

**А.Е. Абатуров, А.А. Никулина**

## Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (часть 3)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.1(81):52-63; doi 10.15574/SP.2017.81.52

В статье на основании литературных источников продемонстрирована роль клеточных реакций в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Описаны механизмы рекрутирования и активации провоспалительных иммунных клеток, процессы бактериального киллинга, которые обеспечивают эффективный саногенез синегнойной инфекции и предотвращают формирование хронического воспалительного процесса.

**Ключевые слова:** пневмония, *Pseudomonas aeruginosa*, бактериальный киллинг, иммунные клетки.

### Роль клеточных реакций при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

Человеческие эпителиальные клетки респираторного тракта и альвеолярные макрофаги после взаимодействия их образ-распознающих рецепторов с PAMP *Pseudomonas aeruginosa* секретируют ряд цитокинов и хемокинов, в том числе IL-6, CXCL8 (IL-8) и GM-CSF, которые привлекают в очаг воспаления легких и/или активируют несколько типов провоспалительных клеток: макрофагов, нейтрофилов, NKT-клеток, дендритных клеток, Т-клеток, обеспечивающих эффективный бактериальный клиренс. Однако чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов эпителиоцитами может привести к повреждению легочной ткани рекрутированными иммунными клетками [47,70]. В свою очередь, бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, используя продукты ExoS, ExoT и ExoU T3SS, индуцируют патоген-ассоциированный апоптоз макрофагов, нейтрофилов и эпителиальных клеток, поддерживая бактериальную колонизацию [85].

#### Макрофаги и альвеолярные макрофаги

Среди популяции легочной ткани различают резидентные альвеолярные макрофаги и рекрутированные в легочную ткань макрофаги, которые существенно отличаются по морфофункциональным признакам. Рекрутированные макрофаги участвуют в нескольких процессах, модулирующих воспалительный ответ: индукции дифференциации макрофагов в провоспалительные M<sub>1</sub>- или противовоспалительные M<sub>2</sub>-клетки, возбуждении эффероцитоза (фагоцитоза апоптотических клеток) и секреции цитокинов [6,82].

Резидентные альвеолярные макрофаги происходят от эритромиелоидных предшественников, которые в печени дифференцируются в эмбриональные моноциты, а затем в легочной ткани — в альвеолярные макрофаги в первые три дня после рождения ребенка. Матурация эмбриональных моноцитов в альвеолярные макрофаги происходит в присутствии колониестимулирующего гранулоцитарно-моноцитарного фактора (granulocyte-monocyte colony stimulating factor — GM-CSF) [38]. В ткани здорового легкого один альвеолярный макрофаг приходится на каждые три альвеолы [56].

После индукции патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) *Pseudomonas aeruginosa* эпителиальные клетки продуцируют фактор роста GM-CSF, стимулирующий дифференцировку макрофагов в провоспалительные M<sub>1</sub>-клетки, которые играют ключевую роль в процессе фагоцитоза патогенных бактерий и индукции специфического иммунного ответа, а также в рекрутировании и активации других провоспалительных иммунных клеток [39,69].

Возбуждение PAMP *Pseudomonas aeruginosa* TLR альвеолярных макрофагов приводит к секреции ими провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) и некоторых хемокинов, в частности макрофагального провоспалительного протеина 1 $\alpha$  (CCL3/MIP-1 $\alpha$ ), активно рекрутирующего нейтрофилов [78,84]. Инфекционный процесс, вызванный *Pseudomonas aeruginosa*, у нокаутных мышей M<sub>1</sub>crp<sup>-/-</sup> сопровождается нарушением бактериального клиренса, усилением гибели клеток легких и значительным деструктивным поражением легочной ткани [7]. Потенциальная роль макрофагов в обеспечении клиренса *Pseudomo-*

*nas aeruginosa* также подтверждается данными исследования нокаутных мышей *Mmp28<sup>-/-</sup>*, у которых наблюдается дефицит металлопротеиназы эписилина. У нокаутных мышей *Mmp28<sup>-/-</sup>* наблюдается более быстрое рекрутирование макрофагов в легочную ткань, чем у мышей дикого типа [34].

Фагоцитоз и последующий апоптоз альвеолярных макрофагов, поглотивших бактериальные инфекты, играет важную роль в бактериальном клиренсе во время пневмонии, индуцированной *Pseudomonas aeruginosa* [42].

Однако, согласно данным исследования Dorothy O. Y. Cheung и соавт. [18], альвеолярные макрофаги не играют критической роли в патогенезе синегнойной инфекции, так как истощение их популяции на 88% не влияет на выживаемость инфицированных мышей, клиренс *Pseudomonas aeruginosa* из тканей организма (легких, селезенки, печени) и рекрутинг нейтрофилов.

### Нейтрофилы

Нейтрофилы однозначно играют центральную роль в саногенезе синегнойной инфекции респираторного тракта. Инфекция, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, у нейтропических экспериментальных животных характеризуется крайне низким уровнем бактериального клиренса. В частности продемонстрировано, что истощение нейтрофильной популяции при помощи назначения циклофосфида или введения анти-Ly6 (Gr1) моноклональных антител мышам линии C57BL/6 сопровождается повышением восприимчивости к очень низким дозам (10–100 КОЕ/мышь) различных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* с последующим развитием тяжелой инфекции и высоким риском летального исхода. В то же время введение рекомбинантного мышинового гранулоцитарного колониестимулирующего фактора способствовало повышению уровня выживаемости инфицированных мышей с нейтропией. Нокаутные мыши *Myd88<sup>-/-</sup>*, у которых отсутствует рекрутинг нейтрофилов в очаг поражения респираторного тракта, характеризуются высокой восприимчивостью к фатальной протекающей синегнойной инфекции легких. Активация MyD88-независимого пути рекрутирования нейтрофилов в респираторный тракт у данных мышей приводила к повышению уровня защиты от синегнойной инфекции [44]. Также у людей с нейтропией, обусловленной химиотерапией, наблюдается высокая

частота встречаемости синегнойной инфекции [50]. Считают, что факторами, определяющими исход пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, являются уровень активности рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения легких и степень массивности киллинга бактерий рекрутированными нейтрофилами [47].

