

УДК: 616.24-002:616.98:612.017

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

## Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 3

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.6(78):60-67; doi 10.15574/SP.2016.78.60

*В статье показан неспецифический (фагоцитоз) и специфический Th1-, Th17-ассоциированный иммунный ответ при инфицировании Streptococcus pneumoniae. Дана характеристика фенотипов макрофагов респираторного тракта в инициации бактериального киллинга за счет генерации активных азотсодержащих метаболитов и нейтрофилов, обладающих протеолитической активностью за счет катепсина G, нейтрофильной эластазы и протейназы 3. Продемонстрирована основная роль Th17-клеток в процессе саногенеза пневмококковой инфекции. Секретируемый данными клетками IL-17A рекрутирует профессиональные фагоциты (нейтрофилы или макрофаги) в регион колонизации, обуславливая подавление роста колонии Streptococcus pneumoniae. Th17-клетки памяти играют ключевую роль в обеспечении защиты от Streptococcus pneumoniae серотип-независимым способом, а расширение спектра действия антипневмококковых вакцин может быть основано на разработке методов активации Th17-клеток.*

**Ключевые слова:** пневмококковая пневмония, клеточные реакции, фагоцитоз, Th1 и Th17-ассоциированный иммунный ответ, антипневмококковые антитела.

### Роль клеточных реакций при пневмококковой пневмонии

Фагоцитоз представляет собой основной механизм клеточной защиты макроорганизма при инфицировании *Streptococcus pneumoniae*. Клеточные пулы, выполняющие фагоцитоз бактерий, представлены нейтрофилами, моноцитами и альвеолярными макрофагами [13,16].

#### Макрофаги

Макрофаги легочной ткани представлены двумя большими популяциями: альвеолярными и интерстициальными макрофагами, краткая характеристика фенотипов которых представлена в таблице 1.

Во время пневмококковой пневмонии увеличивается представительство альвеолярных макрофагов одноименного региона, преимущественно за счет пролиферации существующих резидентных альвеолярных макрофагов и, в меньшей степени, за счет рекрутинга макрофагов моноцитарного происхождения из периферической крови [52]. Предшественниками резидентных альвеолярных макрофагов являются макрофаги желточного мешка и моноциты фетальной печени, которые мигрируют в ткань легкого во время эмбрионального развития и колонизируют альвеолы в первые дни постнатальной жизни ребенка [7]. При воспалительных процессах под влиянием эпителиальных хемокинов моноциты периферической крови рекрутируются в легкие и дифференцируются в макрофаги. Данная субпопуляция макрофагов имеет высокую экспрессию CD11b и низкую — CD11c, в отличие от резидентных форм CD11<sup>chi</sup>CD11<sup>blo</sup> альвеолярных макрофагов [19,38]. Предполагают, что рекрутированные моноциты являются предшественниками M1 поляризованных макрофагов, а пролиферирующие резидентные альвеолярные макрофаги — M2 поляризованных макрофагов [30].

Интерстициальные макрофаги, субпопуляция которых в ткани легкого представлена небольшим количеством клеток, экспрессируют маркеры F4/80, CD11b и не экспрессируют CD11c. Происхождение интерстициальных макрофагов остается неясным [32,34].

Первыми клетками системы врожденного иммунитета, реагирующими на пневмококковое внедрение, являются резидентные мононуклеарные фагоциты — альвеолярные макрофаги легкого [36], которые, согласно фенотипам, разделены на два типа: классически активированные мак-

рофаги (M1) и альтернативно активированные макрофаги (M2) (табл. 2) [39]. Альвеолярные макрофаги в течение очень длительного времени могут находиться в стационарном состоянии [50]. Взаимодействие РАРП инфекционных агентов с альвеолярными макрофагами обуславливает их M1 активацию. Однако во время острого воспаления макрофаги могут одновременно демонстрировать как M1, так и M2 маркеры [16].

Широкий спектр поверхностных рецепторов позволяет альвеолярным макрофагам фагоцитировать самые разнообразные структуры [42].

Альвеолярные макрофаги осуществляют киллинг *Streptococcus pneumoniae* преимущественно за счет генерации активных азотсодержащих метаболитов в пространстве фагосомы. Несмотря на то, что активированные кислородсодержащие метаболиты, генерируемые системой НАДФН-оксидазы, вызывают гибель разнообразных бактерий, они не используются альвеолярными макрофагами при киллинге бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Пневмококк экспрессирует несколько генов, продукты которых ингибируют сигнальные пути, ассоциированные с генерацией активированных кислородсодержащих метаболитов. Установлено, что мыши, лишенные нитрооксидсинтазы NOS2, обладают значительно меньшими

Таблица 1

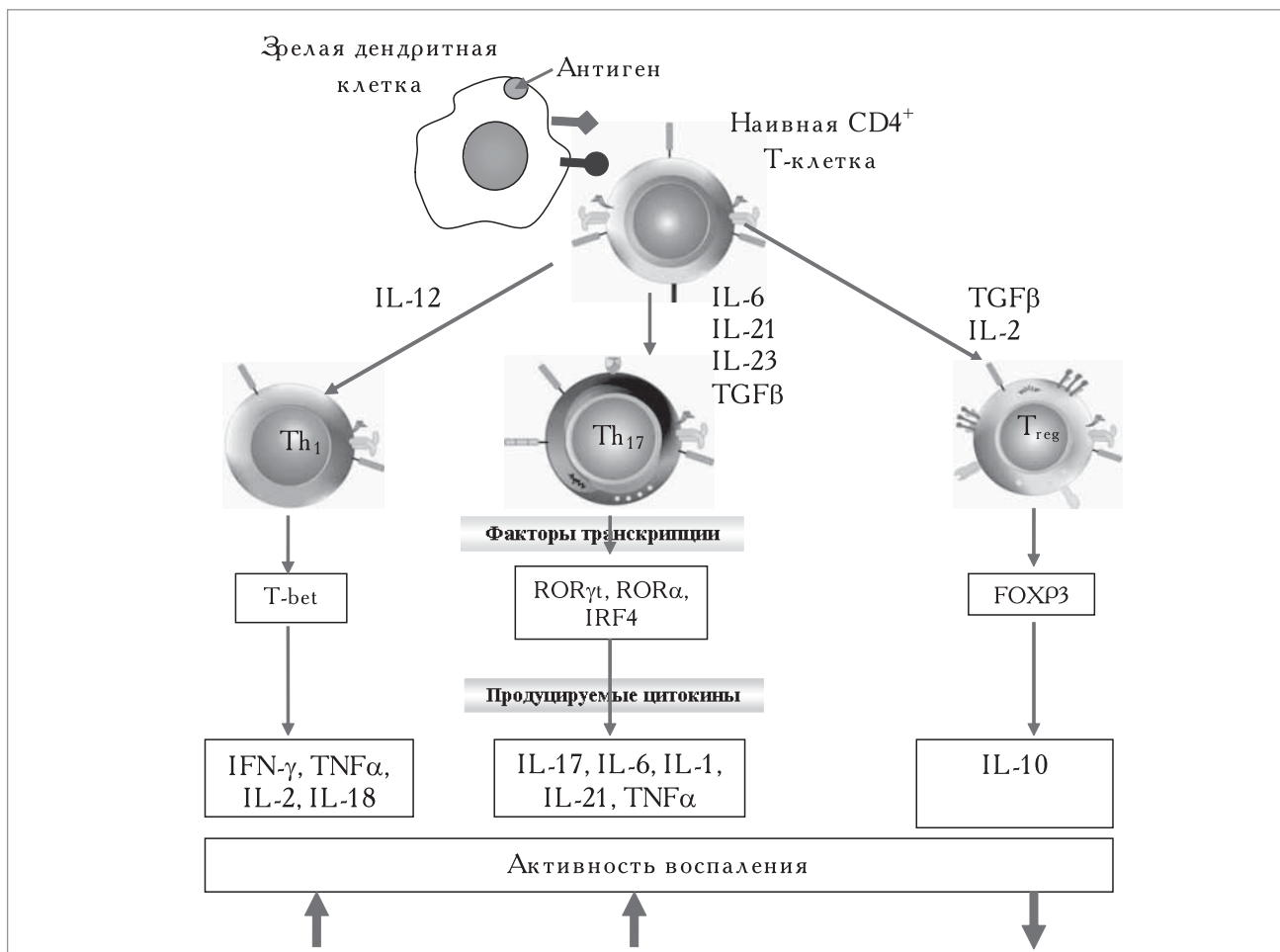
**Характеристика фенотипов макрофагов респираторного тракта**

Маркеры	Альвеолярные макрофаги	Интерстициальные макрофаги
CD11b	–	++
CD11c	+++	-/+
CD64	-/+	+
CD103	+	?
CD207 (лангерин)	–	?
CD317 (PDCA-1)	–	?
DNGR-1	–	?
F4/80	–	+
FcεR1	–	?
Ly6C	+	?
MHC-II	-/+	++
SiglecF	+++	–
SiglecH	–	?
Zbtb46	–	?

Таблица 2

**Маркеры M1 и M2 макрофагов и ассоциированные с ними функции [3]**

Маркеры	Функции	Мишени и эффекты
CD11b (Mac-1a, Itgam)	Клеточная адгезия, миграция, комплемент-зависимый фагоцитоз	ICAM-1 (CD54)
CD11c (Itgax)	Клеточная адгезия, ассоциированная с CD18	ICAM-1 фибриноген и iC3b
CD68 (макросиалин)	Межклеточное взаимодействие	
F4-80 (EMR1)	Толерогенность	Ингибирование продукции IFN-γ
CD14	ЛПС-связывающий протеин, участие в TLR сигнальных путях	Воспаление
CD16	Активация NK-клеток	IgG, комплексы IgG/антиген
Siglec F	Ингибция пролиферации эозинофилов	Сиаловая кислота
CD33 (Сиглек-3)	Поглощение патогена	Сиаловая кислота
Siglec 1 (Сиалоадгезин, CD169)	Рекогниция и фагоцитоз бактерий	Сиаловая кислота
FcyR1 (CD64)	Фагоцитоз	IgG иммунные комплексы
CD115 (M-CSFR, CSF1R)	Матурация клеток	M-CSF
Gr-1 (Ly6g, Ly6c)	Маркер предшественников незрелых альвеолярных макрофагов и интерстициальных макрофагов	
7/4	Участие в провоспалительном ответе	
CD62L (L-селектин)	Рекрутирование моноцитов	Гликопротеины (CD34, GYLCAM1, MADCAM1)
CX <sub>3</sub> CR1	Миграция, сигнал выживания, патролинг	CX <sub>3</sub> CL1
<b>M1 активация (TNF-α, IL-12, IFN-γ)</b>		
<b>Ответ на воздействие инфекционных агентов и повреждение ткани</b>		
MHC II (I-A/I-E, HLA-DR)	Презентация антигена	Продукция IFN-γ
CD80	Ко-стимуляция	Продукция IFN-γ
CD86	Ко-стимуляция	Продукция IFN-γ
iNOS (Nos2)	Генерация NO, киллинг бактерий	
Cox2 (Ptgs2)	Воспаление	
IL-12	Индукция Th <sub>1</sub> -клеток	Продукция IFN-γ
CCL15	Хемотаксис моноцитов, лимфоцитов, эозинофилов	
CCL20	Хемотаксис Т-клеток	
CXCL9	Хемотаксис Т-клеток	
CXCL10 (IP-10)	Индукция Th <sub>1</sub> -клеток, NK-клеток	
IL23a (IL23p19)	Индукция синтеза IFN-γ Т-клетками памяти и IL-17 Th <sub>17</sub> -клетками	
CXCL11	Активация Th <sub>1</sub> -клеток, NK-клеток	
CCR2	Миграция Ly6c <sup>++</sup> моноцитов	Продукция CCL2, CCL7
CCR5	Рекрутирование в очаг воспаления	Продукция CCL3, CCL5
27E10 (MRP8/MRP14)	Миграция, адгезия, хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов	
MARCO	Скавенджерный рецептор, поглощение частиц	Активация TLR-сигнальных путей
CD36	Клиренс апоптотических клеток	Продукция IFN-γ
<b>M2 активация (IL-4, IL-13, IL-10)</b>		
<b>Ответ на воздействие аллергенов, репарация ткани, гуморальный иммунный ответ</b>		
Рецептор маннозы (Mrc1, CD206)	Фагоцитоз, презентация антигенов	Ингибирование продукции IFN-γ
Скавенджерный рецептор А (CD204)	Клиренс апоптотических клеток	Продукция M-CSF
Дектин-1	Фагоцитоз, пролиферация Т-клеток	
IL-4ra	Участие в IL-4/IL-13-ассоциированных сигнальных каскадах	Продукция IL-10
Arg1	Противодействие активации Nos2	Индукция IFN-γ/STAT3
12,15-липоксигеназа	Усиление продукции IL-4	
TfR (CD71) (79)	Поглощение железа, пролиферация клеток	
OX2R (CD200R)	Связывание с эпителиальным маркером CD200, ингибирование активности воспаления	Продукция IL-10, TGF-β
IL-10	Подавление активности воспаления	Активация TLR
TGF-β	Развитие фиброза	Продукция IL-13
IL-1ra (IL-1 рецептор-приманка)	Анти-IL-1 эффект	
Cxcl13	Хемотаксис В-клеток	
CCL12	Хемотаксис моноцитов, рекрутирование фиброцитов	
CCL17 (TARC)	Фиброгенез	Антагонизм IL-4/IFN-γ; STAT6/1-связывание
CCL18 (AMAC1)	Рекрутирование лимфоцитов, моноцитов	IL-10
CCL22 (MDC)	Рекрутирование CCR4 <sup>+</sup> хелперов, активация Th <sub>2</sub> -ассоциированного ответа	Подавление продукции IFN-γ
CCL24	Хемотаксис эозинофилов, тучных клеток, базофилов	
YM1 (Chi3l3)	Связывание с экстрацеллюлярным матриксом	Антагонизм IL-4/IFN-γ; STAT6/1-связывание
RELMa (Fizz1)	Резистин-подобный секретируемый протеин	Антагонизм IL-4/IFN-γ; STAT6/1-связывание
Mac-2 (галектин-3)	Активация киназы	Ингибирование эффектов ЛПС
25F9	Маркер макрофагов позднего воспаления	
RM3/1	Маркер макрофагов позднего воспаления	



