инфекции [45]

Субпопуляция нейтрофилов	Течение стафилококковой инфекции	Реакция	Системные эффекты
N ₁ -тип	Синдром системного воспалительного ответа легкой и средней тяжести	1. Индукция классического пути активации макрофагов. 2. Продукция IL-12 и CCL3. 3. Экспрессия TLR2, TLR4, TLR5, TLR8 и интегрин α 4	Защита от MRSA-инфекции
N ₂ -тип	Тяжелый синдром системного воспалительного ответа	1. Индукция альтернативного пути активации макрофагов. 2. Продукция IL-10 и CCL2. 3. Экспрессия TLR2, TLR4, TLR7, TLR9 и интегрин α M	Восприимчивость к MRSA-инфекции

Таблица 4. Характеристика циркулирующих и селезеночных нейтрофилов [50]

Параметр	Субпопуляции нейтрофилов		
	N _c	N _{вн1}	N _{вн2}
1	2	3	4
Локализация	Периферическое русло крови	Перимаргинальная зона селезенки	Перимаргинальная зона селезенки
<i>Поверхностные молекулы</i>			
CD11b	+	++	++
CD15	+++	++	+
CD16 (Fc γ R)	+++	++	+
CD24	+	++	+++
CD27	+/-	+++	+/-
CD40L	+/-	+++	+/-
CD54 (ICAM-1)	+	+	+
CD62L (L-селектин)	+	-	+
CD62P (P-селектин)	+	+/-	+/-
CD86 (B7-2)	-	+	-
CD95 (Fas)	+	++	+/-
CD102 (ICAM-2)	+++	+	++
HLA-I	+	+	++
HLA-II	-	+	+/-
<i>Цитокины и хемокины</i>			
IL-1 β	+/-	++	++
IL-4	+/-	+++	
IL-6	+/-	++	++
IL-8/CXCL8	+/-	+	+
IL-10	+/-	++	+
IL-12	+/-	+	+
IL-21	+/-	++	++
TNF- α	+/-	+	+
BAFF	+/-	+	+
APRIL	+/-	+	+
CXCL12	+/-	++	+
CXCL13	+/-	++	+

1	2	3	4
<i>Разные молекулы</i>			
Аргиназа-1	+/-	+	+
RALDH1	+/-	++	
iNOS	+/-	+	+
IDO	+/-	+	+
SOCS1	+/-	++	+
Bcl-2	+/-	+	+/-
Bcl-xL	+/-	++	+
Mcl-1	+/-	+	+
Bad	+/-	-	
Bak1	+	-	-
Активация В-клеток маргинальной зоны	-	+	+

высоко экспрессируют молекулы CD15 и CD16; $N_{\text{ВН}}1$ -клетки отличаются промежуточным уровнем экспрессии CD15 и CD16, а $N_{\text{ВН}}2$ -клетки характеризуются низким уровнем экспрессии CD15 и CD16 [50].

Исследования функциональных особенностей выделенных субпопуляций нейтрофилов позволят обеспечить новое понимание вклада нейтрофилов в патогенез инфекционно-воспалительных заболеваний и станут основой для разработки новых способов лечения, направленных на дифференцированную модуляцию активности различных субпопуляций нейтрофилов для достижения эффективного клиренса патогенных агентов [36].

О. Каменева и соавт. [16] подчеркивает, что в естественных условиях стафилококковой инфекции рекрутинг нейтрофилов в очаг поражения происходит в виде двух волн. Первая волна обусловлена притоком нейтрофилов из периферической крови, как правило, за счет действия эпителиальных цитокинов (IL-1 β и TNF), а вторая осуществляется за счет мобилизации нейтрофилов из костного мозга. Зрелые нейтрофилы экспрессируют Ly6G^{hi}, CXCR2, CXCR4 и локализуются в красной пульпе селезенки и костном мозге. Удержание в континууме костного мозга и высвобождение из него регулируются экспрессируемыми на нейтрофилах рецепторами хемокинов CXCR2 и CXCR4. Активация CXCR4 лигандом CXCL12, в основном экспрессированным остеобластами, удерживает нейтрофилы в костном мозге, а возбуждение CXCR2 лигандами CXCL1 и CXCL2, которые преимущественно экспрессируются эндотелиальными клетками, обуславливает высвобождение нейтрофилов из костного мозга. При физиологических условиях активность CXCR4/CXCL12 преобладает над активностью CXCR2-ассоциированных сигнальных путей и обуславливает то, что большую часть своей жизни нейтрофилы проводят в костном мозге, и только около 2 % нейтрофилов находятся в периферическом русле крови

[30, 31, 35, 40]. Во время воспаления нейтрофилы из костного мозга мобилизуются в кровь и мигрируют в сторону источника продукции СХС-хемокинов и других медиаторов воспаления, высвобождаемых пораженными клетками или активными иммунными клетками. Многие медиаторы, высвобождаемые самими нейтрофилами, являются нейтрофильными хемотаксантами, поэтому нейтрофилы могут рекрутировать другие нейтрофилы (табл. 5) [35].

Компоненты стафилококковой стенки, в первую очередь пептидогликаны (peptidoglycan — PGN), активируют продукцию компонента комплемента С5а, который обладает мощной способностью привлекать нейтрофилы. Бактериальные токсины (например, N-формил-пептиды или фенолсольютабные модулины) золотистого стафилококка способны непосредственно вербовать нейтрофилы [28].

Одновременно нейтрофилы попадают в региональные лимфатические узлы [17], где они поддерживают дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th₁- и Th₁₇-клетки [22]. В лимфоузлах активированные нейтрофилы непосредственно ингибируют дифференцировку наивных В-клеток в секретирующие антитела клетки за счет продукции TGF- β_1 [16].

Для обеспечения миграции нейтрофилов из кровеносного русла необходима активация молекул адгезии на эндотелиоцитах. Данная нейтрофильная миграция в основном происходит в посткапиллярных венулах [35].