Основными из многих нейтрофил-рекрутирующих факторов, секретируемых эпителиоцитами во время синегнойной инфекции, являются: IL-1 $\beta$ , CXCL8 (IL-8) эпителиоцитов слизистой оболочки респираторного тракта; а альвеолярных макрофагов — CCL3/MIP-1 $\alpha$ . Нейтрофилы, в основном, рекрутируются СХС хемокинами, которые взаимодействуют с нейтрофильными рецепторами CXCR1 и/или CXCR2. Рецептор CXCR2 опосредует миграцию нейтрофилов к очагу воспаления [60,74]. Роль рецептора CXCR1 остается неясной, вследствие отсутствия специфических ингибиторов у нокаутных мышей *Cxcr1<sup>-/-</sup>* [62]. Согласно данным M. Carevic и соавт. [24], у нокаутных мышей *Cxcr1<sup>-/-</sup>* во время синегнойной инфекции респираторного тракта наблюдается нарушение нейтрофильной инфильтрации легочной ткани, опосредованной действием активных кислородосодержащих метаболитов (АКМ) и возбуждением TLR5.

Предварительное, проведенное до инфицирования *Pseudomonas aeruginosa*, интратрахеальное введение мышам моноклональных антител к рецептору CXCR2, который связывается с CXCL8 (IL-8), приводит к уменьшению выживаемости инфицированных особей и увеличению бактериальной нагрузки во время экспериментальной острой синегнойной пневмонии [23].

Активация рецепторов TLR (TLR2, TLR4 и TLR5) сопровождается интегрин-зависимой адгезией нейтрофилов [75]. Привлечение нейтрофилов в респираторный тракт при синегнойной инфекции зависит от активности представления  $\beta$ 2-интегринов (CD11b, CD18, CD3) [51].

Ключевыми механизмами действия нейтрофилов, предопределяющими саногенез синегнойной пневмонии, являются: во-первых, внутри- и внеклеточный бактериальный киллинг, во-вторых, предотвращение возникновения патологической биопленки, лежащей в основе формирования хронического инфекционного процесса.

В осуществлении бактериального киллинга нейтрофилы используют фагоцитоз, нейтро-

Таблица

Основные протеины гранул нейтрофилов [22]

??	Протеин	Азурофильные гранулы	Специфические гранулы	Желатиновые гранулы	Секреторные везикулы
Мембрана	CD63, CD68	+	-	-	-
	CD10	-	-	-	+
	CD11b/CD18	-	++	+	+
	CD15	-	-	-	+
	CD16	-	-	-	+
	CD35	-	-	-	+
	CD66	-	+	-	-
	CD67	-	+	-	-
	CD177	-	++	+	-
	NOX2	-	++	+	+
	MMP-25	-	-	+	++
	NRAMP2	-	-	-	+
	fMLF-R	-	-	+	-
	SCAMP	-	+	++	+++
	VAMP2	-	-	+	++
Синтаксин-4	-	-	-	-	
Матрикс	Миелопероксидаза	+	-	-	-
	BPI	+	-	-	-
	Дефензины	+	-	-	-
	Эластаза	+	-	-	-
	Азуроцидин	+	-	-	-
	Катепсин G	+	-	-	-
	Катепсин C	+	-	-	-
	Протеиназа 3	+	-	-	-
	NSP4	+	-	-	-
	A1-at	+	+	-	++
	Лизоцим	+	++	+	-
	Аргиназа I	-	-	+	-
	b2-микроглобулин	-	+	-	-
	Коллагеназа	-	+	-	-
	Желатиназа	-	+	+	-
	Гаптоглобин	-	+	-	+
	hCAP-18	-	+	-	-
	Лактоферрин	-	+	-	-
	NGAL	-	+	-	-
	Фиколин 1	-	-	+	-
Пентраксин 3	-	+	-	-	
SLPI	-	+	-	-	
OLFM4	-	+	-	-	

фильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps – NET/НВЛ), активные кислород- и азотсодержащие метаболиты, антимикробные пептиды и другие бактерицидные средства.