**Рис. 1.** Основные направления цитодифференцировки наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов при развитии *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированной инфекции

возможностями элиминации бактерий *Streptococcus pneumoniae* из ткани легкого, чем мыши дикого типа [14,40,47].

До определенного порогового момента альвеолярные макрофаги фагоцитируют бактерии без развития явных признаков воспаления легких. После превышения потенциальных возможностей механизмов фагоцитоза по количеству бактерий, альвеолярные макрофаги начинают выполнять регуляторную роль, в частности, обеспечивая рекрутинг провоспалительных клеток в очаг поражения легких [8]. Ограниченная способность фагоцитарной активности является характерной особенностью альвеолярных макрофагов. Макрофаги являются ключевыми организаторами провоспалительных реакций в течение пневмококковой пневмонии в ткани легких. Альвеолярные макрофаги продуцируют IL-1β, который, оказывая влияние на эпителиальные клетки, усиливает продукцию ими хемокина CXCL8 (IL-8), привлекающего нейтрофилы [9,26]. Альвеолярные макрофаги при разрешении инфекционного процесса при пневмококковой пневмонии фагоцитируют апоптотические нейтрофилы, предотвращая развитие хронического воспалительного процесса [9].

#### Нейтрофилы

Взаимодействие PAMP бактерий *Streptococcus pneumoniae* с образ-распознающими рецепторами (PRR) эпителиальных клеток респираторного тракта и альвеолярных макрофагов индуцирует продукцию ими IL-1β, хемокинов CXCL1, CXCL2, CXCL5 (ENA-78), CXCL8

(IL-8) и GM-CSF, определяющих первичный рекрутинг нейтрофилов [18]. Нейтрофилы принимают участие во всех этапах воспаления легких, ассоциированного с пневмококковым инфекционным процессом [37]. Нейтрофилы быстро мигрируют в очаг инфекции, где они участвуют в антимикробной защите, фагоцитируя бактерии, генерируя активированные кислород- и азот-содержащие метаболиты и формируя нейтрофильные внеклеточные ловушки, которые иммобилизируют и убивают микроорганизмы. Нейтрофилы в своих гранулах содержат более 300 различных протеинов, обладающих выраженной антимикробной активностью и участвующих в регуляции миграции, адгезии клеток [43,51].

После фагоцитоза бактерии пневмококка погибают в пределах фагосомы нейтрофилов [6]. Киллинг фагоцитированных пневмококков нейтрофилы выполняют не за счет действия супероксидного анион-радикала, генерируемого НАДФН-оксидазой, а посредством протеолитической активности сериновых протеаз — катепсина G, нейтрофильной эластазы и протеиназы 3 [17]. Фагоцитоз бактерий, выполняемый нейтрофилами, играет важнейшую роль в саногенезе пневмококковой пневмонии. Тем не менее, чрезмерная активность нейтрофилов может вызвать деструктивное поражение легкого. В частности, продемонстрировано, что пневмония, вызванная бактериями серотипа 8 *Streptococcus pneumoniae*, у экспериментальных мышей, лишенных нейтрофилов, характеризовалась достоверно менее значимым поражением

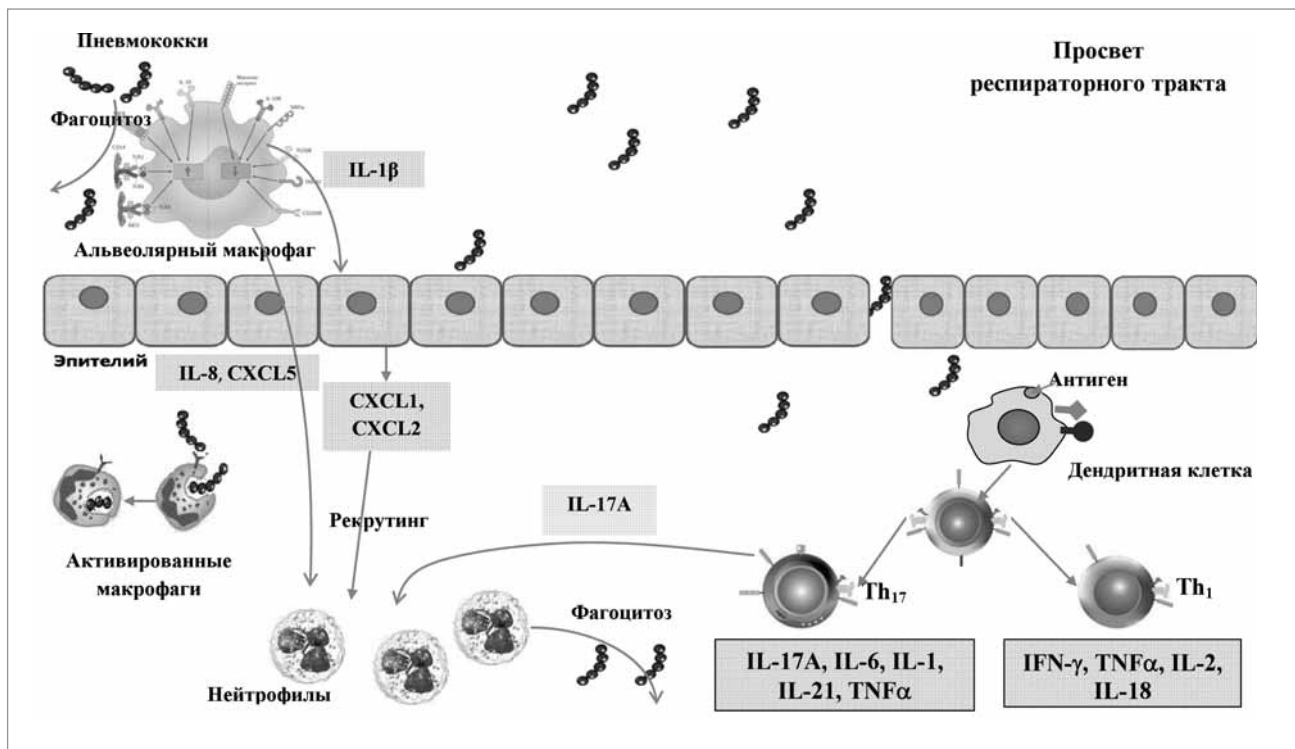


Рис. 2. Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время пневмококковой инфекции

ткани легкого и более высоким уровнем выживаемости, чем у мышей дикого типа [23]. После выполнения своей физиологической функции нейтрофилы обычно подвергаются апоптозу, тем самым предотвращается неконтролируемый выброс клеточного содержимого и усвоенных микробов во внеклеточную среду [29].

### Т-клетки

Альвеолярные макрофаги при пневмококковой пневмонии после превышения порогового уровня количества колонизируемых бактерий *Streptococcus pneumoniae* способствуют рекрутингу Т-лимфоцитов [17]. Ключевыми регуляторами иммунных реакций являются CD4<sup>+</sup>Т-клетки: Th1-, Th2-, Th17- и Treg-клетки. Основными Т-клетками, участвующими в реализации воспалительного ответа при пневмококковой пневмонии, являются Th1-, Th17- и Treg-лимфоциты (рис. 1) [43,54].

Существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о ключевой роли Th17-клеток в процессе саногенеза пневмококковой инфекции. В частности, продемонстрировано, что у взрослых людей, больных пневмококковой пневмонией, резко увеличено содержание IL-17А-секретирующих CD4<sup>+</sup>Т-клеток памяти в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и сыворотке крови, уровень которого сопряжен с активностью киллинга бактерий и скоростью бактериального клиренса [18].

Robert J. Wilson и соавт. [43] показали, что увеличение раннего рекрутирования нейтрофилов у инфицированных *Streptococcus pneumoniae* мышей во время воспаления легких носит Th17-зависимый характер. Индукция Th17-клеток происходит в начале фазы колонизации: через четыре часа после инфицирования мышей бактериями *Streptococcus pneumoniae* наблюдается повышение уровней концентрации IL-17, IL-23, TNFα, IL-10 в ткани легких. Повышенные уровни содержания IL-17 и TNFα сохраняются только на протяжении первых 24 часов. Авторы считают, что CD4<sup>+</sup>Th17-клетки вызывают быстрое при-

влечение нейтрофилов в ткань легкого во время раннего периода пневмококковой пневмонии; участие CD4<sup>+</sup>Th17-клеток в процессе воспаления способствует секреции антистрептококковых антител класса IgG, увеличивающих опсонизацию бактерий, что в совокупности обеспечивает эффективную элиминацию патогена.

Интерлейкин IL-17 также увеличивает макрофаг-ассоциированный киллинг бактерий пневмококка [18]. Интерлейкин IL-17А, как нейтрофил-индуцирующий фактор, через р38 MAPK-ассоциированный сигнальный путь рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легкого и, одновременно, индуцирует апоптоз завербованных нейтрофилов, тем самым поддерживая баланс воспалительного ответа [24].

Антистрептококковый Th1- и Th17-ассоциированный ответ зависит от уровня продукции IL-23 и уровня активности Treg-клеток. Отсутствие данного цитокина сопровождается низким уровнем продукции IL-17А, IL-6 и IL-12p70 в регионе респираторного тракта, недостаточным рекрутированием нейтрофилов в очаг поражения легких при пневмококковой пневмонии [27].

Функциональная активность Treg-клеток при пневмококковой инфекции практически не изучена. В частности установлено, что у детей с носительством пневмококка в ротоглотке значительно повышено количество Treg-клеток в аденоидной ткани [12]. Treg-клетки обладают ингибирующим действием на пролиферацию пневмококк-специфических CD4<sup>+</sup>Т-клеток [3].

Баланс Th1-, Th17-клеток с Treg-клетками определяет уравновешенность провоспалительного ответа [55]. Во время пневмококковой инфекции нарушается баланс Th17/Treg-клеток, что способствует развитию воспаления. Дисрегуляция активации Т-клеток может отрицательно влиять на бактериальный клиренс [2].

Подавление чрезмерной активации Т-клеток и предотвращение некротической гибели клеток ткани легких от индуцированных бактериями реакций осуществляют

моноциты, которые индуцируют Fas лиганд-опосредованный T-клеточный апоптоз (CD4<sup>+</sup>Th1-клеток, CD4<sup>+</sup>Th17-клеток bCD8<sup>+</sup>T-клеток) во время пневмококковой инфекции [9].

Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время пневмококковой инфекции представлена на рисунке 2.

#### **Роль специфических антипневмококковых антител в течении пневмококковой инфекции**

Несмотря на то, что вакцинация с использованием конъюгированных вакцин, содержащих антигены капсульных полисахаридов *Streptococcus pneumoniae*, вызывает продукцию высоких уровней антистрептококковых антител, гуморальный ответ в процессах саногенеза при пневмококковой пневмонии и предупреждении пневмококковой колонизации играет второстепенную роль [20]. Антитела в какой-то степени обеспечивают защиту против последующей колонизации *Streptococcus pneumoniae*.

#### **Механизмы иммунной системы, предупреждающие инфицирование и колонизацию *Streptococcus pneumoniae***

В настоящее время доказано, что основными компонентами иммунной системы, обуславливающими защиту от пневмококковой колонизации, являются антиген-специфические Th17-клетки.

В сыворотке крови клинически здоровых детей и взрослых людей постоянно присутствуют IL-17A-секретирующие CD4<sup>+</sup>T-клетки пневмококк-специфической памяти [11,33,46]. Большая часть популяции данных клеток присутствует в регионах активной колонизации *Streptococcus pneumoniae*, в частности аденоидах [4,49].

Эксперименты на генетически модифицированных мышях подтвердили, что антипневмококковая защита при контакте с живыми бактериями *Streptococcus pneumoniae* критически зависит от пневмококк-специфических CD4<sup>+</sup>T-клеток и не зависит от антительного ответа [10,21]. Y. Wang и соавт. [15] установили, что организм мышей после перенесенной инфекции защищен от гетерологичных штаммов *Streptococcus pneumoniae* за счет сильной индукции Th17-клеток в слизистой оболочке респираторного тракта. Трансфер Th17-клеток мышам, которые прежде не были инфицированы *Streptococcus pneumoniae*, предупреждает пневмококковую колонизацию разных штаммов пневмококка, а блокада продукции IL-17A аннулирует данный эффект. Активность субпопуляции CD4<sup>+</sup>T-клеток антиген-специфической памяти предопределяет уровень антипневмококковой защиты против *Streptococcus pneumoniae* и у людей. Исследования в колонизированной пневмококком ткани аденоидов детей дошкольного возраста показали, что пневмолизин-специфические CD4<sup>+</sup>T-клетки предотвращают пневмококковую колонизацию [31]. Richard Malley [35] считает, что в человеческом организме защита от пневмококковой колонизации обусловлена функционированием IL-17A-продуцирующих CD4<sup>+</sup>T-клеток, которые распознают антигены *Streptococcus pneumoniae* и активируются в процессе колонизации, а дефицит Th17-клеток может способствовать повышенной восприимчивости к *Streptococcus pneumoniae*. Секретируемый данными клетками, IL-17A рекрутирует профессиональные фагоциты (нейтрофилы или макрофаги) в регион колонизации, обуславливая подавление роста колоний *Streptococcus pneumoniae*. Таким образом, Th17-клетки памяти играют ключевую роль в обеспечении защиты от *Streptococcus*

*pneumoniae* серотип-независимым образом, а расширение спектра действия антипневмококковых вакцин может базироваться на разработке методов активации Th17-клеток.

#### **Заключение**

Согласно мировым статистическим данным, ежегодно регистрируется более 14 миллионов случаев пневмонии, преимущественно пневмококковой этиологии. На сегодняшний день существует около 90 пневмококковых серотипов с уникальной полисахаридной структурой. Постоянная изменчивость серотипа и пластичность генома позволяют *Streptococcus pneumoniae* адаптироваться в восприимчивом организме и противостоять иммунологическому прессингу, а также обуславливают полиморфизм клинических проявлений пневмонии. Так, серотипы пневмококков 3, 6A, 6B, 9N, 19F ассоциируются с повышенным риском летального исхода пневмонии, а серотипы 1, 7F, 8 индуцируют развитие заболеваний с более благоприятным течением.

Иммунная защита респираторного тракта от *Streptococcus pneumoniae* является сложной иерархической системой, функционирование неспецифических или специфических механизмов которой направлено на элиминацию патогена. Первичным механизмом неспецифического иммунного ответа является рекогниция пневмококковых PAMP (липопротеинов, пептидогликанов клеточной стенки, пневмолизина, эндопептидазы O, CpG ДНК) образ-распознающими рецепторами (в первую очередь, TLR2, TLR4 и TLR9) клеток респираторного тракта с последующей индукцией компонентов внутриклеточных сигнальных путей, которые через активацию митоген-активированных киназ, факторов транскрипции инициируют экспрессию генов-мишеней, регулирующих активность клеточных эффекторов, синтез антибактериальных молекулярных структур и активность процесса воспаления. Развитие воспаления при пневмококковой инфекции предопределено выбором пути трансдукции внутриклеточного сигнала активированных образ-распознающих рецепторов. Активация факторов транскрипции, в том числе ATF3, KLF4, c-Jun, NF-κB, AP-1 и MAPK, потенцирует экспрессию провоспалительных генов различных провоспалительных цитокинов: TNF-α, IL-6, IL-10, про-IL-1β, про-IL-18. Проформы интерлейкинового семейства 1 биологическую активность приобретают после обработки каспазой-1 [34]. В ответ на провоспалительные стимулы адаптерный протеин ASC самостоятельно или с протеинами семейства NLR (NLRC4, NLRP1 и NLRP3) организует мультимолекулярные комплексы, получившие название «инфламмасомы», которые и активируют каспазу-1, расщепляющую молекулярно не активные проформы IL-1β и IL-18 [50]. Однако существуют и инфламмасомнезависимые 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 [1,22].

Таким образом, для инициации процесса воспаления необходимо, как минимум, два сигнала, один из которых активирует PRR, а другой, свидетельствуя о повреждении клеток или наличии экзогенного токсина микроорганизма, обуславливает формирование инфламмасы. Вызываемый IL-1 каскад цитокиновой продукции обуславливает развитие нейтрофильно-макрофагального воспаления и может быть основой для развития как хронических воспалительных, так и аутоиммунных заболеваний [15]. В процессе пневмококковой инфекции

IL-18 наибольший вклад вносит в стимуляцию NK-клеток, продукцию IFN- $\gamma$  и синтез IgM [25].

*Streptococcus pneumoniae* стимулирует продукцию интерферонов I и II типа. За счет активации внутриклеточных сигнальных путей происходит повышение экспрессии свыше 1000 интерферон-стимулированных генов, определяющих уровень активности противопневмококковых механизмов, усиливающих цитотоксическую активность NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), оказывающих проапоптотическое и иммуномодулирующее действие [28].

Активация PRR приводит к индукции защитной воспалительной реакции и формирует последующий ответ адаптивной иммунной системы. Основными клеточными компонентами, организующими серотипнезависимый специфический иммунный ответ при пневмококковой пневмонии, являются Th17-клетки. Th17-клетки, продуцируя IL-17A, IL-17F, обеспечивают рекрутинг и активацию макрофагов, нейтрофилов. В свою очередь IL-17A, IL-17F, действуя на различные типы клеток, индуцируют продукцию IL-6, нитрооксидсинтазы 2,

GM-CSF, G-CSF, матриксных металлопротеиназ, хемокинов, таких как IL-8, CXCL1, CXCL10, CCL20. В то же время Th17-ассоциированное воспаление, обычно способствующее нейтрофильному фенотипу, часто характеризуется выраженной тяжестью обструкции дыхательных путей, а также резистентностью к кортикостероидной терапии [44].

Эксперименты с генетически модифицированными мышами подтвердили, что антипневмококковая защита при контакте с живыми бактериями *Streptococcus pneumoniae* в первую очередь зависит от пневмококк-специфических CD4<sup>+</sup>T-клеток и не зависит от антительного ответа [4]. Антитела в большей степени обеспечивают вторичный иммунный ответ против последующей экспансии *Streptococcus pneumoniae*.

Медикаментозное управление активности PRR, адаптерных молекул внутриклеточных сигнальных структур, факторов транскрипции, активации Th17-клеток может стать новым терапевтическим подходом, который обеспечит более высокий профиль эффективности лечения и профилактики пневмококковой пневмонии.

## 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.
- A decoy receptor 3 analogue reduces localised defects in phagocyte function in pneumococcal pneumoniae / H. M. Marriott, M. Daigneault, A. A. Thompson [et al.] // *Thorax*. — 2012. — Nov. — Vol. 67 (11). — P. 985—92. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-201591.
- Acquisition of pneumococci specific effector and regulatory Cd4<sup>+</sup>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. — Dec. — Vol. 7 (12). — P. 1002396. doi: 10.1371/journal.ppat.1002396.
- Activation of memory Th17 cells by domain 4 pneumolysin in human nasopharynx-associated lymphoid tissue and its association with pneumococcal carriage / C. Gray, M. S. Ahmed, A. Mubarak [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2014. — May. — Vol. 7 (3). — P. 705—17. doi: 10.1038/mi.2013.89.
- Aggarwal N. R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution / N. R. Aggarwal, L. S. King, F. R. D'Alessio // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2014. — Apr 15. — Vol. 306 (8). — P. 709—25. doi: 10.1152/ajplung.00341.2013.
- Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis / B. Simell, A. Vuorela, N. Ekstrom [et al.] // *Vaccine*. — 2011. — Feb. 24. — Vol. 29 (10). — P. 1929—34. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.12.121.
- Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF / M. Williams, I. De Kleer, S. Henri [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2013. — Sep. 23. — Vol. 210 (10). — P. 1977—92. doi: 10.1084/jem.20131199.
- Alveolar macrophages have a protective antiinflammatory role during murine pneumococcal pneumoniae / S. Knapp, J. C. Leemans, S. Florquin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* — 2003. — Jan. 15. — Vol. 167 (2). — P. 171—9. doi: 10.1164/rccm.200207-6980C.
- Alveolar macrophages in pulmonary host defence the unrecognized role of apoptosis as a mechanism of intracellular bacterial killing / J. D. Aberdein, J. Cole, M. A. Bewley [et al.] // *Clin Exp Immunol.* — 2013. — Nov. — Vol. 174 (2). — P. 193—202. doi: 10.1111/cei.12170.
- Antibodies to conserved pneumococcal antigens correlate with, but are not required for, protection against pneumococcal colonization induced by prior exposure in a mouse model / K. Trzcinski, C. Thompson, R. Malley, M. Lipsitch // *Infect. Immun.* — 2005. — Oct. — Vol. 73 (10). — P. 7043—6. doi: 10.1128/IAI.73.10.7043—7046.2005.
- CD4<sup>+</sup>T-cell responses among adults and young children in response to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* vaccine candidate protein antigens / S. K. Sharma, D. Roumanes, A. Almudevar [et al.] // *Vaccine*. — 2013. — Jun 26. — Vol. 31 (30). — P. 3090—7. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.060.
- Characterisation of regulatory T cells in nasal associated lymphoid tissue in children: relationships with pneumococcal colonization / Q. Zhang, S. C. Leong, P. S. McNamara [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2011. — Aug. — P. 7 (8). — P. 1002175. doi: 10.1371/journal.ppat.1002175.
- Characterization of the inflammatory infiltrate in *Streptococcus pneumoniae* pneumoniae in young and elderly patients / T. Menter, C. Giefing-Kroell, B. Grubek-Loebenstein, A. Tzankov // *Pathobiology*. — 2014. — Vol. 81 (3). — P. 160—7. doi: 10.1159/000360165.
- Contrasting roles for reactive oxygen species and nitric oxide in the innate response to pulmonary infection with *Streptococcus pneumoniae* / H. M. Marriott, P. G. Hellewell, M. K. Whyte, D. H. Dockrell // *Vaccine*. — 2007. — Mar 22. — Vol. 25 (13). — P. 2485—90. doi:10.1016/j.vaccine.2006.09.024.
- Cross-protective mucosal immunity mediated by memory Th17 cells against *Streptococcus pneumoniae* lung infection / Y. Wang, B. Jiang, Y. Guo [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2016. — Apr. 27. doi: 10.1038/mi.2016.41.
- Distinct macrophage subpopulations characterize acute infection and chronic inflammatory lung disease / M. Duan, W. C. Li, R. Vlahos [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Jul. 15. — Vol. 189 (2). — P. 946—55. doi: 10.4049/jimmunol.1200660.
- Dockrell D. H. Pneumococcal pneumoniae: mechanisms of infection and resolution / D. H. Dockrell, M. K. Whyte, T. J. Mitchell // *Chest*. — 2012. — Aug. — Vol. 142 (2). — P. 482—91. doi: 10.1378/chest.12—0210.
- Experimental human pneumococcal carriage augments IL-17A-dependent T-cell defence of the lung / A. K. Wright, M. Bangert, J. F. Gritzfeld [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2013. — Mar. — Vol. 9 (3). — P. 1003274. doi: 10.1371/journal.ppat.1003274.
- Fas determines differential fates of resident and recruited macrophages during resolution of acute lung injury / W. J. Janssen, L. Barthel, A. Muldrow [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Sep. 1. — Vol. 184 (5). — P. 547—60. doi: 10.1164/rccm.201011-1891OC.
- Goncalves M. T. Immune ageing and susceptibility to *Streptococcus pneumoniae* / M. T. Goncalves, T. J. Mitchell, J. M. Lord // *Biogerontology*. — 2015. — Oct. 15. doi: 10.1007/s10522-015-9614—8.
- Groom J. R. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions / J. R. Groom, A. D. Luster // *Immunol Cell Biol.* — 2011. — Feb. — Vol. 89 (2). — P. 207—15. doi: 10.1038/icb.2010.158.

22. IL-1beta 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). — P. 1000661. doi: 10.1371/journal.ppat.1000661.
23. Influence of neutropenia on the course of serotype 8 pneumococcal pneumoniae in mice / M. Marks, T. Burns, M. Abadi [et al.] // *Infect. Immun.* — 2007. — Apr. — Vol. 75 (4). — P. 1586—97. doi: 10.1128/IAI.01579-06.
24. Interleukin 17A promotes pneumococcal clearance by recruiting neutrophils and inducing apoptosis through a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism in acute otitis media / W. Wang, A. Zhou, X. Zhang [et al.] // *Infect. Immun.* — 2014. — Jun. — Vol. 82 (6). — P. 2368—77. doi: 10.1128/IAI.00006-14.
25. 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.
26. Interleukin-1 $\beta$  regulates CXCL8 release and influences disease outcome in response to *Streptococcus pneumoniae*, defining intercellular cooperation between pulmonary epithelial cells and macrophages / H. M. Marriott, K. A. Gascoyne, R. Gowda [et al.] // *Infect. Immun.* — 2012. — Mar. — Vol. 80 (3). — P. 1140—9. doi: 10.1128/IAI.05697-11.
27. Interleukin-23 (IL-23) deficiency disrupts Th17 and Th1-related defenses against *Streptococcus pneumoniae* infection / B. J. Kim, S. Lee, R. E. Berg [et al.] // *Cytokine.* — 2013. — Oct. — Vol. 64 (1). — P. 375—81. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.013.
28. 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.
29. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation / C. T. Robb, K. H. Regan, D. A. Dorward, A. G. Rossi // *Semin Immunopathol.* — 2016. — Apr. 27. doi: 10.1007/s00281-016-0560-6.
30. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation / S. J. Jenkins, D. Ruckerl, P. C. Cook [et al.] // *Science.* — 2011. — Jun 10. — Vol. 332 (6035). — P. 1284—8. doi: 10.1126/science.1204351.
31. Low CD4 T cell immunity to pneumolysin is associated with nasopharyngeal carriage of pneumococci in children / Q. Zhang, L. Bagrade, J. Bernatoniene [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2007. — Apr. 15. — Vol. 195 (8). — P. 1194—202. doi: 10.1086/512617.
32. LPS-induced CD11b+Gr1(int)F4/80+ regulatory myeloid cells suppress allergen-induced airway inflammation / M. Arora, S. L. Poe, A. Ray, P. Ray // *Int. Immunopharmacol.* — 2011. — Jul. — Vol. 11 (7). — P. 827—32. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.034.
33. Lundgren A. Characterization of Th17 responses to *Streptococcus pneumoniae* in humans: comparisons between adults and children in a developed and a developing country / A. Lundgren, T.R. Bhuiyan, D. Novak et al // *Vaccine.* 2012 Jun 6;30(26):3897—907. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.082.
34. Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice / D. Bedoret, H. Wallemacq, T. Marichal [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Dec. — Vol. 119 (12). — P. 3723—38. doi: 10.1172/JCI39717.
35. Malley R. Antibody and cell-mediated immunity to *Streptococcus pneumoniae*: implications for vaccine development / R. Malley // *J. Mol. Med. (Berl).* — 2010. — Feb. — Vol. 88 (2). — P. 135—42. doi: 10.1007/s00109-009-0579-4.
36. Martin T. R. Innate immunity in the lungs / T. R. Martin, C. W. Frevert // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2005. — Vol. 2 (5). — P. 403—11. doi: 10.1513/pats.200508-090JS.
37. Microbiological and inflammatory factors associated with the development of pneumococcal pneumoniae / F. Dallaire, N. Ouellet, Y. Bergeron [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Aug. 1. — Vol. 184 (3). — P. 292-300. doi: 10.1086/322021.
38. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes / C. Jakubczik, E. L. Gautier, S. L. Gibbings [et al.] // *Immunity.* — 2013. — Sep. 19. — Vol. 39 (3). — P. 599-610. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.007.
39. Mosser D. M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D. M. Mosser, J. P. Edwards // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — Dec. — Vol. 8 (12). — P. 958—69. doi: 10.1038/nri2448.
40. Okumura C. Y. Subterfuge and sabotage: evasion of host innate defenses by invasive gram-positive bacterial pathogens / C. Y. Okumura, V. Nizet // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2014. — Vol. 68. — P. 439—58. doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155711.
41. Palomo J. The interleukin (IL)-1 cytokine family—Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases / J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin // *Cytokine.* — 2015. — Nov. — Vol. 76 (1). — P. 25—37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.
42. Patel B. Particle engineering to enhance or lessen particle uptake by alveolar macrophages and to influence the therapeutic outcome / B. Patel, N. Gupta, F. Ahsan // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* — 2015. — Jan. — Vol. 89. — P. 163—74. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.12.001.
43. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral and cellular immune responses / R. Wilson, J. M. Cohen, R. J. Jose [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2015. — May. — Vol. 8 (3). — P. 627—39. doi: 10.1038/mi.2014.95.
44. Rathore J. S. Protective role of Th17 cells in pulmonary infection / J. S. Rathore, Y. Wang // *Vaccine.* — 2016. — Mar. 18. — Vol. 34 (13). — P. 1504—14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.021.
45. Roles of lung epithelium in neutrophil recruitment during pneumococcal pneumoniae / K. Yamamoto, A. N. Ahyi, Z. A. Pepper-Cunningham [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2014. — Feb. — Vol. 50 (2). — P. 253—62. doi: 10.1165/rcmb.2013-0114OC.
46. Sharma S. K. Reduced memory CD4+ T-cell generation in the circulation of young children may contribute to the otitis-prone condition / S. K. Sharma, J. R. Casey, M. E. Pichichero // *J. Infect. Dis.* — 2011. — Aug. 15. — Vol. 204 (4). — P. 645—53. doi: 10.1093/infdis/jir340.
47. *Streptococcus pneumoniae* and reactive oxygen species: an unusual approach to living with radicals / H. Yesilkaya, V. F. Andisi, P. W. Andrew, J. J. Bjijsma // *Trends Microbiol.* — 2013. — Apr. — Vol. 21 (4). — P. 187—95. doi: 10.1016/j.tim.2013.01.004.
48. 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.
49. T cell memory response to pneumococcal protein antigens in an area of high pneumococcal carriage and disease / M. W. Mureithi, A. Finn, M. O. Ota [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Sep. 1. — Vol. 200 (5). — P. 783—93. doi: 10.1086/605023.
50. The prolonged life-span of alveolar macrophages / J. Murphy, R. Summer, A. A. Wilson [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2008. — Apr. — Vol. 38 (4). — P. 380—5. doi: 10.1165/rcmb.2007-0224RC.
51. Timar C. I. Changing world of neutrophils / C. I. Timar, A. M. Lorincz, E. Ligeti // *Pflugers Arch.* — 2013. — Nov. — Vol. 465 (11). — P. 1521—33. doi: 10.1007/s00424-013-1285-1.
52. TRAIL+ monocytes and monocyte-related cells cause lung damage and thereby increase susceptibility to influenza-*Streptococcus pneumoniae* coinfection / G. T. Ellis, S. Davidson, S. Crotta [et al.] // *EMBO Rep.* — 2015. — Sep. — Vol. 16 (9). — P. 1203—18. doi: 10.15252/embr.201540473.
53. 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.
54. Zhang Z. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice / Z. Zhang, T. B. Clarke, J. N. Weiser // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Jul. — Vol. 119 (7). — P. 1899—909. doi: 10.1172/JCI36731.
55. Zheng S. G. Regulatory T cells vs Th17: differentiation of Th17 versus Treg, are the mutually exclusive? / S. G. Zheng // *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* — 2013. — Feb. 27. — Vol. 2 (1). — P. 94—106. PMID: 23885327.

**Розвиток імунної відповіді при пневмококовій пневмонії. Частина 3****О.Є. Абатуров, О.О. Агафонова, А.О. Нікуліна**

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

У статті показано неспецифічну (фагоцитоз) та специфічну Th1-, Th17-асоційовану імунну відповідь при інфікуванні *Streptococcus pneumoniae*. Надано характеристику фенотипів макрофагів респіраторного тракту в ініціації бактеріального кілінга за рахунок генерації активних азотовмісних метаболітів і нейтрофілів, що володіють протеолітичною активністю за рахунок катепсина G, нейтрофільної еластази і протеїнази 3. Продемонстровано основну роль Th17-клітин у процесі саногенезу пневмококової інфекції. IL-17A, що секретується даними клітинами, рекрутує професійні фагоцити (нейтрофіли або макрофаги) в регіон колонізації, обумовлюючи пригнічення росту колонії *Streptococcus pneumoniae*. Th17-клітини пам'яті грають ключову роль у забезпеченні захисту від *Streptococcus pneumoniae* серотип-незалежним способом, а розширення спектра дії антипневмококових вакцин може бути засноване на розробці методів активації Th17-клітин.

**Ключові слова:** пневмококова пневмонія, клітинні реакції, фагоцитоз, Th1 і Th17-асоційована імунна відповідь.

**Development of the immune response in pneumococcal pneumoniae. Part 3****O.E. Abatur, O.O. Agafonova, A.A. Nikulina**

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

The paper presents a non-specific (phagocytosis) and specific Th1-, Th17-associated immune response when infected with *Streptococcus pneumoniae*. The characteristic phenotype of macrophages in the initiation of the respiratory tract bacterial killing by the generation of active nitrogen-containing metabolites and neutrophils possess proteolytic activity of cathepsin due to the G, neutrophil elastase and proteinase 3. It demonstrates the basic role of Th17-cells during sanogenesis pneumococcal infection. Data secreted IL-17A cells recruits professional phagocytes (neutrophils and macrophages) in the colonization of the region, causing inhibition of colony growth *Streptococcus pneumoniae*. memory Th17-cells play a key role in providing protection against *Streptococcus pneumoniae* serotype-independent manner, and expand the range of action antipneumococcal vaccines may be based on the development of methods of activation of Th17-cells.

**Keywords:** pneumococcal pneumoniae, cellular responses, phagocytosis, Th1 and Th17-associated immune response.

**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.

**НОВОСТИ****Ученые связали аутизм с мутациями в митохондриальной ДНК**

У детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) больше вредных мутаций в митохондриальной ДНК, чем у остальных членов семьи, сообщают американские ученые в журнале PLOS Genetics.

Исследователи из университета Корнелла в Нью-Йорке выяснили, что у детей с РАС более чем в два раза больше потенциально вредоносных мутаций, чем у близких родственников, и в 1,5 раза больше мутаций, снижающих выработку белка. Для этого они провели близнецовое исследование, сравнив митохондриальную ДНК 903 детей-аутистов с митохондриальной ДНК их здоровых братьев и сестер, а также матерей.

Они обнаружили уникальный образец гетероплазмической мутации — мутировавшая и здоровая митохондриальная ДНК сосуществовали в одной клетке. Пока неизвестно, наследуются ли мутации от матери или происходят спонтанно во время развития ребенка.

Ученые отмечают, что риски, связанные с развитием этих мутаций, наиболее выражены у детей с низким IQ и неактивным по сравнению с братьями и сестрами социальным поведением. Кроме того, мутации могут увеличивать риск возникновения проблем с развитием и нервной системой. Так как митохондрии играют ключевую роль в метаболизме, это открытие может объяснить нарушения обмена веществ у аутистов.

**Источник:** [med-expert.com.ua](http://med-expert.com.ua)