Нейтрофилы играют ключевую роль в процессе саногенеза стафилококковой пневмонии. Так, при фармакологическом истощении нейтрофильной популяции уровень летальности при стафилококковой пневмонии у мышей достигает 90 %. У мышей с нейтрофильным истощением снижен уровень активности бактериального клиренса, но, как ни странно, это не сопровождается увеличением риска возникновения бактериемии [32].

Для эффективного взаимодействия нейтрофилов с инфекционными патогенами и возбуждения

фагоцитоза необходимо предварительное связывание бактерий с опсонинами, которые распознаются специфическими рецепторами нейтрофилов. Основными содержащимися в крови опсонинами являются иммуноглобулины и компоненты системы комплемента, которые легко связываются как с бактериями *Staphylococcus aureus*, так и со специфическими иммуноглобулиновыми рецепторами FcR и рецепторами комплемента CRS, расположенными на внешней поверхности цитоплазматической мембраны нейтрофилов (рис. 1) [46].

Нейтрофилы для бактериального киллинга используют механизмы фагоцитоза, нейтрофильные внешние ловушки, АКМ, активированные азотсодержащие метаболиты (ААМ), антимикробные пептиды [20]. Необходимо отметить, что фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов имеет функциональные отличия (табл. 6) [24].

Нейтрофилы характеризуются более быстрым темпом фагоцитоза, более высокой интенсивностью генерации АКМ. Нейтрофилы при интернализации для восстановления цитоплазматической мембраны не используют внутренние мембранные резервы, в то время как макрофаги восполняют интернализированную во время фагоцитоза часть цитоплазма-

тической мембраны внутриклеточной мембраной эндоплазматического ретикулума. Считается, что во время данной замены цитоплазматической мембраны мембраной эндоплазматического ретикулума происходит высвобождение цитокинов [24]. Нейтрофилы способны одновременно поглотить более 50 бактерий. Нейтрофилы являются чрезвычайно эффективными фагоцитами и могут интернализировать IgG-опсонизированные латексные шарики менее чем через 20 секунд после их взаимодействия [46].

Рекрутированные в очаг поражения легких нейтрофилы фагоцитируют инвазивные бактерии и изолируют их в фагосоме, в которой содержатся высокие концентрации антимикробных пептидов, протеолитических ферментов и АКМ, генерируемых НАДФН-оксидазой [6]. Такие АКМ, как H_2O_2 и HOCl, антимикробные пептиды и протеолитические ферменты осуществляют внутриклеточный киллинг бактерий *Staphylococcus aureus*. Внеклеточный киллинг бактерий нейтрофилы производят при помощи ААМ и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) (рис. 2) [20].

В ответ на инфицирование бактериями *Staphylococcus aureus* нейтрофилы очень быстро, в течение 5–60 минут, формируют НВЛ. Установлено,

Таблица 5. Хемокины и медиаторы, рекрутирующие нейтрофилы [35]

Хемоаттрактант	Нейтрофильный рецептор
<i>Хемокины</i>	
CXCL1	CXCR2
CXCL2	CXCR2
CXCL3	CXCR2
CXCL5	CXCR2
CXCL6	CXCR1/CXCR2
CXCL7	CXCR1/CXCR2
CXCL8	CXCR1/CXCR2
CCL3	CCR1
CCL5	?
CCL6	?
CCL7	?
CCL9	?
CXCL12	CXCR4
<i>Пептиды</i>	
C5a	C5aR
C3a	C3aR
Формил-пептиды	FPR1
Pro-Gly-Pro (PGP)	CXCR2
LL37	FPR2
Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor — MIF)	CXCR2
<i>Эйкозаноиды</i>	
Лейкотриен B_4 (LTB ₄)	BLT1
Фактор, активирующий тромбоциты (platelet activating factor — PAF)	PAFR

что для формирования НВЛ необходимы живые бактерии. Основным фактором вирулентности, индуцирующим формирование НВЛ, является лейкоцидин Panton Valentine. IgA-опсонизированные бактерии *Staphylococcus aureus* также быстро иници-

ируют образование НВЛ, вероятно, из-за высокого уровня генерации АКМ [1, 7, 28].

Нейтрофилы в отличие от макрофагов способны к фагоцитированию бактерий *Staphylococcus aureus*, ассоциированных с биопленкой [43]. Развивающиеся

Таблица 6. Сравнительная характеристика фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов [24]

Параметры и процессы	Нейтрофилы	Макрофаги
Скорость интернализации	Секунды	Минуты
Путь матурации	Неизвестно	Эндосомальный
Активация НАДФ-оксидазы	Мощная внутри- и внеклеточная взрывоподобная генерация H ₂ O ₂	Слабая внеклеточная генерация H ₂ O ₂
Фаголизосомальное pH	pH 7	pH 4–5
Эндоплазматический ретикулум в качестве источника цитоплазматической мембраны	Нет	Вероятно
Реакция актина	Ca ²⁺ -независимая полимеризация	Ca ²⁺ -независимая
	Ca ²⁺ -независимая деполимеризация	

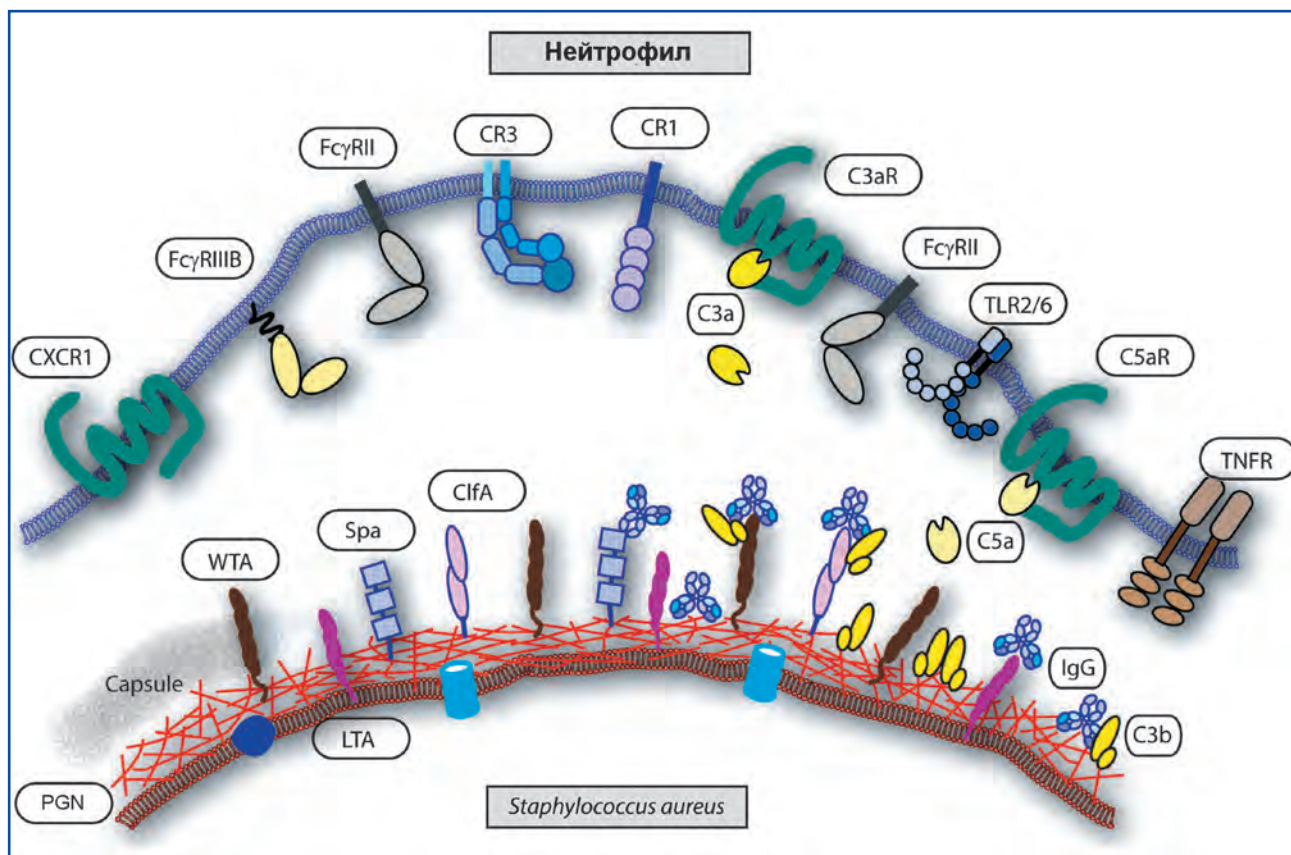


Рисунок 1. Поверхностные взаимодействующие молекулы нейтрофилов и бактерий *Staphylococcus aureus* [46]

Примечание: несколько групп рецепторов нейтрофилов участвуют в рекогниции бактерий *Staphylococcus aureus*. Таргетными молекулами бактерий *Staphylococcus aureus* являются компоненты клеточной стенки: пептидогликаны (PGN), тейхоевые кислоты (ТА), липотейхоевые кислоты (LTA), компоненты капсулы («серая зона»), а также ассоциированные протеины – Clumping фактор А (ClfA) и поверхностный протеин А. Таргетные молекулы бактерий *Staphylococcus aureus* связываются циркулирующими в крови опсонинами: с Fab (fragment antigen-binding) IgG и компонентом комплемента C3b. Исключением является поверхностный протеин А, который связывается с Fc-фрагментом IgG. Рецепторами нейтрофилов, участвующими в рекогниции опсонизированных бактерий *Staphylococcus aureus*, являются: FcγRII и FcγRIII для IgG и CR1 и CR3 для C3b (и iC3b). Например, рецепторы C3aR взаимодействуют с C3a, C5aR – с C5a, CXCR1 – с IL-8/CXCL8, TNFR – с TNF-α.

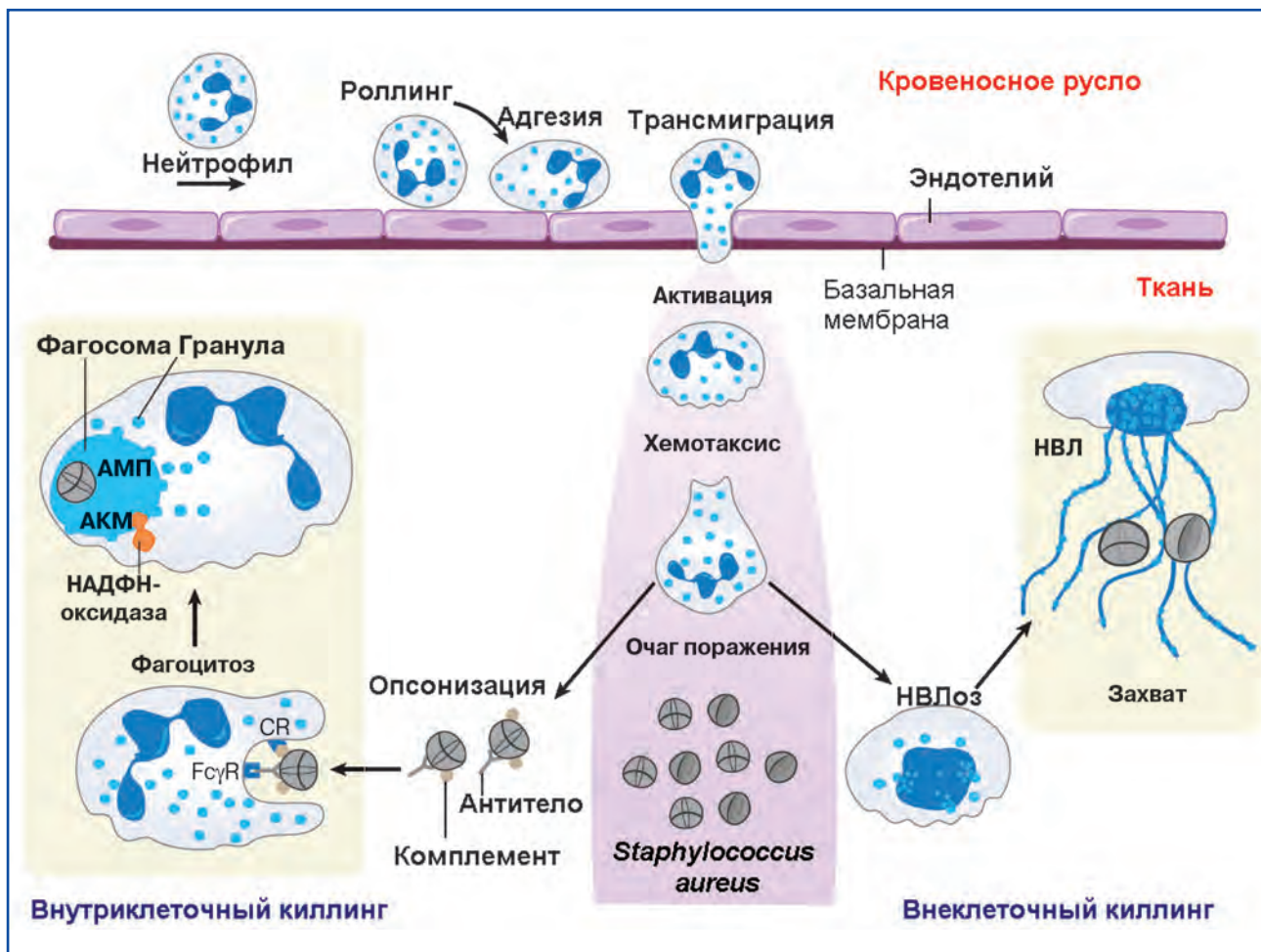


Рисунок 2. Миграция нейтрофилов в очаг поражения и механизмы бактериального киллинга [39]

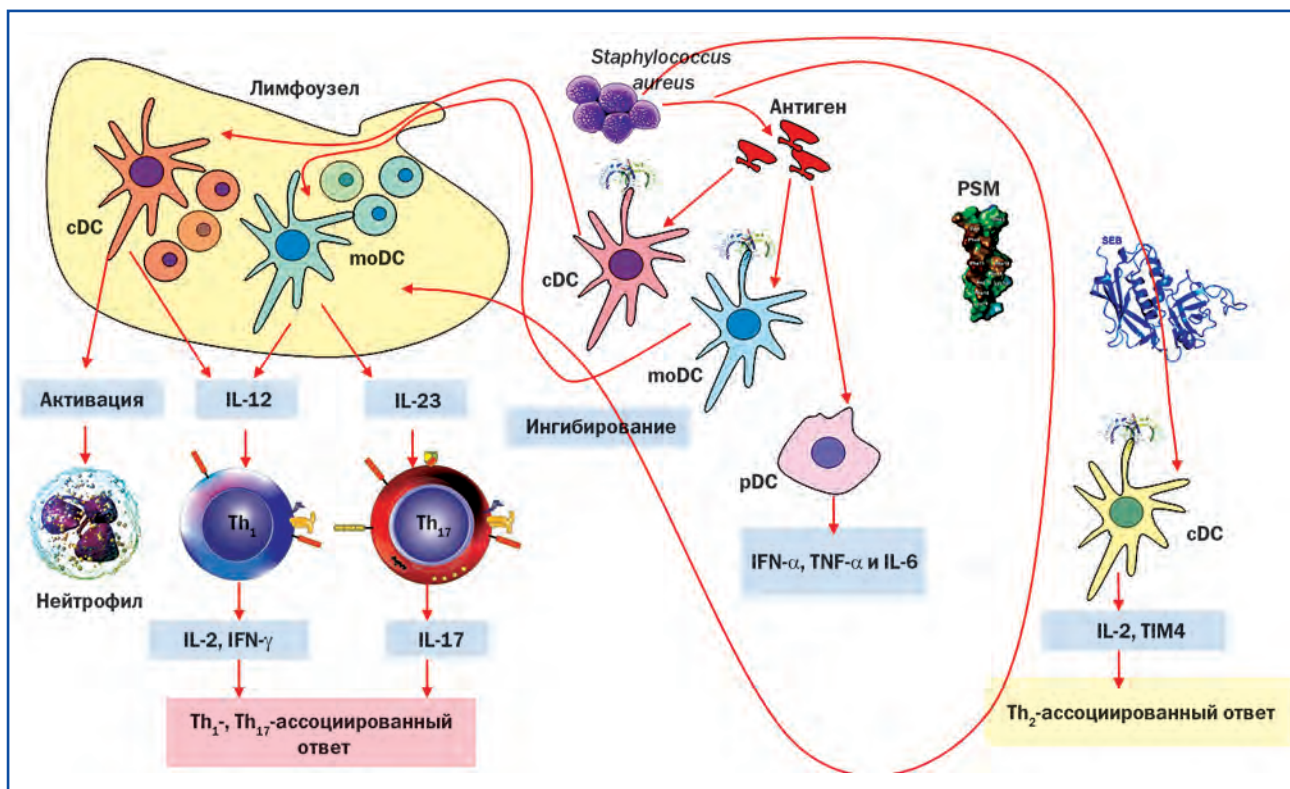


Рисунок 3. Роль дендритных клеток в патогенезе стафилококковой пневмонии

биоопленки более чувствительны к нейтрофильной атаке, чем зрелые биоопленки. Таким образом, чем раньше происходит нейтрофильная атака, тем лучше ее антибактериальный результат [12]. Известно, что формирование биоопленки способствует персистенции бактерий *Staphylococcus aureus* [47].

Нейтрофилы после ликвидации фагоцитированных бактерий погибают путем апоптоза. Поглощение апоптотических клеток макрофагами предопределяет разрешение процесса воспаления и развитие реконвалесценции заболевания [4]. Таким образом, эффероцитоз макрофагами апоптотических нейтрофилов, предотвращая лизис нейтрофилов, подавляет иммунные реакции и обуславливает активацию противовоспалительных сигнальных путей [10].

Бактерицидное действие нейтрофилов обуславливает гибель подавляющего большинства вторгшихся бактерий *Staphylococcus aureus*, однако некоторые бактерии могут уклоняться от механизма нейтрофильного киллинга. Действительно, продемонстрировано, что бактерии *Staphylococcus aureus* подавляют активность нейтрофилов: нарушают хемотаксис, ингибируют активность фагоцитоза, продукцию антимикробных пептидов и др. [42].

Однако бактерии *Staphylococcus aureus*, особенно MRSA, после фагоцитоза могут индуцировать лизис нейтрофилов [9, 44], что является серьезной саногенетической проблемой. Выраженный MRSA-индуцированный лизис нейтрофилов может привести к неблагоприятному течению и летальному исходу заболевания, вызванного *Staphylococcus aureus*.

Бактерии *Staphylococcus aureus* обладают широким спектром механизмов уклонения от антибактериального действия нейтрофилов. А сложность сети

взаимодействий между бактериями золотистого стафилококка и человеческим организмом объективно препятствует получению достоверных результатов при проведении простых экспериментальных исследований инфекционного процесса и затрудняет создание новых терапевтических средств, модулирующих активность нейтрофилов [42].

Таким образом, нейтрофилы являются центральным клеточным компонентом неспецифической системы защиты макроорганизма от бактерий *Staphylococcus aureus*, эффективность функционирования которого определяет течение и исход стафилококковой пневмонии.

Дендритные клетки

Дендритные клетки были идентифицированы как отдельная клеточная субпопуляция, основной функцией которой является презентация антигена, Ральфом Стейнманом в 1973 году. В настоящее время выделено четыре основных субпопуляции DC, которые отличаются друг от друга как фенотипом, так и функциональными возможностями. Различают две субпопуляции конвенциональных или миелоидных DC (conventional DC — cDC), а также плазмацитоидные DC (plasmacytoid DC — pDC) и DC моноцитарного происхождения (monocyte-derived DC — moDC) [11, 27].

Характеристика DC легочной ткани представлена в табл. 7.

Конвенциональные дендритные клетки

Конвенциональные DC (cDC, или миелоидные DC) участвуют в регуляции реакции Т-клеток на инфекционный агент, в частности после миграции

Таблица 7. Краткая характеристика DC легочной ткани [48]

Субпопуляции дендритных клеток	Маршрут миграции	Аттрактант	Функциональная специализация
cDC ₁ (BATF3-зависимые): — мышиные: CD103 ⁺ CD11b ⁻ CD207 ⁺ XCR1 ⁺ DNGRI ⁺ — человеческие: CD103 ⁺ CD11b ⁻ CD207 ⁺ XCR1 ⁺ DNGRI ⁺	Из интерстиция легких в медиастинальный лимфоузел	CCR7	Развитие толерантности респираторного тракта к безвредным ингаляционным антигенам; кросс-презентация антигенов кишечной эпителиальной клетки; индуцирование CD8 ⁺ -эффektorных Т-клеток
cDC ₂ (IRF4-зависимые): — мышиные: CD11b ⁺ SIRPα ⁺ CX3CR1 ^{mid} — человеческие: CD11b ⁺ SIRPα ⁺ CX3CR1 ^{mid}	Из интерстиция легких в медиастинальный лимфоузел	CCR7	Премирование Th ₂ -клеток
pDC (E2-2-зависимые): — мышиные: CD11c ^{mid} CD11b ⁻ B220 ⁺ PDCA-1 ⁺ LY6C ⁺ SIGLEC H ⁺ — человеческие: CD11c ⁻ CD11b ⁻ CD123 ⁺ CD45RA ⁺ BDCA2 ⁺ BDCA4 ⁺	Из интерстиция легких в медиастинальный лимфоузел	Неизвестно	Индукция Treg-клеток
moDC — мышиные: CD64 ⁺ CD11b ⁺ SIRPα ⁺ MAR-1 ⁺ CX3CR1 ^{mid} LY6C ⁺ — человеческие: CD64 ⁺ CD11b ⁺ SIRPα ⁺ MAR-1 ⁺ CX3CR1 ^{int}	Как правило, не покидают паренхиму легочной ткани	Неизвестно	Продукция провоспалительных цитокинов и презентация антигена в ткани легкого во время вторичного контакта с антигеном. Привлечение моноцитов в очаг поражения. Рестимулирование Th ₁ -клеток памяти в ткани легкого после повторного заражения

в регионарный лимфатический узел, презентируют антиген Т-лимфоцитам и предопределяют канализированность цитодифференцировки наивных Т-клеток. D. Schindler и соавт. [37] установили, что cDC₁ мобилизуются и активно привлекаются в инфицированную ткань во время инфекционного процесса, вызванного бактериями *Staphylococcus aureus*. Авторами было показано, что cDC₁ играют ключевую роль в процессе специфического клиренса бактерий золотистого стафилококка, и истощение данной клеточной субпопуляции у экспериментальных животных увеличивает вероятность развития бактериемии и танатогенеза у мышей, инфицированных *Staphylococcus aureus*. Также трансфер cDC₁ инфицированным *Staphylococcus aureus* мышам способствует улучшению бактериального клиренса. Однако cDC₁ не играют существенной роли в непосредственном бактериальном киллинге, а бактерии *Staphylococcus aureus* выживают и даже могут размножаться в cDC₁. Представляет интерес тот факт, что нейтрофилы, выделенные из легких мышей с пониженным содержанием DC, содержат значительно более высокие количества внутриклеточных жизнеспособных бактерий *Staphylococcus aureus*, чем нейтрофилы, изолированные от мышей с нормальным содержанием DC. Авторы считают, что способность рекрутированных нейтрофилов выполнять внутриклеточный киллинг бактерий *Staphylococcus aureus* зависит от наличия DC. С учетом того, что DC являются основным источником IL-12, дефицит DC может привести к недостаточности IL-12, который играет ключевую роль в сано-генезе стафилококковой пневмонии [19, 23].

Jun-O Jin [15] продемонстрировал, что BDCA1⁺cDC представляют собой уникальную субпопуляцию, которая может индуцировать иммунные ответы против бактерий *Staphylococcus aureus*. Клетки BDCA1⁺cDC могут поглощать бактерии *Staphylococcus aureus* и усиливать как экспрессию костимулирующих молекул, так и продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, клетки BDCA1⁺cDC в ответ на инфицирование *Staphylococcus aureus* экспрессируют высокие уровни молекул главного класса гистосовместимости (major histocompatibility complex — МНС) I и II класса, способствуют пролиферации CD4⁺Th₁⁻, CD8⁺Tc₁⁻ Т-клеток и продукции IFN- γ . Интересен тот факт, что способность данных cDC активировать Th₁-реакцию связана с высоким уровнем экспрессии TLR2 и сквенджер-рецептора А (scavenger receptor А — SR-A), в то время как у BDCA3⁺CD16⁺cDC экспрессия SR-A крайне низкая.

pDC

Плазмацитоидные DC (pDC) представляют собой основные продуценты IFN- α в организме человека [41]. pDC являются субпопуляцией лейкоцитов, несущих на поверхности своей цитоплазматической мембраны Fc γ - и Fc ϵ -рецепторы, возбуждение которых оказывает разнонаправлен-

ное действие на чувствительность эндосомальных TLR к внутриклеточно локализованным микробным нуклеиновым кислотам. Патогенные бактерии индуцируют pDC, что сопровождается секрецией IFN- α , TNF- α и IL-6 [21]. *Staphylococcus aureus*-индуцированная секреция IFN- α pDC обусловлена активацией TLR7 и TLR9 нуклеиновыми кислотами патогена. Вызывает интерес то, что другие внеклеточные бактерии (коагулазоотрицательные стафилококки) в отличие от золотистого стафилококка не приводят к продукции IFN- α плазмацитоидными DC. Активация pDC происходит антигенспецифическим способом, то есть для индукции синтеза IFN- α необходимы специфические антистафилококковые антитела, принадлежащие к IgG. Так, быстрое проникновение бактерий *Staphylococcus aureus* в pDC опосредуется IgG. Отсутствие IgG или нейтрализация рецептора Fc γ RIIA на pDC блокирует бактериальный эндоцитоз и, таким образом, предотвращает доступ бактериальных нуклеиновых кислот к эндосомным TLR, что предупреждает продукцию IFN- α . Считают, что активацию pDC опосредуют специфические антитела, принадлежащие к подклассам IgG: IgG₁ и IgG₃. Из-за постоянного взаимодействия организма человека и бактерий *Staphylococcus aureus* в сыворотке крови человека обычно содержатся антистафилококковые антитела, принадлежащие к IgG, что объясняет предрасположенность pDC реагировать образованием IFN- α . В обычных условиях pDC участвуют во вторичной реакции организма на патоген, то есть активация pDC инициируется поглощением стафилококковых иммунных комплексов, связанных с IgG или IgE. Однако поверхностный протеин А (surface protein А — SpA) бактерий *Staphylococcus aureus* может активировать pDC и при отсутствии специфических антител. *Staphylococcus aureus*-индуцированная активация pDC усиливает экспансию поликлональных В-клеток и способствует пролиферации супрессивных IL-10-продуцирующих В-клеток. Известно, что истощение В-клеток сопровождается увеличением продукции IFN γ в ответ на инфицирование бактериями *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus*-индуцированная активация pDC может способствовать пролиферации IL-10-продуцирующих Трег-клеток. Таким образом, активация pDC является элементом вторичного иммунного ответа на бактерии *Staphylococcus aureus*. В то же время бактерии *Staphylococcus aureus* используют pDC для индукции антигеннезависимой дифференцировки IL-10-продуцирующих плазмокластов, уклоняясь от механизмов элиминации макроорганизма [2, 25].

Установлено, что индукция синтеза IFN- α pDC лигандом TLR9 CpG ДНК способствует выздоровлению от пневмонии, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus* [34]. Представляет интерес тот факт, что агонисты TLR7 и TLR9, вызывающие продукцию IFN- α , подавляют продукцию IL-17 [5]. Ингибирующее действие IFN- α на продукцию

IL-17, вероятно, имеет опосредованный характер и обусловлено тем, что IFN- α индуцирует синтез IL-17-ингибирующего цитокина IL-27 [3].

моDC

V. Frodermann и соавт. [8] представили доказательства участия моDC в инфекционном процессе, вызванном бактериями *Staphylococcus aureus*. Показано, что PAMP (липопротеины, тейхоевые кислоты и PGN) бактерий *Staphylococcus aureus* активируют CD14- и CD36-независимым способом TLR2 моноцитов и макрофагов и моDC. Активация TLR2 моноцитов и макрофагов возбуждает P3K-ассоциированный сигнальный путь, который приводит к продукции IL-10, в то время как активация TLR2 моDC сопровождается преимущественно продукцией IL-12 и IL-23, что индуцирует устойчивый Th₁-/Th₁₇-ответ [8, 14, 18].

Продукты бактерий *Staphylococcus aureus* модулируют функционирование DC за счет киллинга DC, ингибирование Th₁-ответа, индуцирование Th₂- и Трег-ответов, а также усиление пролиферации В-клеток, продуцирующих IL-10. Так, стафилококковый цитотоксин лейкоцидин А/В (LukAB) опосредует киллинг моDC. Энтеротоксин В (*Staphylococcus aureus* enterotoxin В — SEB) способствует пролиферации DC, продуцирующих IL-2 и экспрессирующих протеин-4, содержащий домен Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (T cell immunoglobulin mucin domain 4 — TIM4), что индуцирует Th₂-реакцию. Фенолсолубные модулины (phenol soluble modulins) ингибируют секрецию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-12 и -6) и стимулируют секрецию IL-10 IL-10-продуцирующими-DC, что подавляет активность Th₁-ответа [49].

Роль дендритных клеток в развитии стафилококковой пневмонии схематично представлена на рис. 3.

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

References

1. Aleyd E, van Hout MW, Ganzevles SH, et al. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fc α receptor I. *J Immunol*. 2014 Mar 1;192(5):2374-83. doi: 10.4049/jimmunol.1300261.
2. Bekeredjian-Ding I, Greil J, Ammann S, Parcina M. Plasmacytoid Dendritic Cells: Neglected Regulators of the Immune Response to *Staphylococcus aureus*. *Front Immunol*. 2014 May 23;5:238. doi: 10.3389/fimmu.2014.00238.
3. Bekeredjian-Ding I, Stein C, Uebele J. The Innate Immune Response Against *Staphylococcus aureus*. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin: Springer; 2015 Dec 15. 1-34 pp. doi: 10.1007/82_2015_5004.
4. Bratton DL, Henson PM. Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins. *Trends Immunol*. 2011 Aug;32(8):350-7. doi: 10.1016/j.it.2011.04.009.
5. Cui F, Meng J, Luo P, Chen P. IFN- α blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic active hepatitis B infection. *BMC Infect Dis*. 2014 Feb 1;14:55. doi: 10.1186/1471-2334-14-55.
6. DeLeo FR, Nauseef W.M. Granulocytic phagocytes. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's*

principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier. Saunders; 2014. 3904 p.

7. Delgado-Rizo V, Chau A, Sayedyahosseini S, Garcia-Orozco A, Alvarado-Navarro A, Fafutis-Morris M. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview. *Front Immunol*. 2017 Feb 6;8:81. doi: 10.3389/fimmu.2017.00081. eCollection 2017.

8. Frodermann V, Chau TA, Sayedyahosseini S, Toth JM, Heinrichs DE, Madrenas J. A modulatory interleukin-10 response to staphylococcal peptidoglycan prevents Th1/Th17 adaptive immunity to *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2011 Jul 15;204(2):253-62. doi: 10.1093/infdis/jir276.

9. Greenlee-Wacker M, DeLeo FR, Nauseef WM. How methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evade neutrophil killing. *Curr Opin Hematol*. 2015 Jan;22(1):30-5. doi: 10.1097/MOH.0000000000000096.

10. Greenlee-Wacker MC. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation. *Immunol Rev*. 2016 Sep;273(1):357-70. doi: 10.1111/imr.12453.

11. Williams M, Ginhoux F, Jakubczak C, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol*. 2014 Aug;14(8):571-8. doi: 10.1038/nri3712.

12. Günther F, Wabnitz GH, Stroh P, et al. Host defence against *Staphylococcus aureus* biofilms infection: phagocytosis of biofilms by polymorphonuclear neutrophils (PMN). *Mol Immunol*. 2009 May;46(8-9):1805-13. doi: 10.1016/j.molimm.2009.01.020.

13. Honda T, Uehara T, Matsumoto G, Arai S, Sugano M. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection. *Clin Chim Acta*. 2016 Jun 1;457:46-53. doi: 10.1016/j.cca.2016.03.017.

14. Hong SJ, Kim SK, Ko EB, Yun CH, Han SH. Wall teichoic acid is an essential component of *Staphylococcus aureus* for the induction of human dendritic cell maturation. *Mol Immunol*. 2017 Jan;81:135-142. doi: 10.1016/j.molimm.2016.12.008.

15. Jin JO, Zhang W, Du JY, Yu Q. BDCAI-positive dendritic cells (DCs) represent a unique human myeloid DC subset that induces innate and adaptive immune responses to *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Immun*. 2014 Nov;82(11):4466-76. doi: 10.1128/IAI.01851-14.

16. Kamenyeva O, Boullaran C, Kabat J, et al. Neutrophil recruitment to lymph nodes limits local humoral response to *Staphylococcus aureus*. *PLoS Pathog*. 2015 Apr 17;11(4):e1004827. doi: 10.1371/journal.ppat.1004827.

17. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):159-75. doi: 10.1038/nri3399.

18. Kurokawa K, Takahashi K, Lee BL. The staphylococcal surface-glycopolymers wall teichoic acid (WTA) is crucial for complement activation and immunological defense against *Staphylococcus aureus* infection. *Immunobiology*. 2016 Oct;221(10):1091-101. doi: 10.1016/j.imbio.2016.06.003.

19. Lund LD, Ingmer H, Frokier H. D-Alanylation of Teichoic Acids and Loss of Poly-N-Acetyl Glucosamine in *Staphylococcus aureus* during Exponential Growth Phase Enhance IL-12 Production in Murine Dendritic Cells. *PLoS One*. 2016 Feb 12;11(2):e0149092. doi: 10.1371/journal.pone.0149092.

20. McGuinness WA, Kobayashi SD, DeLeo FR. Evasion of Neutrophil Killing by *Staphylococcus aureus*. *Pathogens*. 2016 Mar 17;5(1). pii: E32. doi: 10.3390/pathogens5010032.

21. Michea P, Vargas P, Donnadieu MH, et al. Epithelial control of the human pDC response to extracellular bacteria. *Eur J Immunol*. 2013 May;43(5):1264-73. doi: 10.1002/eji.201242990.

22. Navegantes KC, de Souza Gomes R, Pereira PA, Czaikowski PG, Azevedo CHM, Monteiro MC. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity. *J Transl Med*. 2017 Feb 15;15(1):36. doi: 10.1186/s12967-017-1141-8.

23. Nguyen QT, Furuya Y, Roberts S, Metzger D. Role of Interleukin-12 in Protection against Pulmonary Infection with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Oct;59(10):6308-16. doi: 10.1128/AAC.00968-15.

24. Nordenfelt P, Tapper H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils. *J Leukoc Biol*. 2011 Aug;90(2):271-84. doi: 10.1189/jlb.0810457.

25. Parcina M, Miranda-Garcia MA, Durlanik S, et al. Pathogen-triggered activation of plasmacytoid dendritic cells induces IL-10-producing B cells in response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 2013 Feb 15;190(4):1591-602. doi: 10.4049/jimmunol.1201222.
26. Parker D, Ahn D, Cohen T, Prince TA. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):19-53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
27. Patel VI, Metcalf JP. Identification and characterization of human dendritic cell subsets in the steady state: a review of our current knowledge. *J Investig Med*. 2016 Apr;64(4):833-47. doi: 10.1136/jim-2016-000072.
28. Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, et al. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 2010 Dec 15;185(12):7413-25. doi: 10.4049/jimmunol.1000675.
29. Puga I, Cols M, Barra CM, et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. *Nat Immunol*. 2011 Dec 25;13(2):170-80. doi: 10.1038/ni.2194.
30. Rankin SM. The bone marrow: a site of neutrophil clearance. *J Leukoc Biol*. 2010 Aug;88(2):241-51. doi: 10.1189/jlb.0210112.
31. Rigby KM, DeLeo FR. Neutrophils in innate host defense against *Staphylococcus aureus* infections. *Semin Immunopathol*. 2012 Mar;34(2):237-59. doi: 10.1007/s00281-011-0295-3.
32. Robertson CM, Perrone EE, McConnell KW, et al. Neutrophil depletion causes a fatal defect in murine pulmonary *Staphylococcus aureus* clearance. *J Surg Res*. 2008 Dec;150(2):278-85. doi: 10.1016/j.jss.2008.02.009.
33. Rönnerberg E, Johnzon CF, Calounova G, et al. Mast cells are activated by *Staphylococcus aureus* in vitro but do not influence the outcome of intraperitoneal *S. aureus* infection in vivo. *Immunology*. 2014 Oct;143(2):155-63. doi: 10.1111/imm.12297.
34. Roquilly A, Gautreau L, Segain JP, et al. CpG-ODN and MPLA prevent mortality in a murine model of post-hemorrhage-*Staphylococcus aureus* pneumonia. *PLoS One*. 2010 Oct 7;5(10):e13228. doi: 10.1371/journal.pone.0013228.
35. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011 Oct;32(10):452-60. doi: 10.1016/j.it.2011.06.008.
36. Scapini P, Marini O, Tecchio C, Cassatella MA. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol Rev*. 2016 Sep;273(1):48-60. doi: 10.1111/immr.12448.
37. Schindler D, Gutierrez MG, Beineke A, et al. Dendritic cells are central coordinators of the host immune response to *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Am J Pathol*. 2012 Oct;181(4):1327-37. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.039.
38. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater*. 2017 Feb;4(1):55-68. doi: 10.1093/rb/rbw041.
39. Spaan AN, Surewaard BG, Nijland R, van Strijp JA. Neutrophils versus *Staphylococcus aureus*: a biological tug of war. *Annu Rev Microbiol*. 2013;67:629-50. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155746.
40. Strydom N, Rankin SM. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease. *J Innate Immun*. 2013;5(4):304-14. doi: 10.1159/000350282.
41. Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Aug;15(8):471-85. doi: 10.1038/nri3865.
42. Thammavongsa V, Kim HK, Missiakas D, Schneewind O. Staphylococcal manipulation of host immune responses. *Nat Rev Microbiol*. 2015 Sep;13(9):529-43. doi: 10.1038/nrmicro3521.
43. Thurlow LR, Hanke ML, Fritz T, et al. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo. *J Immunol*. 2011 Jun 1;186(11):6585-96. doi: 10.4049/jimmunol.1002794.
44. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):603-61. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
45. Tsuda Y, Takahashi H, Kobayashi M, Hanafusa T, Hershon DN, Suzuki F. Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):215-26. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.006.
46. van Kessel KP, Bestebroer J, van Strijp JA. Neutrophil-Mediated Phagocytosis of *Staphylococcus aureus*. *Front Immunol*. 2014 Sep 26;5:467. doi: 10.3389/fimmu.2014.00467.
47. Waters EM, Rowe SE, O'Gara JP, Conlon BP. Convergence of *Staphylococcus aureus* Persister and Biofilm Research: Can Biofilms Be Defined as Communities of Adherent Persister Cells? *PLoS Pathog*. 2016 Dec 29;12(12):e1006012. doi: 10.1371/journal.ppat.1006012.
48. Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017 Jan;17(1):30-48. doi: 10.1038/nri.2016.116.
49. Wu X, Xu F. Dendritic cells during *Staphylococcus aureus* infection: subsets and roles. *J Transl Med*. 2014 Dec 18;12:358. doi: 10.1186/s12967-014-0358-z.
50. Yang F, Feng C, Zhang X, Lu J, Zhao Y. The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections. *Inflammation*. 2017 Feb;40(1):311-323. doi: 10.1007/s10753-016-0458-4.

Получено 16.11.2017 ■

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

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

Розвиток імунної відповіді при стафілококовій пневмонії (частина 6)

Резюме. У статті на підставі літературних даних продемонстрована роль клітинних реакцій у розвитку імунної відповіді при пневмонії, спричиненої *Staphylococcus aureus*. Описані механізми взаємодії *Staphylococcus aureus* з тучними клітинами, нейтрофілами і дендритними клі-

тинами респіраторного тракту. Надана порівняльна характеристика нейтрофільного та макрофагального фагоцитозу.

Ключові слова: пневмонія; *Staphylococcus aureus*; фагоцитоз; нейтрофіли

O.E. Abatur, A.O. 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 6)

Abstract. The article on the basis of literature data demonstrates the role of cellular reactions in the development of the immune response in pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*. The mechanisms of interaction of *Staphylococcus aureus* with mast cells, neutrophils and dendritic cells

of the respiratory tract are described. A comparative characteristics of neutrophilic and macrophagal phagocytosis is given.

Keywords: pneumonia; *Staphylococcus aureus*; phagocytosis; neutrophils