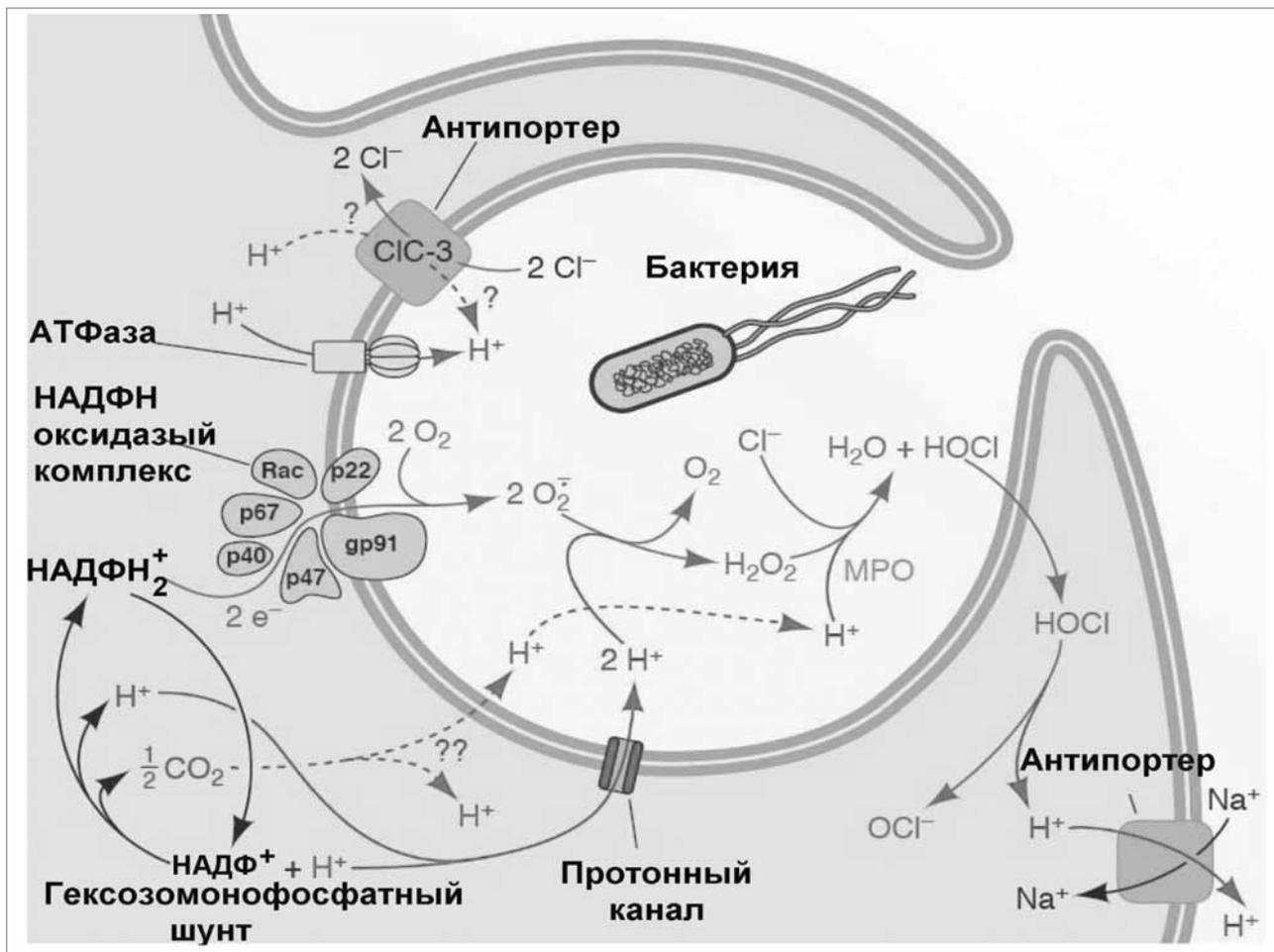
#### Фагоцитоз

В фагоцитозе внеклеточно расположенных бактерий участвуют макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, но основной вклад в бактериальный клиренс *Pseudomonas aeruginosa* привносит функционирование нейтрофилов [9,53,54].

В процессе фагоцитоза бактерий выделяют несколько этапов: 1) связывание опсонизированных частиц при рекогниции специфически-

ми рецепторами; 2) активация мембраны фагоцита; 3) интернализация бактерий и зипперинг мембраны фагоцита; 4) образование фагосомы; 5) формирование фаголизосомы; 6) киллинг патогена; 7) элиминация продуктов расщепления [37,66].

Представляет интерес тот факт, что при инвазии и фагоцитозе *Pseudomonas aeruginosa* используется внутриклеточный фосфоинозитид-3-киназный (phosphoinositide 3-kinase – PI3K) сигнальный путь. Во время инвазии бактерии *Pseudomonas aeruginosa* активируют PI3K, а во время фагоцитоза происходит подавление активности PI3K-сигнального пути. Киназа PI3K преобразует мембранный фосфа-



**Рис. 1.** Участие НАДФН оксидазы в регуляции pH и концентрации ионов в фагосоме [25]

Примечание: CIC –  $\text{Cl}^-/\text{H}^+$  антипортер; MPO – миелопероксидаза.

тидилинозитол бисфосфат (bisphosphate – PIP<sub>2</sub>) в фосфатидилинозитол трифосфат (triphosphate – PIP<sub>3</sub>), который представляет собой лиганд для киназы Akt. Усиление активности PI3K/Akt-сигнального пути за счет делеции гена регуляторной фосфатазы *Pten* (гомолог фосфатазы и тензина – phosphatase and tensin homolog), которая преобразует PIP<sub>3</sub> обратно в PIP<sub>2</sub>, у мышей сопровождается повышением уровня фагоцитоза бактерий *Pseudomonas aeruginosa* в респираторном тракте [72].

#### Внутриклеточный киллинг

Фагоцитоз нейтрофилами бактерий *Pseudomonas aeruginosa* сопровождается высвобождением в фаголизосому ферментов, антибактериальных продуктов, хранящихся в виде гранул, массивной генерацией активных кислородсодержащих метаболитов мембранно-ассоциированной НАДФ-оксидазой, которые обуславливают гибель патогенов.

Нейтрофилы содержат несколько подтипов гранул, которые подразделяются на: первич-

ные, или азурофильные пероксидазоположительные, содержащие миелопероксидазу (myeloperoxidase – MPO), и специфические, или вторичные, пероксидазоотрицательные гранулы [22].

Нейтрофилы содержат несколько подтипов гранул, которые подразделяются на: первичные, или азурофильные пероксидазоположительные, содержащие миелопероксидазу (myeloperoxidase – MPO), и специфические, или вторичные, пероксидазоотрицательные гранулы [22].

Основной киллинг бактерий в фагосоме осуществляется за счет функционирования MPO и, в какой-то степени, НАДФ-оксидазы. Фермент MPO является одним из наиболее распространенных протеинов в нейтрофильных азурофильных гранулах, он катализирует окисление галоидов в присутствии перекиси водорода с образованием хлорноватистой кислоты, которая обладает выраженным бактерицидным действием, в том числе оказывая влияние и на палочки *Pseudomonas aeruginosa* [59,67,77].

Нейтрофильная НАДФ-оксидаза представляет собой многокомпонентный ферментный комплекс, который переносит электроны с НАДФН на молекулярный кислород, тем самым генерируя супероксид-анион, который порождает АКМ, обладающие бактерицидным действием. Noemi Cifani и соавт. [73] достоверно показали, что генерация АКМ способствует гибели внутриклеточных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*.

Генерируемые NOX2 АКМ, изменяя внутрифагосомальный уровень pH, концентрацию ионов водорода и калия, обуславливают гибель патогенных микроорганизмов. Активация NOX2 приводит к увеличению концентрации  $O_2^{\cdot-}$  в фагосомах и, как следствие, к повышению уровня pH. Установлено, что повышение концентрации  $O_2^{\cdot-}$  в фаголизосоме сопровождается увеличением как концентрации ионов  $K^+$ , так и уровня pH. Активация NOX2 ассоциирована с компенсаторным усилением притока в фагосому ионов  $H^+$  и  $K^+$ , что изменяет осмолярность среды и увеличивает аффинность катионных протеаз, способствуя повышению активности бактериального киллинга. Щелочные условия и высокий уровень концентрации  $K^+$  усиливают протеолитическую деятельность эластазы и катепсина G — мощных эффекторов процесса бактериального киллинга (рис. 1) [14].

Однако, согласно данным David P. Speert и соавт. [45], активность НАДФ-оксидазы, генерация супероксид-аниона и перекиси водорода не оказывают критического влияния на гибель внутриклеточно расположенных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Внеклеточный киллинг

Одним из важнейших факторов, обеспечивающих киллинг бактерий, являются активные азотсодержащие метаболиты (ААМ) [2]. Моноксид азота (NO), генерируемый индуцибельной или макрофагальной нитрооксидсинтазой (iNOS, mNOS, NOS<sub>2</sub>), обладает значительным бактерицидным потенциалом, направленным против *Pseudomonas aeruginosa*. Индуцибельная нитрооксидсинтаза (iNOS, NOS<sub>2</sub>) экспрессируется не только нейтрофилами, но и макрофагами, эпителиоцитами респираторного тракта, кардиомиоцитами, глиальными клетками, миоцитами сосудов, эндотелиоцитами и нейронами [15]. Механизм бактерицидного действия NO• остается недостаточно изученным. Показано, что NO•,

прямо вступая в реакцию с железо- и тиолсодержащими регионами молекул ферментов, которые участвуют в митохондриальном дыхании, репликации ДНК инфекционных агентов, проявляет прямое бактерицидное действие [55]. Влияние АКМ на инфекционные агенты также связано со скоростью их взаимодействия с ААМ, которое приводит к образованию пероксинитрита ONOO<sup>-</sup> [35]. В настоящее время представлено новое понимание синергизма действия активных радикалов кислорода и азота в неспецифической защите организма [36]. Генерация NO• и  $O_2^{\cdot-}$  происходит практически в эквимолярном количестве. Баланс в уровне и темпах генерации NO• и  $O_2^{\cdot-}$  при развитии окислительного взрыва имеет решающее значение в формировании аддитивного результата их совместного влияния. Одновременная продукция макрофагами и эпителиоцитами практически в эквимолярном соотношении супероксидного аниона радикала и NO• приводит к образованию пероксинитрита ONOO<sup>-</sup>, более токсичного, чем NO•, для большинства бактериальных, а также вирусных агентов.

Установлено, что ингибирование iNOS при помощи S-метил-изотиомочевины у мышей с синегнойной инфекцией респираторного тракта снижает уровень выживаемости и приводит к увеличению бактериальной нагрузки в легочной ткани [29]. В то же время вдыхание экзогенного NO приводит к снижению бактериальной нагрузки у крыс с пневмонией, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [32,46]. Моноксид азота обладает мощной активностью, препятствующей формированию патологической биопленки бактериями *Pseudomonas aeruginosa* [76].

Гранулы нейтрофилов содержат достаточно широкий спектр деструктивно действующих ферментов и бактерицидных веществ, часть которых секретруется во внеклеточное пространство (табл.).

Так, азурофильные гранулы нейтрофилов содержат представителей семейства сериновых протеаз: нейтрофильную эластазу, катепсин G и протеиназу 3, которые способны нарушать целостность стенок бактерий [49]. Основной вклад в процесс внеклеточного киллинга *Pseudomonas aeruginosa* вносит нейтрофильная эластаза [52]. Tim O. Nigche и соавт. [61] установили, что таргетным субстратом нейтрофильной эластазы является главный протеин F наружной мембраны (major outer membrane

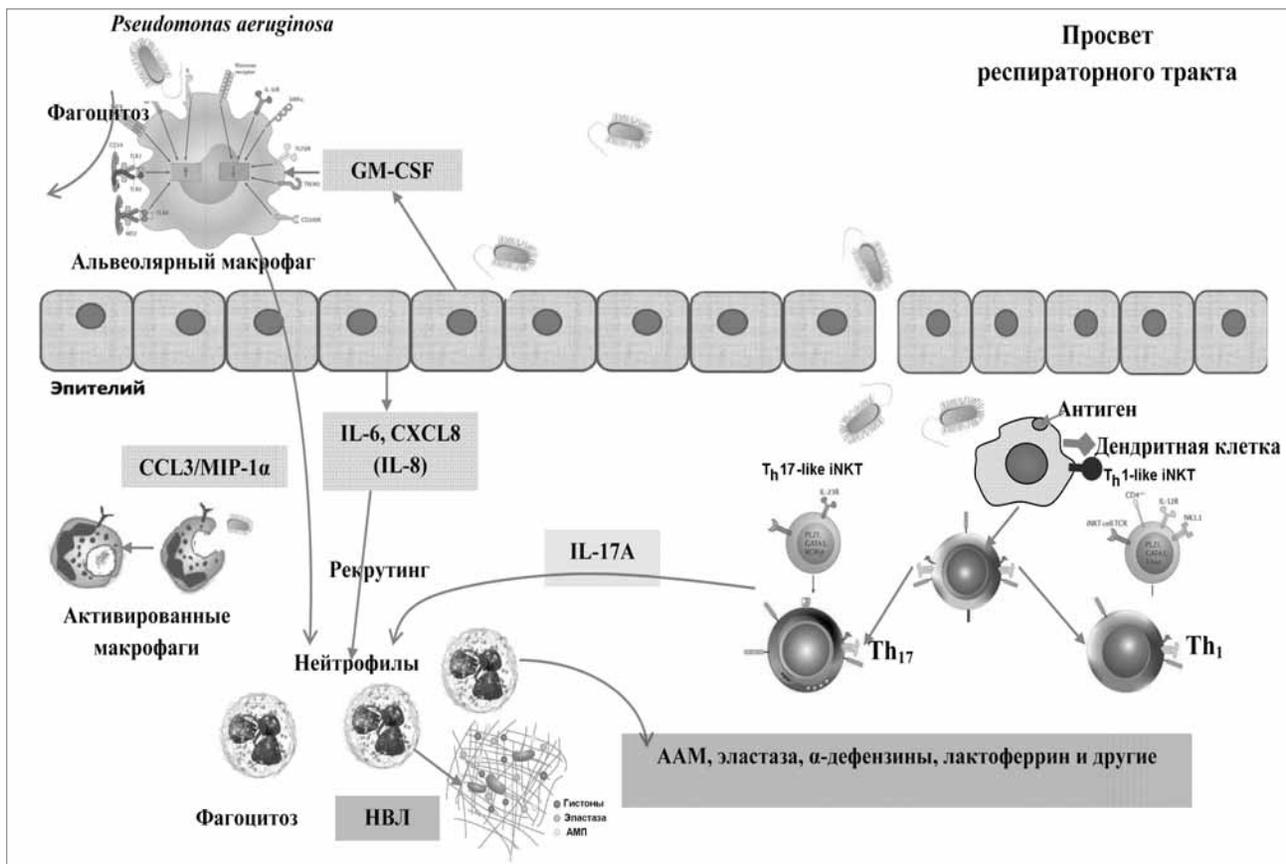


Рис. 2. Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

protein F — OprF) *Pseudomonas aeruginosa*. Авторы продемонстрировали, что нокаутные мыши  $Ne^{-/-}$ , лишённые эластазы нейтрофилов, отличаются от мышей дикого типа повышенной восприимчивостью к *Pseudomonas aeruginosa* и высоким риском развития острой пневмонии. Однако нейтрофильные сериновые протеазы при синегнойной инфекции также могут способствовать развитию воспаления, повреждая ткани собственного организма [80].

Нейтрофильные  $\alpha$ -дефензины (HNP) активно участвуют в антибактериальной защите. В азурофильных гранулах нейтрофилов человека преобладает содержание HNP-1, HNP-2 над количеством других  $\alpha$ -дефензиновых пептидов. Дефензины проявляют выраженную бактерицидную активность по отношению как к грамотрицательным, так и грамположительным бактериям. Бактерицидное действие дефензинов проявляется через 3–4 часа от момента инфицирования и реализуется в виде многоступенчатого процесса, который включает в себя непосредственное взаимодействие дефензинов с инфекционным агентом, порообразование в клеточной мембране бактерий, интернализацию молекул дефензина

с последующим антиметаболическим эффектом. Первичное взаимодействие дефензинов с инфекционными агентами обусловлено электростатическими силами (пептиды несут положительный, а поверхность бактериальной мембраны — отрицательный заряд) и специфическим взаимодействием дефензиновых пептидов с определенными молекулярными детерминантами бактериальной мембраны. Бактерицидность практически всех дефензинов, исключая HBD-3, зависит от концентрации NaCl. При концентрации NaCl выше 150 мкмоль/л происходит достоверное снижение активности дефензинов [3]. У больных с синегнойной инфекцией респираторного тракта наблюдается значительное повышение содержания нейтрофильных дефензинов даже в бронхоальвеолярной жидкости [33].

Лактоферрин, как компонент первой линии противoinфекционной защиты, проявляет бактериостатическое и бактерицидное действие. Бактериостатическое действие лактоферрина обусловлено высоким аффинитетом его молекулы к ионам  $Fe^{3+}$ . Секвестрация железа приводит к снижению концентрации ионов  $Fe^{3+}$ , что обуславливает ингибирование роста бакте-

риальных колоний. Бактерицидное действие лактоферрина связано с непосредственным взаимодействием положительно заряженного N-терминального домена его молекулы с отрицательно заряженными липидами мембраны бактерий, что приводит к деполяризации мембраны и выходу из бактериальной клетки ионов  $K^+$ . Для лактоферрина характерна уникальная антипленочная активность. Бактериальная биопленка представляет собой колонии прикрепленных к поверхности клеток макроорганизма бактерий, которые, как в футляре, заключены в гидратированную полимерную матрицу. Известно, что сигналом для формирования бактериальной биопленки является определенная концентрация ионизированного железа. Снижение концентрации ионов железа за счет секвестрирующей активности лактоферрина обуславливает изменение типа движения фимбрий грамотрицательных бактерий. Показано, что данный тип движения фимбрий, в частности у *Pseudomonas aeruginosa*, не позволяет бактерии прикрепиться к поверхности клеток хозяина и начать формирование микроколоний, за счет чего подавляется развитие бактериальной биопленки. Антипленочная активность лактоферрина наблюдается даже при очень низкой его концентрации (0,02 мг/мл). Прямое подавление роста бактерий фиксируется при значительно более высоких концентрациях лактоферрина (выше в пять и более раз) [1,8,10,11].

Во время инфекционного процесса в условиях, при которых нейтрофилы не достигают эффективного киллинга при помощи классических механизмов фагоцитоза или дегрануляции, под влиянием АКМ, комплексов антиген-антитело, они «выбрасывают» сетевидные образования, НВЛ [63]. Также НВЛ образуются при активации нейтрофилов форболмирилатацетатом, CXCL8/IL-8 и некоторыми РАР, в частности LPS. Выброс НВЛ сопровождается гибелью нейтрофилов — НВЛозом и высвобождением большого количества различных биологически активных веществ, в том числе обладающих антибактериальной, антигрибковой и противовирусной активностью [31]. НВЛ представляют собой сети из гладких волокон с диаметром 15–17 нм, которые состоят из деконденсированного хроматина и содержат разнообразные пептиды и антимикробные факторы (ВР1, L37, адреномедуллин, азуроцидин, гистоны Н1, Н2А, Н2В, Н3,Н4, желатиназу, калпротектин, каталазу, катепсин G, лактофер-

рин, лизоцим, МРО, миозин-9, нейтрофильную эластазу). ДНК является основным структурным компонентом НВЛ. Объемная сетевая структура НВЛ обеспечивает фиксацию патогенов, а высокая локальная концентрация антимикробных веществ — гибель микроорганизмов. НВЛ-ассоциированный бактериальный киллинг является высокоэффективным механизмом уничтожения грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и таких респираторотропных инфекционных агентов, как *Pseudomonas aeruginosa* [31,71].

Установлено, что *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Candida albicans* высокочувствительны к НВЛ-опосредованному киллингу, а *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Yersinia pestis* проявляют к его действию достаточную резистентность [21]. В то же время чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к НВЛ-опосредованному киллингу зависит от штамма бактерий. Так, инвазивные штаммы *Pseudomonas aeruginosa* хорошо захватываются НВЛ, но резистентны к НВЛ-опосредованному киллингу, а цитотоксические штаммы *Pseudomonas aeruginosa* ускользают от захвата НВЛ [30].

### Натуральные киллеры

Shahzad Lighvani и соавт. [81] показали, что синегнойная инфекция сопровождается активацией натуральных киллеров (natural killer — NK). NK-клетки представляют собой цитотоксические лимфоидные иммуноциты, экспрессирующие эомезодермин (Eomes) и фактор транскрипции Т-бок (T-bet) и продуцирующие цитокины, преимущественно провоспалительные TNF и IFN- $\gamma$ , но могут продуцировать и противовоспалительный интерлейкин IL-10. Основным маркером NK-клеток является CD11b [73]. У человека клетки с фенотипом L i n - C D 3 4 + C D 3 8 + C D 1 2 3 - CD45RA+CD7+CD10+CD127- дифференцируются исключительно в цитотоксические NK-клетки [40]. Цитотоксические NK-клетки выполняют важную роль в процессе саногенеза синегнойной инфекции — они за счет секреции цитокинов регулируют активность иммуноцитов и продуцируют бактерицидные субстанции. Scott C. Wesselkamper и соавт. [64] установили, что NK-клетки являются популяцией лимфоцитов, которая при активации рецептора NKG2D продуцирует основной объем IFN- $\gamma$

в ответ на синегнойную инфекцию респираторного тракта. TLR-зависимая экспрессия легочными эпителиальными клетками и альвеолярными макрофагами лиганда (retinoic acid early transcript 1, alpha) к рецептору NKG2D НК-клеток во время синегнойной инфекции индуцирует бактериальный клиренс, фагоцитоз патогенов, а также способствует выживаемости особей, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, а блокада NKG2D ингибирует элиминацию *Pseudomonas aeruginosa* из легочной ткани. У мышей, лишенных НК-клеток, синегнойная инфекция респираторного тракта сопровождается увеличением активности рекрутирования нейтрофилов в легочную ткань, ассоциированной с высоким уровнем летальности [28]. НК-клетки не только индуцируют матурацию и активацию дендритных клеток, макрофагов и Т-клеток, но и осуществляют киллинг незрелых дендритных клеток, активированных CD4+Т-клеток и гиперактивных макрофагов, сдерживая активность воспалительного процесса [48,68].

Jin Woong Chung и соавт. [19] продемонстрировали, что *Pseudomonas aeruginosa* может интернализироваться в НК-клетки и инициализировать фагоцитоз-индуцированную гибель клетки. Взаимодействие *Pseudomonas aeruginosa* с НК-клетками приводит к активации киназы PI3K, что обуславливает развитие каспазо-9-зависимого апоптоза клетки.

НК-клетки продуцируют гранулизин, который обладает бактерицидной активностью и способностью ингибировать образование биопленки бактериями *Pseudomonas aeruginosa* [12].

#### НКТ-клетки

Субпопуляция CD1d-рестриктированных  $\alpha\beta$ T-клеток представляет собой НКТ (natural killer T) клетки, играющие важную роль в процессе развития многих бактериальных инфекций. НКТ-клетки могут быть активированы непосредственно через рекогницию экзогенных и эндогенных липидных антигенов, представленных CD1d главного комплекса гистосовместимости I класса, или косвенно, через IL-12 и IL-18. После антигенной активации НКТ-клетки секретируют большое количество цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-22, TNF- $\alpha$ , GM-CSF), которые модулируют иммунный ответ, индуцируемый Т- и В-клетками [57]. В настоящее время результаты работ, посвященных исследованию роли НКТ-клеток при синегнойной инфекции, носят противоре-

чивый характер [4,17,20,65]. По мнению Patrick Benoit и соавт. [83], причина отличных друг от друга результатов экспериментов лежит в особенностях мышшиных линий, использованных при проведении различных исследований. Авторы показали, что НКТ-клетки вносят значительный вклад в уровень клиренса *Pseudomonas aeruginosa* у мышей BALB/Cj, но совершенно не влияют на скорость бактериального клиренса у мышей C57BL/6J. Механизм, посредством которого НКТ-клетки способствуют клиренсу *Pseudomonas aeruginosa* из легочной ткани мышшей BALB/Cj, остается не ясным.

#### Дендритные клетки

Дендритные клетки являются профессиональными антиген-презентирующими клетками, которые процессируют бактериальные антигены и презентуют Т-клеткам. Экспериментальный дефицит дендритных клеток при синегнойной инфекции респираторного тракта сопровождается высокой (80%) смертностью инфицированных животных. Цитокиновый ответ на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* в условиях дефицита дендритных клеток характеризуется низкой продукцией IL-12 в сочетании с относительно высоким уровнем ответа механизмов синтеза IL-10. Интратрахеальная дотация дендритных клеток, не изменяя уровень бактериального клиренса, способствует выживанию инфицированных мышшей [26].

#### Т-лимфоциты

Инфицирование мышшей *Pseudomonas aeruginosa* индуцирует активность различных компонентов защитных иммунных механизмов, в том числе Т-лимфоцитов. Согласно спектру продуцируемых цитокинов, острая синегнойная инфекция сопровождается возбуждением, в основном, Th<sub>1</sub>- и Th17-клеток, а хроническая — Th<sub>2</sub>- и Th17-клеток [5,13,43,58,86]. Интерлейкин 17, продуцируемый Th17-клетками, позволяет быстро рекрутировать нейтрофилы в очаг поражения легких для эффективного уничтожения бактерий *Pseudomonas aeruginosa* [16,41]. Синегнойная инфекция респираторного тракта у мышшей сопровождается увеличением представительства естественных регуляторных CD4+CD25+Treg-клеток в селезенке. Экспериментальное истощение CD4+CD25+Treg-клеток не влияет на активность бактериального клиренса, степень инфильтрации легочной ткани нейтрофилами, уровень продукции цитокинов и выживание животных [27].

Особенности клеточной реакции иммунной системы в легочной ткани во время синегнойной инфекции представлены на рис. 2.

### Заключение

Нозокомиальные бактериальные пневмонии, ассоциированные с грамотрицательными возбудителями группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*), характеризуются тяжелым течением, высоким риском развития осложнений и летального исхода. Адаптационные механизмы палочек *Pseudomonas aeruginosa* обеспечивают бактериальную резистентность к внешним факторам, которая обуславливает ее выживаемость в респираторном тракте человека [28] и значительность доли в этиологической структуре нозокомиальных пневмоний (21–39,7%).

Наличие многочисленных факторов вирулентности синегнойной палочки предопределяет тяжесть течения заболевания. Первоначальная рекогниция PAMP *Pseudomonas aeruginosa* эпителиоцитами респираторного тракта осуществляется, преимущественно, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9 и внутриклеточными сенсорами, которые могут реагировать на фагоцитированные бактериальные продукты, включая ДНК и фрагменты клеточной стенки. TLR-ассоциированные сигнальные механизмы индуцируют продукцию хемокинов и провоспалительных интерлейкинов, которые обеспечивают рекрутинг провоспалительных иммунных клеток. В развитии воспалительного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, ключевую

роль играют про- (IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL8 (IL-8), IL-17, IL-33, TNF- $\alpha$ ), противовоспалительные (IL-10) цитокины и интерфероны. Цитокины и хемокины привлекают в очаг воспаления легких и/или активируют несколько типов провоспалительных клеток: макрофагов, нейтрофилов, НКТ-клеток, дендритных клеток, Т-клеток, участвующих в бактериальном клиренсе. Однако чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов эпителиоцитами может привести к повреждению легочной ткани рекрутированными иммунными клетками.

Весомый вклад в провоспалительный ответ на бактериальную экспансию *Pseudomonas aeruginosa* вносит NLRC4-инфламмосома макрофагов, в результате функционирования которой активируются проформы интерлейкинов (про-IL-1 и про-IL-18). Возбуждение NLRC4-инфламмосомы в ответ на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* может привести к особой форме гибели альвеолярных макрофагов и нейтрофилов — пироптозу с высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов. Факторами, определяющими исход пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, являются уровень активности рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения легких и степень массивности киллинга бактерий рекрутированными нейтрофилами.

Управление молекулярными событиями, обеспечивающими рекрутирование провоспалительных цитокинов, может стать новым стратегическим направлением лечения синегнойной пневмонии, особенно в случаях, индуцированных антибиотико-резистентными штаммами *Pseudomonas aeruginosa*.

### ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Значение металлосвязывающих белков в неспецифической защите респираторного тракта. 1. Лактоферрин / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4 (19). — С. 125–128.
- Абатуров А. Е. Роль прооксидантной и антиоксидантной систем при воспалительных заболеваниях органов дыхания / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. — Харьков : Планета-Принт, 2013. — 496 с.
- Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н. Ю. Завгородняя. — Одесса : Издательство ВМВ, 2011. — 265 с.
- Acidification-dependent activation of CD1d-restricted natural killer T cells is intact in cystic fibrosis / S. E. Rzemieniak, A. F. Hirschfeld, R. E. Victor [et al.] // Immunology. — 2010. — Vol. 130 (2). — P. 288–95. doi: 10.1111/j.1365–2567.2009.03234.x.
- Activation of pulmonary and lymph node dendritic cells during chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice / D. S. Damlund, L. Christophersen, P. O. Jensen [et al.] // APMIS. — 2016. — Vol. 124 (6). — P. 500–7. doi: 10.1111/apm.12530.
- 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.
- Alveolar epithelial type II cells activate alveolar macrophages and mitigate *P. Aeruginosa* infection / S. Kannan, H. Huang, D. Seeger [et al.] // PLoS One. — 2009. — Vol. 4 (3). — P. 4891. doi: 10.1371/journal.pone.0004891.
- Ammons M. C. Mini-review: Lactoferrin: a bioinspired, anti-biofilm therapeutic / M. C. Ammons, V. Copi? // Biofouling. — 2013. — Vol. 29 (4). — P. 443–55. doi: 10.1080/08927014.2013.773317.
- Andrews T. Infections in patients with inherited defects in phagocytic function / T. Andrews, K. E. Sullivan // Clin. Microbiol. Rev. — 2003. — Vol. 16 (4). — P. 597–621. doi: 10.1128/CMR.16.4.597–621.2003.
- Antimicrobial activity of immobilized lactoferrin and lactoferricin / R. Chen, N. Cole, D. Dutta [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B Appl Biomater. — 2016. — Oct 19. doi: 10.1002/jbm.b.33804.
- Antimicrobial activity of synthetic cationic peptides and lipopeptides derived from human lactoferricin against *Pseudomonas aeruginosa*

- planktonic cultures and biofilms / S. Sanchez-Gomez, R. Ferrer-Espada, P. S. Stewart [et al.] // *BMC Microbiol.* — 2015. — Jul. 7. — Vol. 15. — P. 137. doi: 10.1186/s12866-015-0473-x.
12. Antimicrobial Properties of an Immunomodulator — 15 kDa Human Granulysin / H. M. Wei, L. C. Lin, C. F. Wang [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Jun 8. — Vol. 11 (6):e0156321. doi: 10.1371/journal.pone.0156321.
  13. Bayes H. K. IL-17 is Required for Control of Chronic Lung Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa* / H. K. Bayes, N. D. Ritchie, T. J. Evans // *Infect Immun.* — 2016. — Oct. 3. pii: IAI.00717-16.
  14. Bedard K. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology / K. Bedard, K. H. Krause // *Physiol. Rev.* — 2007. — Vol. 87 (1). — P. 245—313. doi: 10.1152/physrev.00044.2005.
  15. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update / C. Bogdan // *Trends Immunol.* — 2015. — Vol. 36 (3). — P. 161—78. doi: 10.1016/j.it.2015.01.003.
  16. Bystrom J. Harnessing the Therapeutic Potential of Th17 Cells / J. Bystrom, T. E. Taher, M. S. Muhyaddin // *Mediators Inflamm.* — 2015. — 2015:205156. doi: 10.1155/2015/205156.
  17. Cd1d-dependent regulation of bacterial colonization in the intestine of mice / E. E. Nieuwenhuis, T. Matsumoto, D. Lindenbergh [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119 (5). — P. 1241—50. doi: 10.1172/JCI36509.
  18. Cheung D. O. Role of pulmonary alveolar macrophages in defense of the lung against *Pseudomonas aeruginosa* / D. O. Cheung, K. Halsey, D. P. Speert // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68 (8). — P. 4585—92. PMID: 10899859.
  19. Chung J. W. *Pseudomonas aeruginosa* eliminates natural killer cells via phagocytosis-induced apoptosis / J. W. Chung, Z. H. Piao, S. R. Yoon // *PLoS Pathog.* — 2009. — Vol. 5 (8). — e1000561. doi: 10.1371/journal.ppat.1000561.
  20. Cohen N. R. Antigen Presentation by CD1 Lipids, T Cells, and NKT Cells in Microbial Immunity / N. R. Cohen, S. Garg, M. B. Brenner // *Adv. Immunol.* — 2009. — Vol. 102. — P. 1—94. doi: 10.1016/S0065-2776(09)01201-2.
  21. Cortjens B. Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? / B. Cortjens, J. B. van Woensel, R. A. Bem // *Paediatr Respir Rev.* — 2016. — Jun 29. pii: S1526-0542(16)30060-4. doi: 10.1016/j.prrv.2016.03.007.
  22. Cowland J. B. Granulopoiesis and granules of human neutrophils / J. B. Cowland, N. Borregaard // *Immunol Rev.* — 2016. — Vol. 273 (1). — P. 11—28. doi: 10.1111/imr.12440.
  23. CXCR2 chemokine receptor CXCR2 is essential for protective innate host response in murine *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / W. C. Tsai, R. M. Strieter, B. Mehrad [et al.] // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68 (7). — P. 4289—96. PMID: 10858247.
  24. CXCR1 Regulates Pulmonary Anti-*Pseudomonas* Host Defense / M. Carevic, H. Oz, K. Fuchs [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2016. — Vol. 8 (4). — P. 362—73. doi: 10.1159/000444125.
  25. DeCoursey T. E. Voltage-gated proton channels find their dream job managing the respiratory burst in phagocytes / T. E. DeCoursey // *Physiology (Bethesda).* — 2010. — Vol. 25 (1). — P. 27—40. doi: 10.1152/physiol.00039.2009.
  26. Dendritic cells modulate lung response to *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of sepsis-induced immune dysfunction / F. Pene, B. Zuber, E. Courtine [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Dec. 15. — Vol. 181 (12). — P. 8513—20. doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8513.
  27. Depletion of natural CD4+CD25+ T regulatory cells with anti-CD25 antibody does not change the course of *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung infection in mice / S. O. Carrigan, Y. J. Yang, T. Issekutz [et al.] // *Immunobiology.* — 2009. — Vol. 214 (3). — P. 211—22. doi: 10.1016/j.imbio.2008.07.027.
  28. Depletion of natural killer cells increases mice susceptibility in a *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia model / A. Broquet, A. Roquilly, C. Jacqueline [et al.] // *Crit Care Med.* — 2014. — Vol. 42 (6). — P. 441—50. doi: 10.1097/CCM.0000000000000311.
  29. Dexamethasone impairs pulmonary defence against *Pseudomonas aeruginosa* through suppressing iNOS gene expression and peroxynitrite production in mice / S. Satoh, K. Oishi, A. Iwagaki [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2001. — Vol. 126 (2). — P. 266—73. doi: 10.1046/j.1365-2249.2001.01656.x.
  30. Distinct susceptibilities of corneal *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates to neutrophil extracellular trap-mediated immunity / Q. Shan, M. Dwyer, S. Rahman, M. Gadjeva // *Infect Immun.* — 2014. — Vol. 82 (10). — P. 4135—43. doi: 10.1128/IAI.02169-14.
  31. DNA is an antimicrobial component of neutrophil extracellular traps / T. W. Halverson, M. Wilton, K. K. Poon [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2015. — Jan 15. — Vol. 11 (1):e1004593. doi: 10.1371/journal.ppat.1004593.
  32. Effects of inhaled nitric oxide in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / K. E. Webert, J. Vanderzwan, M. Duggan [et al.] // *Crit Care Med.* — 2000. — Vol. 28 (7). — P. 2397—405.
  33. Elevated BALF concentrations of alpha- and beta-defensins in patients with pulmonary alveolar proteinosis / H. Mukae, H. Ishimoto, S. Yanagi [et al.] // *Respir Med.* — 2007. — Vol. 101 (4). — P. 715—21. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.018.
  34. Epilysin (MMP-28) restrains early macrophage recruitment in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / A. M. Manicone, T. P. Birkland, M. Lin [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Mar 15. — Vol. 182 (6). — P. 3866—76. doi: 10.4049/jimmunol.0713949.
  35. Fang F. C. Antimicrobial actions of reactive oxygen species / F. C. Fang // *MBio.* — 2011. — Sep. 6. — Vol. 2 (5). pii: e00141-11. doi: 10.1128/mBio.00141-11.
  36. Fang F. C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies / F. C. Fang // *Nat Rev. Microbiol.* — 2004. — Vol. 2 (10). — P. 820—32. doi: 10.1038/nrmicro1004.
  37. Flannagan R. S. The cell biology of phagocytosis / R. S. Flannagan, V. Jaumouill?, S. Grinstein // *Annu Rev. Pathol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 61—98. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132445.
  38. Ginhoux F. Fate PPAR-titoning: PPAR-γ «instructs» alveolar macrophage development / F. Ginhoux // *Nat Immunol.* — 2014. — Vol. 15 (11). — P. 1005—7. doi: 10.1038/ni.3011.
  39. Hussell T. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context / T. Hussell, T. J. Bell // *Nat Rev. Immunol.* — 2014. — Vol. 14 (2). — P. 81—93. doi: 10.1038/nri3600.
  40. Identification of a Human Natural Killer Cell Lineage-Restricted Progenitor in Fetal and Adult Tissues / V. M. Renoux, A. Zriwil, C. Peitzsch [et al.] // *Immunity.* — 2015. — Aug. 18. — Vol. 43 (2). — P. 394—407. doi: 10.1016/j.immuni.2015.07.011.
  41. IL-17 is a critical component of vaccine-induced protection against lung infection by lipopolysaccharide-heterologous strains of *Pseudomonas aeruginosa* / G. P. Priebe, R. L. Walsh, T. A. Cederroth [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Oct. 1. — Vol. 181 (7). — P. 4965—75. PMID: 18802100.
  42. Impact of alginate-producing *Pseudomonas aeruginosa* on alveolar macrophage apoptotic cell clearance / C. A. McCaslin, D. N. Petrusca, C. Poirier [et al.] // *J. Cyst Fibros.* — 2015. — Vol. 14 (1). — P. 70—7. doi: 10.1016/j.jcf.2014.06.009.
  43. Improved outcome of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection is associated with induction of a Th1-dominated cytokine response / C. Moser, P. O. