

**А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, А.А. Никулина**

## Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 2

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.5(77):54-61; doi10.15574/SP.2016.77.54

*Статья посвящена изучению роли различных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , интерферонов I и II типов) в развитии воспалительного процесса при пневмококковой пневмонии. Представлена характеристика семейств интерлейкинов, хемокинов, интерферонов, участвующих в формировании адекватного воспалительного процесса и неспецифического иммунного ответа, направленного на элиминацию *Streptococcus pneumoniae*. Показано активное участие интерфероновой системы в антибактериальной защите (в рекогниции, процессинге, презентации антигена, трансдукции внутриклеточного сигнала, активации факторов транскрипции, продукции цитокинов).*

**Ключевые слова:** пневмококковая пневмония, иммунный ответ, цитокины, интерфероны.

### Роль цитокинов в течении пневмококковой пневмонии

Цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , интерфероны I и II типов играют важную роль в развитии воспалительного ответа во время пневмококковой инфекции и защите организма от *Streptococcus pneumoniae*.

### Провоспалительные цитокины

#### Цитокины семейства IL-1

Возбуждение образраспознающих рецепторов PAMP инфекционных агентов, а также влияние TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  и IL-1 $\beta$  индуцирует продукцию интерлейкинов 1 семейства. Большинство представителей семейства IL-1 продуцируются в неактивной форме и кумулируются в цитоплазматическом пространстве клетки продуцента. Биологическую активность они приобретают после обработки каспазой-1 [53]. Однако существуют и инфламасома-независимые пути активации проформ интерлейкинов 1 семейства. Показано, что в активации данных цитокинов могут принимать участие такие внутриклеточные протеазы, как протеаза 3, сериновая протеаза, эластаза, катепсин G [1,30]. Исключением являются IL-1 $\alpha$ , который расщепляется исключительно кальпаином, и IL-33, который расщепляется каспазой-1 и кальпаином [8].

#### IL-1 $\beta$

Интерлейкин IL-1 $\beta$  — один из ключевых, проксимальных интерлейкинов, предопределяющих течение воспалительного процесса, который стимулирует продукцию IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, I $\kappa$ B $\alpha$ , индуцибельной нитрооксидсинтазы (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2), молекул адгезии, интегринов, острофазовых белков, тканевых ремодулирующих ферментов (матриксных металлопротеиназ) и др. [78]. IL-1 $\beta$  выполняет основной рекрутинг макрофагов в легочной ткани [52]. В последнее время показано, что IL-1 $\beta$  в присутствии IL-6 является ключевым индуктором дифференцирования наивных Т-лимфоцитов в IL-17-продуцирующие клетки (Th17) [17]. Yeonseok Chung и соавт. [13] показали, что IL-1 $\beta$  индуцирует экспрессию наивными Т-лимфоцитами фактора транскрипции IRF4 и ядерного рецептора ROR $\gamma$ t (orphan retinoid nuclear receptor), которые предопределяют их дифференцировку в Th17-лимфоциты. Th17-клетки продуцируют IL-17A, IL-17F. В свою очередь IL-17A, IL-17F, действуя на различные типы клеток, индуцируют продукцию IL-6, нитрооксидсинтазы 2, GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulatory factor), G-CSF (granulocyte colony-stimulatory factor), матрикс-

ных металлопротеиназ, хемокинов, таких как IL-8, CXCL1, CXCL10, CCL20. IL-1 $\beta$  именно через индукцию IL-17A, IL-17F обеспечивает рекрутирование и активацию нейтрофилов. Также IL-1 $\beta$  способствует продукции хемокина CCL6 (MRP-1), который действует как макрофагальный хемоаттрактант. В отличие от CCL2, первично рекрутирующего макрофаги, CCL6 рекрутирует макрофаги в локусы, инфильтрированные макрофагами, таким образом, поддерживая их представительство. По всей вероятности, IL-1 $\beta$ , сгенерированный инфламасомами макрофагов во время пневмококковой колонизации, способствует продукции CCL6, чтобы поддержать присутствие макрофагов на протяжении нескольких недель, необходимых для бактериального клиренса [46]. Привлечение нейтрофилов в очаг инфекционного процесса способствует гибели *Streptococcus pneumoniae* [55]. Пневмококк проявляет некоторую устойчивость к нейтрофильным атакам, бактерии *Streptococcus pneumoniae* в большей степени чувствительны к действию активированных макрофагов, представительство которых также зависит от уровня концентрации IL-1 $\beta$  [46]. Интерлейкин IL-1 $\beta$  индуцирует экспрессию фибриногена, формируя локальные очаги коагуляции, которые ограничивают распространение бактерий *Streptococcus pneumoniae* из респираторного тракта [36]. Таким образом, вызываемый IL-1 $\beta$  каскад цитокиновой продукции обуславливает развитие нейтрофильно-макрофагального воспаления и может быть молекулярной основой развития как хронических воспалительных, так и аутоиммунных заболеваний [78].

IL-1 $\beta$  является самым мощным из известных эндогенных пирогенов. Введение всего нескольких десятков нанограм IL-1 $\beta$  вызывает повышение температуры тела. По анаркетическому эффекту IL-1 $\beta$  превосходит лептин в 1000 раз [5,19,53].

В то же время пневмококк-индуцированные провоспалительные цитокины IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  усиливают экспрессию рецептора фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor receptor — PAFR), который является основным рецептором, участвующим в эндцитозе и транцитозе бактерий *Streptococcus pneumoniae* в нижних отделах дыхательных путей [65]. Мембраноассоциированный PAFR, взаимодействуя с холинсвязывающим протеином клеточной бактерии, заякоривает пневмококки на мембране эпителиоцитов респираторного тракта. После связывания с PAFR пневмококки интернализируются и транспортируются к базолатеральной мембране эпителиоцитов, проникая через нее, попадают во внутренний континуум организма, что, в конечном

итоге, приводит к бактериальной диссеминации [56]. Исследования на мышах показали, что PAFR играет определенную роль в индукции воспаления, индуцированного *Streptococcus pneumoniae*. У мышей с нокаутом гена *Pafr* пневмококковая инфекция протекала на фоне относительно сниженной бактериальной нагрузки и, как правило, характеризовалась легким течением. Цитокиновый ответ у данных мышей был достоверно ниже, чем у мышей дикого типа [32]. Высокая бактериальная нагрузка связана с тяжестью заболевания. Так, бактериальная нагрузка *Streptococcus pneumoniae* выше  $10^5$  КОЕ/мл в сыворотке крови ассоциирована с высоким риском летального исхода пневмококковой пневмонии у взрослых людей [79].

Также повышенный уровень рекрутированных интерлейкином IL-1 $\beta$  нейтрофилов, которые не обладают достаточной противопневмококковой активностью, может сопровождаться нейтрофильным повреждением собственной ткани легкого [73]. Кроме того, избыток IL-1 $\beta$  стимулирует бактериальный рост *Streptococcus pneumoniae* и способствует гибели инфицированных клеток головного мозга [60].

### IL-18

В экспериментальных работах показано, что биологические свойства IL-1F4(IL-18) зависят от цитокинового окружения. Особое влияние на характер действия IL-18 оказывают IL-2, IL-12, IL-15, IL-23, которые индуцируют экспрессию рецепторной субъединицы IL-1R7. В результате истинного синергизма IL-18 и IL-2, IL-12, IL-15 происходит матурация Т-лимфоцитов и NK, индуцируется продукция IFN- $\gamma$  CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, NK и FasL NK. В свою очередь, IFN- $\gamma$  усиливает экспрессию каспазы-1 и предопределяет развитие Th1-ответа и, возможно, аутоиммунного процесса. Совместное действие IL-18 и IL-23 активирует продукцию IL-17 Th17-клетками [66].

В процессе пневмококковой инфекции IL-18 наибольший вклад вносит в стимуляцию NK-клеток, продукцию IFN- $\gamma$  и синтез IgM [40].

Нокаутные мыши IL18<sup>-/-</sup> более восприимчивы к *Streptococcus pneumoniae*, чем мыши дикого типа [29]. Однако избыточная продукция IL-18 способствует развитию волчаночноподобной болезни, аутоиммунного энцефаломиелита, атеросклероза [18].

### IL-6

Интерлейкин-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов. В отличие от других интерлейкинов, IL-6 реализует свое действие двумя способами: классическим и трансигнальным. Классический путь возбуждения сигнальных путей характеризуется связыванием IL-6 с IL-6R, активирующим рецептор-ассоциированный gp130, а трансигнальный путь отличается тем, что IL-6 первично в цитоплазме клетки соединяется с солотабной субъединицей IL-6Ra с образованием комплекса IL-6/IL-6Ra, который в последующем связывается с субъединицей gp130 на поверхности плазматической мембраны для внутриклеточной трансдукции сигнала. Классический путь сигнальной активации IL-6 при помощи мембраносвязанного рецептора, в основном, активирует регенеративные и защитные механизмы, а трансигнальный путь посредством солотабной IL-6R индуцирует воспалительный процесс [64].

Почти все стромальные и иммунные клетки способны продуцировать IL-6, однако при инфекционном процессе основным источником IL-6 являются активированные

моноциты. IL-6 содействует пролиферации Т-лимфоцитов и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические антителообразующие клетки [70]. В зависимости от уровня концентрации IL-6 проявляет как про-, так и противовоспалительные эффекты. Низкий уровень концентрации IL-6 способствует поддержанию иммунологического гомеостаза, в то время как избыточная его продукция индуцирует процесс воспаления [29].

Во время пневмококковой пневмонии IL-6 экспрессируется в избыточном количестве. Отсутствие продукции IL-6 при пневмококковой инфекции приводит к увеличению смертности и высокому уровню бактериальной нагрузки [44,62]. Кроме провоспалительного действия, IL-6 влияет на жизнедеятельность бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Установлено, что IL-6 способствует подавлению роста колоний *Streptococcus pneumoniae* [41]. Вероятно, данный эффект опосредован способностью IL-6 индуцировать синтез гепцидина. На основании результатов исследования мышей с нокаутным геном *Il-6* установлено, что продукция гепцидина в естественных условиях и при пневмококковой инфекции полностью зависит от IL-6 [26]. Интерлейкин-6 стимулирует транскрипцию гена гепцидина, возбуждая STAT3-ассоциированные сигнальные пути. Продукцию гепцидина также активируют IL-1, IL-22, интерфероны I типа [24,31,81]. Гепцидин представляет собой секретируемый гепатоцитами пептидный гормон, являющийся ключевым регулятором гомеостаза железа в организме млекопитающих. Гепцидин, связываясь с ферропортином (единственным экспортером ионов железа у млекопитающих), индуцирует его интернализацию и деградацию, тем самым уменьшая экспорт железа из клетки в плазму, и обуславливает развитие железодефицитной анемии воспаления [2,10,80]. Снижение концентрации ионов железа в сыворотке крови уменьшает доступность железа для внеклеточных железозависимых микроорганизмов. Гепцидин обладает и непосредственным антимикробным действием [25].

### IL-17

Показано, что IL-17 подавляет колонизацию *Streptococcus pneumoniae* в респираторном тракте [82]. IL-17 продуцируется многочисленными популяциями клеток, включая CD4<sup>+</sup>Th17-клетки, NK-клетки,  $\gamma\delta$ T-клетки, CD4<sup>+</sup>T-клетки и врожденные лимфоидные клетки [28]. В ответ на стимуляцию *Streptococcus pneumoniae* IL-17A секретируется, преимущественно, CD4<sup>+</sup>T-клетками памяти [59]. По всей вероятности, IL-17 в ткани легкого, взаимодействуя с клетками, экспрессирующими рецепторы IL-17RA и IL-17RC, обуславливает продукцию CXС гемокинов и гранулоцитарного колоннестимулирующего фактора (G-CSF), что приводит к рекрутированию нейтрофилов и, как следствие, к ингибированию бактериальной колонизации [23]. Наивные мыши, лишённые CD4<sup>+</sup>Th17-клеток, не были защищены от пневмококковой колонизации, однако противопневмококковый иммунитет у мышей восстанавливался после трансфера IL-17-секретирующих CD4<sup>+</sup>T-клеток. Также у мышей с дефицитом рецептора IL-17A наблюдается неконтролируемое течение пневмококковой инфекции [39].

Считают, что провоспалительный IL-17 играет основную роль в индукции нейтрофильно опосредованного защитного ответа на инфицирование *Streptococcus pneumoniae*, IL-17 способствует клиренсу пневмококков нейтрофилами даже при отсутствии специфических антител. Также IL-17 участвует в развитии специфического

антительного ответа на антигенное вторжение *Streptococcus pneumoniae* [39].

Edwin Ное и соавт. [59] показали, что у детей в возрасте 5–7 лет степень пневмококковой колонизации задней стенки глотки обратно пропорционально зависит от уровня концентрации IL-17 в сыворотке крови. Известно, что степень бактериальной нагрузки носоглотки высоко коррелирует с риском развития и тяжести пневмонии. Авторы считают, что, поскольку пневмококковая колонизация является предварительным условием для развития инвазивной пневмококковой инфекции, терапевтические усилия, направленные на активацию Th17-ассоциированного ответа, могут снизить риск развития пневмоний.

Однако Th17-ассоциированное воспаление, обычно способствующее нейтрофильному фенотипу, часто характеризуется выраженной тяжестью обструкции дыхательных путей, а также резистентностью к кортикостероидной терапии [4].

### TNF- $\alpha$

Провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$  продуцируют различные типы клеток: в основном это активированные макрофаги и, в меньшей степени, В-клетки, Т-клетки, NK-клетки, тучные клетки, эндотелиоциты, фибробласты, кардиомиоциты, клетки Купфера, глиальные клетки и адипоциты [48]. Биологические эффекты действия TNF- $\alpha$  реализуются через его взаимодействие с двумя рецепторами: убиквитарным TNFR1 (p55-рецептор) и TNFR2 (p75-рецептор), экспрессируемыми исключительно иммунными клетками. Рецептор TNFR1 активирует три сигнальных каскада: NF- $\kappa$ B-ассоциированный и MAPK-ассоциированный путь, участвующие в развитии воспаления, а также DD-ассоциированный путь, участвующий в индукции апоптоза [7,68].

На ранних стадиях пневмококковой инфекции основными продуцентами TNF- $\alpha$  являются нейтрофилы, макрофаги, Gr-1<sup>dull+</sup>-клетки и CD11c<sup>+</sup> макрофагоподобные клетки [20].

Фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$  способствует ингибированию как роста колонии, так и диссеминации бактерий *Streptococcus pneumoniae* [54]. Данные эффекты опосредованы, преимущественно, активацией рецептора TNFR1 [61]. Мыши с нокаутным геном фактора TNF- $\alpha$  (*Tnf*) отличаются высокой восприимчивостью к *Streptococcus pneumoniae*, уровень их чувствительности к *Streptococcus pneumoniae* значительно превышает таковой у мышей дикого типа и мышей с нокаутным геном IL-10 [16].

Уровень продукции TNF- $\alpha$  предопределяет течение пневмококковой инфекции. Так, введение экспериментальным животным с пневмококковой пневмонией анти-TNF- $\alpha$ -моноклональных антител (монАТ) вызывает снижение представительства нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости и усиление тяжести заболевания [20]. TNF- $\alpha$  играет критическую роль в предотвращении развития бактериемии. У пневмококк-инфицированных мышей с нокаутным геном *Tnf* отмечается развитие генерализованной инфекции с низким уровнем выживаемости. Недостаточность TNF- $\alpha$  сопровождается увеличением количества КОЕ в сыворотке крови и ткани легких: количество КОЕ у мышей с нокаутным геном *Tnf* превышает число КОЕ у мышей дикого типа примерно в 1000 раз. Увеличение бактериальной нагрузки сопровождается значительным повышением уровня концентрации воспалительных цитокинов (IL-12p70, IFN- $\gamma$ ) и истощением белой пульпы селезенки [74]. Также дефицит TNFR1 приводит к увеличению бактериальной нагрузки

и повышает риск летального исхода при пневмококковой инфекции у мышей [44].

Нейтрофильная инфильтрация легких, обусловленная действием TNF- $\alpha$  и IL-1, является одной из основных гистопатологических особенностей пневмококковой пневмонии [43]. Однако дефицит рецептора TNF- $\alpha$  не приводит к значительному снижению представительства нейтрофилов в пораженных очагах легкого, и только сочетанная недостаточность TNF- $\alpha$  и рецептора IL-1 обуславливает выраженное подавление притока нейтрофилов в легкие мышей, инфицированных серотипом 3 *Streptococcus pneumoniae* [47].

На экспериментальной модели мышей с дефицитом рецептора IL-1RI типа продемонстрировано, что во время течения пневмококковой пневмонии продуцируемый макрофагами/моноцитами TNF- $\alpha$  может компенсировать недостаточность активации IL-1-ассоциированных путей [72].

### Противовоспалительные цитокины

#### IL-10

Семейство цитокинов IL-10 состоит из шести иммунных медиаторов: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 и IL-26. Такие представители данного цитокинового семейства, как IL-10, IL-22, IL-24 и IL-26, участвуют в регуляции иммунной защиты против инфекционных агентов. В частности, IL-10 и IL-26 подавляют антибактериальную активность иммунной системы и способствуют выживанию патогенов, тогда как IL-22 и IL-24 индуцируют защитные реакции и ингибируют рост внутриклеточных инфектов [37]. IL-10 активно подавляет провоспалительные реакции во время инфекционного процесса [12]. Экспериментальные исследования показали, что IL-10 снижает антибактериальную активность фагоцитирующих клеток, в связи с чем высокий уровень концентрации IL-10 в ранний период инфекционного процесса, в том числе и пневмококковой пневмонии, увеличивает риск распространения патогена [51], что может привести к развитию тяжелого течения пневмонии, вплоть до септического шока [57].

Пневмококковая пневмония у гомозиготных мышей *IL10*<sup>-/-</sup> протекает с высоким уровнем экспрессии провоспалительных цитокинов, значительно повышенным рекрутингом нейтрофилов в очаги поражения легких и со значительным риском летального исхода. Однако пневмококковая инфекция у мышей *IL10*<sup>-/-</sup> отличалась значительно более низкой бактериальной нагрузкой в тканях легких, селезенки, головного мозга и крови, чем у мышей дикого типа. В связи с этим Hernan F. Penaloza и соавт. [38] считают, что IL-10 во время пневмококковой инфекции модулирует экспрессию провоспалительных цитокинов и инфильтрацию нейтрофилов в легочной ткани. Влияние IL-10 позволяет избежать чрезмерной активности воспаления в легочной ткани и предупредить развитие деструктивных процессов.

### Интерфероны

#### Интерфероны I типа

В последнее время были получены доказательства участия IFN I типа в патогенезе не только вирусных, но и бактериальных инфекций [33]. Продемонстрировано, что высвобождение бактериальных PAMP в фаголизосоме, из фаголизосом в цитоплазму [66] или их проникновение в цитоплазму клетки макроорганизма другими путями индуцирует IFN типа I ответы, точно имитируя реакцию на инфицирование вирусом [76]. Бактериально-ассоциированная индукция IFN I типа играет особую роль при инфекционных заболеваниях, вызванных внутриклеточ-

ными патогенами [14]. Однако было установлено, что и *Streptococcus pneumoniae* стимулирует продукцию IFN- $\alpha/\beta$ , которая сопровождается повышением экспрессии интерферон-стимулированных генов (interferon stimulated genes — ISG) [42]. Взаимодействие IFN- $\alpha$  с интерфероновым рецептором IFNAR стимулирует экспрессию более чем 300 генов, образующих интерферому [34].

Производство IFN I типа при пневмококковой инфекции осуществляется не только макрофагами и дендритными клетками, но и эпителиоцитами респираторного тракта. ДНК-индуцированная продукция IFN- $\beta$  зависит от функционирования адаптерной молекулы STING [33].

Начальный период острых инфекционных заболеваний респираторного тракта характеризуется продукцией IFN- $\beta$ , транскрипция генов которого обусловлена трансактивностью конститутивно экспрессированного интерферон-регуляторного фактора IRF3 эпителиоцитами слизистой оболочки и альвеолярными макрофагами. Интерферон IFN- $\beta$ , аутокринным и паракринным образом действуя на клетку-мишени, индуцирует синтез IRF7, обуславливающего продукцию IFN- $\alpha$ . В связи с этим повышение концентрации IFN- $\alpha$  ( $\alpha 2$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$ ,  $\alpha 8$ ) наблюдается в более позднем периоде развития инфекционного процесса. Ранняя продукция IFN- $\alpha$  осуществляется плазматитоидными дендритными клетками после возбуждения TLR7, TLR9, так как они конститутивно экспрессируют IRF-7 [1].

Действие IFN I типа при пневмококковой инфекции приводит к изменению профиля продуцируемых хемокинов: увеличивается продукция CCL5 (RANTES) и подавляется синтез CXCL1, CCL2, как в инфицированных клетках, так и в соседних альвеолярных эпителиальных клетках легкого [28]. Хемокин CCL5 способствует рекрутированию макрофагов, NK-клеток, взаимодействию дендритных клеток с T-лимфоцитами, дифференцировке CD4+Th1-клеток, играет существенную роль в саногенезе пневмококковой инфекции. Экспериментальная блокада CCL5 приводит к резкому, примерно в 104 раза, увеличению количества КОЕ бактерий *Streptococcus pneumoniae*, в частности штамма EF3030 [9]. Снижение продукции CXCL1, CCL2 может неблагоприятно сказаться на активности рекрутирования нейтрофилов.

Интерфероны I типа регулируют миграцию бактерий *Streptococcus pneumoniae* через эпителиальный и эндотелиальный барьеры: как рецептор-опосредованные эндоцитоз и транцитоз, так и парацеллюлярную миграцию [75]. IFN- $\beta$  подавляет экспрессию PAFR и активирует экспрессию компонентов плотных контактов, снижая вероятность бактериальной инвазии [75]. Однако избыточная продукция IFN I типа, подавляющая секрецию хемокинов, рекрутирующих нейтрофилов, может способствовать инвазивному течению заболевания. Искусственная индукция интерфероновой ответа сопровождается снижением уровня выживаемости и увеличением бактериальной нагрузки в ткани легких и крови у мышей, инфицированных штаммом ATCC 6303 *Streptococcus pneumoniae* [58]. Catherine E. Hughes и соавт. [15] продемонстрировали, что бактерии некоторых штаммов *Streptococcus pneumoniae* могут индуцировать сильный интерфероновый ответ в самом начале развития инфекционного процесса, который обуславливает транслокацию бактерий из легочного очага поражения в плевральную полость с последующим развитием инвазивной пневмококковой инфекции.

### Интерфероны II типа IFN- $\gamma$

Интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) представляет собой плейотропный цитокин, который оказывает свое влияние, взаимо-

действуя со специфическим рецептором IFNGR1, который экспрессируется большинством типов клеток [6]. IFN- $\gamma$  играет определенную роль в контроле клеточного цикла, роста и апоптоза клеток, модулирует активность антигенпрезентирующих путей и развитие Th1-хелперов, способствует активности механизмов врожденного и специфического иммунитета. IFN- $\gamma$  является одним из основных Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов. Под влиянием IFN- $\gamma$  усиливается продукция интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-6); провоспалительного цитокина TNF- $\alpha$ ; рецептора интерлейкина IL-1 $\alpha$ , хемокинов (хемотаксического фактора DC — CCL20, монокина, индуцируемого IFN- $\gamma$  (MIG/CXCL9), IFN-индуцибельного протеина-10 (IFN-inducible protein-10 — IP-10/CXCL10), IFN-индуцибельного T-клеточного хемоаттрактанта (IFN-inducible T cell- $\alpha$  chemoattractant — I-TAC/CXCL11), тромбоцитарного фактора 4 (CXCL4), CCL5, ENA-78 (epithelial neutrophil-activating peptide-78), моноцитарных хемотаксических протеинов 2 (MCP2) и 3 (MCP3/CCL7), EB11, SCYA2, SCYA5, SCYB10); хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR3 и CCR6) [1,21].

IFN- $\gamma$  играет ключевую роль в защите организма от *Streptococcus pneumoniae*. Во время пневмококковой пневмонии 98% из всех IFN- $\gamma$ -экспрессирующих клеток представлены нейтрофилами. Для пневмококковой инфекции характерна IL-12-независимая продукция IFN- $\gamma$ . Причем IFN- $\gamma$  продуцируют только те нейтрофилы, которые рекрутированы в ткань легкого в течение первых 24 часов инфекционного процесса и не находились в очаге поражения на протяжении первых шести часов после инфицирования *Streptococcus pneumoniae*. Ни циркулирующие нейтрофилы, ни нейтрофилы в пределах легочных микрососудов не продуцируют IFN- $\gamma$ . Необходимо отметить, что индуцированная продукция IFN- $\gamma$  характерна для *Streptococcus pneumoniae*-индуцированного ответа. Так, установлено, что у мышей во время пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, нейтрофилы продуцируют IFN- $\gamma$ , в то время как при заболеваниях, индуцированных синегнойной или кишечной палочкой, нейтрофилы не продуцируют IFN- $\gamma$  [35].

John C. Gomez и соавт. [49] установили основные сигнальные пути нейтрофилов, которые участвуют в активации продукции IFN- $\gamma$  при пневмококковой пневмонии. Согласно их представлениям, распознавание PAMP *Streptococcus pneumoniae* при помощи PRR приводит к активации адаптерной молекулы MyD88, которая возбуждает каскад сигнального пути: киназы семейства Src Lyn/Fgr/Hck/Rac2/НАДФН-оксидаза. Супероксидный анион-радикал, генерируемый НАДФН-оксидазой, активирует продукцию IFN- $\gamma$  без участия фактора транскрипции NF-E2-связанного с фактором-2 (NF-E2-related factor-2 — Nrf2).

Дефицит IFN- $\gamma$  сопровождается выраженным нарушением бактериального клиренса. Продемонстрировано, что на фоне пневмококковой пневмонии у мышей с нокаутом гена *Ifng* количество КОЕ бактерий *Streptococcus pneumoniae* в восемь раз превышает число КОЕ, наблюдаемое у мышей дикого типа. Проведенные исследования показали, что одним из механизмов, с помощью которых IFN- $\gamma$  способствует бактериальному клиренсу, является индукция образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap — NET) [35]. Механизм NET — один из самых эффективных способов бактериального клиннинга [69,77].

IFN- $\gamma$  принимает участие в формировании последующей лимфоцитарной инфильтрации, регулируя рекрутинг клеток в очаг поражения после миграции нейтрофилов.

Так, IFN- $\gamma$  способствует экспрессии хемокина CXCL11 в первые 24 часа развития пневмококковой пневмонии. Хемокин CXCL11, взаимодействуя с рецептором CXCR3, привлекает CD4<sup>+</sup>Th1-хелперы и CD8<sup>+</sup>-цитотоксические лимфоциты [22,49].

#### Значение антимикробных пептидов при пневмококковой пневмонии

Активация TLR2-зависимых путей приводит к продукции эпителиальными клетками респираторного тракта человека антимикробных пептидов (АМП), в частности  $\beta$ -дефензинов (human  $\beta$ -defensin — hBD), оказывающих выраженное бактерицидное действие на *Streptococcus pneumoniae* [11,45]. Продукция hBD2, hBD3, hBD4 инду-

цируется TLR-ассоциированным возбуждением [63]. Антимикробные пептиды осуществляют противомикробную защиту с помощью неокислительного киллинга бактерий. Согласно модели Шайа—Мацузаки—Хуанга, взаимодействие АМП с бактериальной мембраной представляет три последовательных шага: 1) кумуляция молекул АМП на внешней поверхности мембраны за счет электростатических взаимосвязей; 2) проникновение АМП в липидный бислой мембраны; 3) дестабилизация бактериальной мембраны с организацией пор в стенке бактерии [3,71].

Возбуждение NF- $\kappa$ B-ассоциированных сигнальных путей *Streptococcus pneumoniae* сопровождается повышением активности синтеза hBD-2, а активация AP-1-ассоциированных путей приводит к усилению синтеза hBD-3 [67].

#### ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. — Киев : Приватна друкарня ФО-II Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
- Абатуров А. Е. Современные представления о гомеостазе железа у человека / А. Е. Абатуров // Современная педиатрия. — 2007. — № 1 (14). — С. 105—112.
- Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н.Ю. Завгородняя. — Одесса : «Издательство ВМВ», 2011. — 266 с.
- Acquisition of pneumococci specific effector and regulatory Cd4+ T cells localising within human upper respiratory-tract mucosal lymphoid tissue / J. Pido-Lopez, W. W. Kwok, T. J. Mitchell [et al.] // PLoS Pathog. — 2011. — Vol. 7 (12):e1002396. doi: 10.1371/journal.ppat.1002396.
- Arend W. P. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines / W. P. Arend, G. Palmer, C. Gabay // Immunol Rev. — 2008. — Vol. 223. — P. 20—38. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
- Blouin C. M. Interferon gamma receptor: the beginning of the journey / C. M. Blouin, C. Lamaze // Front Immunol. — 2013. — Sep. 3; 4: 267. doi: 10.3389/fimmu.2013.00267.
- Brenner D. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die / D. Brenner, H. Blaser, T. W. Mak // Nat. Rev. Immunol. — 2015. — Vol. 15 (6). — P. 362—74. doi: 10.1038/nri3834.
- Cayrol C. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1 / C. Cayrol, J. P. Girard // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. — 2009. — Jun 2. — Vol. 106 (22). — P. 9021—6. doi: 10.1073/pnas.0812690106.
- CCL5-independent helper T lymphocyte responses to immuno-dominant pneumococcal surface protein A epitopes / R. Singh, S. Singh, D. E. Briles [et al.] // Vaccine. — 2012. — Feb. 1. — Vol. 30 (6). — P. 1181—90. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.020.
- Cherayil B. J. Pathophysiology of Iron Homeostasis during Inflammatory States // J. Pediatr. — 2015. — Vol. 167 (4 Suppl). — P. 15—9. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.015.
- Cole J. N. Bacterial Evasion of Host Antimicrobial Peptide Defenses / J. N. Cole, V. Nizet // Microbiol Spectr. — 2016. — Vol. 4(1). doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0006-2015.
- Couper K. N. IL-10: the master regulator of immunity to infection / K. N. Couper, D. G. Blount, E. M. Riley // J. Immunol. — 2008. — May 1. — Vol. 180 (9). — P. 5771—7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
- Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling / Y. Chung, S. H. Chang, G. J. Martinez [et al.] // Immunity. — 2009. — Apr. 17. — Vol. 30 (4). — P. 576—87. doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.007.
- Decker T. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection / T. Decker, M. Muller, S. Stockinger // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5 (9). — P. 675—87. doi: 10.1038/nri1684.
- Development of primary invasive pneumococcal disease caused by serotype 1 pneumococci is driven by early increased type I interferon response in the lung / C. E. Hughes, R. M. Harvey, C. D. Plumtree [et al.] // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82 (9). — P. 3919—26. doi: 10.1128/IAI.02067-14.
- Difference in Resistance to *Streptococcus pneumoniae* Infection in Mice / D. G. Jeong, E. S. Jeong, J. H. Seo [et al.] // Lab. Anim. Res. — 2011. — Vol. 27 (2). — P. 91—8. doi: 10.5625/lar.2011.27.2.91.
- Dinarello C. A. IL-1: discoveries, controversies and future directions / C. A. Dinarello // Eur. J. Immunol. — 2010. — Vol. 40 (3). — P. 599—606. doi: 10.1002/eji.2010040319.
- Dinarello C. A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process / C. A. Dinarello // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83 (2). — P. 447—455. PMID: 16470011.
- Dinarello C. A. The many worlds of reducing interleukin-1 / C. A. Dinarello // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52 (7). — P. 1960—7. doi: 10.1002/art.21107.
- Early production of tumor necrosis factor-alpha by Gr-1 cells and its role in the host defense to pneumococcal infection in lungs / M. Hatta, N. Yamamoto, A. Miyazato [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2010. — Vol. 58 (2). — P. 182—92. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00616.x.
- Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma / B. Saha, S. Jyothi Prasanna, B. Chandrasekar, D. Nandi // Cytokine. — 2010. — Vol. 50 (1). — P. 1—14. doi: 10.1016/j.cyto.2009.11.021.
- Groom J. R. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions / J. R. Groom, A. D. Luster // Immunol. Cell. Biol. — 2011. — Vol. 89 (2). — P. 207—15. doi: 10.1038/icb.2010.158.
- Gu C. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling / C. Gu, L. Wu, X. Li // Cytokine. — 2013. — Vol. 64 (2). — P. 477—85. doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.022.
- Hepatic acute phase proteins — regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- $\kappa$ B-dependent signaling / J. G. Bode, U. Albrecht, D. Haussinger [et al.] // Eur. J. Cell Biol. — 2012. — Vol. 91 (6—7). — P. 496—505. doi: 10.1016/j.ejcb.2011.09.008.
- Hepcidin and Host Defense against Infectious Diseases / K. Michels, E. Nemeth, T. Ganz, B. Mehrad // PLoS Pathog. — 2015. — Aug. 20. — Vol. 11 (8):e1004998. doi: 10.1371/journal.ppat.1004998.
- Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6 / R. Rodriguez, C.L. Jung, V. Gabayan [et al.] // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82 (2). — P. 745—52. doi: 10.1128/IAI.00983-13.
- Hunter C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones // Nat Immunol. — 2015. — Vol. 16 (5). — P. 448—57. doi: 10.1038/ni.3153.
- IL-17 and Th17 Cells / T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, V. K. Kuchroo // Annu. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 485—517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
- IL-18 improves the early antimicrobial host response to pneumococcal pneumoniae / F. N. Lauw, J. Branger, S. Florquin [et al.] // J. Immunol. — 2002. — Jan. 1. — Vol. 168 (1). — P. 372—8. doi: 10.4049/jimmunol.168.1.372.
- IL-1 $\beta$  processing in host defense: beyond the inflammasomes / M. G. Netea, A. Simon, F. van de Veerdonk [et al.] // PLoS Pathog. — 2010. — Feb. 26. — Vol. 6 (2):e1000661. doi: 10.1371/journal.ppat.1000661.
- IL-6 mediates hypoferrinemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan [et al.] // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113 (9). — P. 1271—6. doi: 10.1172/JCI200420945.



# Bionorica®

## Нежить? Синусит?

# Синупрет®



усуває нежить<sup>1</sup>



полегшує носове дихання<sup>2</sup>



запобігає ускладненням<sup>3</sup>

## Розкриваючи силу рослин

**Синупрет®. Показання для застосування:** Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день або Синупрет® форте 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день або Синупрет® сироп 3,5 мл 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день або Синупрет® сироп 2,1 мл 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 24-26.

**Синупрет® сироп:** Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.15. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 24.07.15. **Синупрет® краплі:** Р.П. №UA/4373/02/01 від 31.03.16. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 06.04.16. ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь  
генціани



квітки  
бузини



квіти первоцвіту  
з чашечкою



трава  
вербени



трава  
щавлю

32. Improved host defense against pneumococcal pneumoniae in platelet-activating factor receptor-deficient mice / A. W. Rijneveld, S. Weijer, S. Florquin [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Feb. 15. — Vol. 189 (4). — P. 711–6. doi: 10.1086/381392.
33. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway / D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince // *Physiol Rev.* — 2016. — Vol. 96 (1). — P. 19–53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
34. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes / S. A. Samarajiva, S. Forster, K. Auchetti, P. J. Hertzog // *Nucleic Acids Res.* — 2009. — Jan; 37(Database issue):D852–7. doi: 10.1093/nar/gkn732.
35. Interferon- $\gamma$  production by neutrophils during bacterial pneumoniae in mice / M. Yamada, J.C. Gomez, P.E. Chugh [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — May 15. — Vol. 183 (10). — P. 1391–401. doi: 10.1164/rccm.201004–0592OC.
36. Interleukin-1 promotes coagulation, which is necessary for protective immunity in the lung against *Streptococcus pneumoniae* infection / H. Yang, H. J. Ko, J. Y. Yang [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2013. — Jan. 1. — Vol. 207 (1). — P. 50–60. doi: 10.1093/infdis/jis651.
37. Interleukin-10 Family and Tuberculosis: An Old Story Renewed / A. E. Abdalla, N. Lambert, X. Duan, J. Xie // *Int. J. Biol. Sci.* — 2016. — Vol. 12 (6). — P. 710–7. doi: 10.17150/ijbs.13881.
38. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumoniae* / H. F. Penalzoza, P. A. Nieto, N. Munoz-Durango [et al.] // *Immunology.* — 2015. — Vol. 146 (1). — P. 100–12. doi: 10.1111/imm.12486.
39. Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization / Y. J. Lu, J. Gross, D. Bogaert [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2008. — Sep. 19. — Vol. 4 (9):e1000159. doi: 10.1371/journal.ppat.1000159.
40. Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal *Streptococcus pneumoniae* sepsis independent of interferon-gamma by inducing IgM production / Kuranaga N., Kinoshita M., Kawabata T. [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Oct. 1. — Vol. 194 (7). — P. 993–1002. doi: 10.1086/507428.
41. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumoniae / T. van Der Poll, C. V. Keogh, X. Guirao [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 176. — P. 439–444. doi: 10.1086/514062.
42. Joyce E. A. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization induces type I interferons and interferon-induced gene expression / E. A. Joyce, S. J. Popper, S. Falkow // *BMC Genomics.* — 2009. — Aug. 27. — Vol. 10. — P. 404. doi: 10.1186/1471–2164–10–404.
43. Kadioglu A. The innate immune response to pneumococcal lung infection: the untold story / A. Kadioglu, P. W. Andrew // *Trends Immunol.* — 2004. — Vol. 25 (3). — P. 143–9. doi: 10.1016/j.it.2003.12.006.
44. Lack of Proinflammatory Cytokine Interleukin-6 or Tumor Necrosis Factor Receptor-1 Results in a Failure of the Innate Immune Response after Bacterial Meningitis / L. J. Albrecht, S. C. Tauber, J. Merres [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2016; 2016:7678542. doi: 10.1155/2016/7678542.
45. LaRock C. N. Cationic antimicrobial peptide resistance mechanisms of streptococcal pathogens / C. N. LaRock, V. Nizet // *Biochim Biophys Acta.* — 2015. — Vol. 1848(11 Pt B). — P. 3047–54. doi: 10.1016/j.bbame.2015.02.010.
46. Lemon J. K. Sensing of interleukin-1 cytokines during *Streptococcus pneumoniae* colonization contributes to macrophage recruitment and bacterial clearance / J. K. Lemon, M. R. Miller, J. N. Weiser // *Infect. Immun.* — 2015. — Vol. 83 (8). — P. 3204–12. doi: 10.1128/IAI.00224–15.
47. Lung NF- $\kappa$ B activation and neutrophil recruitment require IL-1 and TNF receptor signaling during pneumococcal pneumoniae / M. R. Jones, B. T. Simms, M. M. Lupa [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — Dec. 1. — Vol. 175 (11). — P. 7530–5. PMID: 16301661.
48. Ma K. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review / K. Ma, H. Zhang, Z. Baloch // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — May 14. — Vol. 17 (5). pii: E733. doi: 10.3390/ijms17050733.
49. Mechanisms of interferon- $\gamma$  production by neutrophils and its function during *Streptococcus pneumoniae pneumoniae* / J. C. Gomez, M. Yamada, J. R. Martin [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2015. — Vol. 52 (3). — P. 349–64. doi: 10.1165/rccb.2013–0316OC.
50. Microbicidal effects of  $\alpha$ - and  $\theta$ -defensins against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / K. P. Tai, K. Kamdar, J. Yamaki [et al.] // *Innate. Immun.* — 2015. — Vol. 21 (1). — P. 17–29. doi:10.1177/175342591351478.
51. Modulation of cytokines and chemokines, limited pulmonary vascular bed permeability, and prevention of septicemia and death with ceftriaxone and interleukin-10 in pneumococcal pneumoniae / E. Wang, M. Simard, N. Ouellet [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182 (4). — P. 1255–9. doi: 10.1086/315811.
52. Murugan V. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease / V. Murugan, M. J. Peck // *Exp. Lung Res.* — 2009. — Vol. 35 (6). — P. 439–85. PMID: 19842832.
53. Palomo J. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases / J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin // *Cytokine.* — 2015. — Vol. 76 (1). — P. 25–37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.
54. Passive immunization against tumor necrosis factor-alpha impairs host defense during pneumococcal pneumoniae in mice / T. van Der Poll, C. V. Keogh, W. A. Buurman, S. F. Lowry // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 155. — P. 603–608. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032201.
55. Paterson G. K. Pneumococci: immunology of the innate host response / G. K. Paterson, C. J. Orihuela // *Respirology.* — 2010. — Vol. 15 (7). — P. 1057–63. doi: 10.1111/j.1440–1843.2010.01814.x.
56. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis / B. B. Mook-Kanamori, M. Geldhoff, T. van der Poll, D. van de Beek // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 557–91. doi: 10.1128/CMR.00008–11.
57. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10–1082 gene promoter polymorphism / B. M. Schaaf, F. Boehmke, H. Esnaashari [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Aug. 15. — Vol. 168 (4). — P. 476–80. doi: 10.1164/rccm.200210–1164OC.
58. Poly I: C enhances susceptibility to secondary pulmonary infections by gram-positive bacteria / X. Tian, F. Xu, W. Y. Lung [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7 (9):e41879. doi: 10.1371/journal.pone.0041879.
59. Reduced IL-17A Secretion Is Associated with High Levels of Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Fijian Children / E. Hoe, L. K. Boelsen, Z. Q. Toh [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Jun 12. — Vol. 10 (6). — e0129199. doi: 10.1371/journal.pone.0129199.
60. Role of Caspase-1 in experimental pneumococcal meningitis: Evidence from pharmacologic Caspase inhibition and Caspase-1-deficient mice / U. Koedel, F. Winkler, B. Angele [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2002. — Vol. 51 (3). — P. 319–29. doi: 10.1002/ana.10103.
61. Role of inflammatory mediators in resistance and susceptibility to pneumococcal infection / A. R. Kerr, J. J. Irvine, J. J. Search [et al.] // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70 (3). — P. 1547–57. doi: 10.1128/IAI.70.3.1547–1557.2002.
62. Roles of interleukin-6 and macrophage inflammatory protein-2 in pneumolysin-induced lung inflammation in mice / A. W. Rijneveld, G. P. van den Dobbelaars, S. Florquin [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Jan. 1. — Vol. 185 (1). — P. 123–6. doi: 10.1086/338008.
63. Salzman N. H. Paneth cell defensins and the regulation of the microbiome: Detente at mucosal surfaces / N. H. Salzman // *Gut. Microbes.* — 2010. — Nov.–Dec. — Vol. 1 (6). — P. 401–406. doi: 10.4161/gmic.1.6.1407.
64. Schape F. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade / F. Schaper, S. Rose-John // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2015. — Vol. 26 (5). — P. 475–87. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.
65. Signalling or binding: the role of the platelet-activating factor receptor in invasive pneumococcal disease / F. Iovino, M. C. Brouwer, D. et van de Beek [et al.] // *Cell Microbiol.* — 2013. — Vol. 15 (6). — P. 870–81. doi: 10.1111/cmi.12129.
66. Srivastava S. Interleukin-18: biology and role in the immunotherapy of cancer / S. Srivastava, N. Salim, M. J. Robertson // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17 (29). — P. 3353–7. doi: 10.2174/092986710793176348.
67. *Streptococcus pneumoniae* induces human  $\beta$ -defensin-2 and -3 in human lung epithelium / S. Scharf, J. Zahltten, K. Szymanski [et al.] // *Exp. Lung Res.* — 2012. — Vol. 38 (2). — P. 100–10. doi: 10.3109/01902148.2011.652802.

68. Structural basis of cell apoptosis and necrosis in TNFR signaling / J. Huang, S. Yu, C. Ji, J. Li // *Apoptosis*. — 2015. — Vol. 20 (2). — P. 210—5. doi: 10.1007/s10495-014-1061-5.
69. Sorensen O. E. Neutrophil extracellular traps — the dark side of neutrophils / O. E. Sorensen, N. Borregaard // *J. Clin. Invest.* — 2016. — May 2. — Vol. 126 (5). — P. 1612—20. doi: 10.1172/JCI84538.
70. Tanaka T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* — 2014. — Sep. 4. — Vol. 6 (10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
71. The Type I IFN response to infection with *Mycobacterium tuberculosis* requires ESX-1-mediated secretion and contributes to pathogenesis / S. A. Stanley, J. E. Johndrow, P. Manzanillo, J. S. Cox // *J. Immunol.* — 2007. — Mar 1. — Vol. 178 (5). — P. 3143—52. doi: 10.4049/jimmunol.178.5.3143.
72. TNF-alpha compensates for the impaired host defense of IL-1 type I receptor-deficient mice during pneumococcal pneumoniae / A. W. Rijneveld, S. Florquin, J. Branger [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Nov. 1. — Vol. 167 (9). — P. 5240—6. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.5240.
73. Trivalent pneumococcal protein recombinant vaccine protects against lethal *Streptococcus pneumoniae* pneumoniae and correlates with phagocytosis by neutrophils during early pathogenesis / Q. Xu, N. Surendran, D. Verhoeven [et al.] // *Vaccine*. — 2015. — Feb. 18. — Vol. 33(8). — P. 993—1000. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.014.
74. Tumor necrosis factor-alpha deficiency impairs host defense against *Streptococcus pneumoniae* / D. G. Jeong, J. H. Seo, S. H. Heo [et al.] // *Lab. Anim. Res.* — 2015. — Vol. 31 (2). — P. 78—85. doi: 10.5625/lar.2015.31.2.78.
75. Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal pneumoniae / K. Yamamoto, J. D. Ferrari, Y. Cao [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Sep. 1. — Vol. 189 (5). — P. 2450—9. doi: 10.4049/jimmunol.1200634.
76. Uematsu S. Toll-like receptors and Type I interferons / S. Uematsu, S. Akira // *J. Biol. Chem.* — 2007. — May 25. — Vol. 282 (21). — P. 15319—23. doi: 10.1074/jbc.R700009200.
77. von Kockritz-Blickwede M. Interaction of Bacterial Exotoxins with Neutrophil Extracellular Traps: Impact for the Infected Host / M. von Kockritz-Blickwede, S. Blodkamp, V. Nizet // *Front Microbiol.* — 2016. — Mar. 30. — Vol. 7. — P. 402. doi: 10.3389/fmicb.2016.00402.
78. Weber A. Interleukin-1 (IL-1) pathway / A. Weber, P. Wasiliew, M. Kracht // *Sci. Signal.* — 2010. — Jan. 19. — Vol. 3 (105):cm1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1.
79. Werno A. M. Association between pneumococcal load and disease severity in adults with pneumoniae / A. M. Werno, T. P. Anderson, D. R. Murdoch // *J. Med. Microbiol.* — 2012. — Vol. 61(Pt 8). — P. 1129—35. doi: 10.1099/jmm.0.044107-0.
80. Zhang X. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation / X. Zhang, B. H. Rovin // *Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 394 (2). — P. 231—8. doi: 10.1515/hsz-2012-0217.
81. Zhang X. Hepcidin expression by human monocytes in response to adhesion and pro-inflammatory cytokines / X. Zhang, B. H. Rovin // *Biochim Biophys Acta.* — 2010. — Vol. 1800(12). — P. 1262—7. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.08.005.
82. Zhang Z. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice / Z. Zhang, T. B. Clarke // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119 (7). — P. 1899—909. doi: 10.1172/JCI36731.

## Розвиток імунної відповіді при пневмококової пневмонії. Частина 2

**О.Є. Абатуров, О.О. Агафонова, А.О. Нікуліна**

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

Стаття присвячена вивченню ролі різних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , інтерферонів I і II типів) у розвитку запального процесу при пневмококової пневмонії. Представлена характеристика сімейств інтерлейкінів, хемокінів, інтерферонів, що беруть участь у формуванні адекватного запального процесу і неспецифічній імунній відповіді, спрямованій на елімінацію *Streptococcus pneumoniae*. Показано активну участь інтерферонів системи в антибактеріальному захисті (у рекогніції, процесингу, презентації антигена, трансдукції внутрішньоклітинного сигналу, активації факторів транскрипції, продукції цитокінів).

**Ключові слова:** пневмококова пневмонія, імунна відповідь, цитокіни, інтерферони.

## Development of the immune response in pneumococcal pneumoniae (part 2)

**A.E. Abatur, O.A. Agafonova, A.A. Nikulina**

SI «Dnepropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine», Dnepr, Ukraine

The article studies the role of various cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , interferon type I and II) in the development of inflammation in pneumococcal pneumoniae. The characteristic families of interleukins, chemokines, interferons, involved in the formation of an adequate inflammation and non-specific immune response directed at elimination *Streptococcus pneumoniae*. Shows the active part of the interferon system in antimicrobial protection (in recognition, processing of antigen presentation, intracellular signal transduction, activation of transcription factors, cytokine production).

**Key words:** pneumococcal pneumoniae, immune response, cytokines, interferons.

## Сведения об авторах:

**Абатуров Александр Евгеньевич** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

**Агафонова Елена Александровна** — к.мед.н., доц. каф. факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины». Адрес: г. Днепр, ул. Дзержинского, 9; тел./факс: (+38056) 725-06-09.

**Нікуліна Анна Алексеевна** — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Статья поступила в редакцию 8.06.2016 г.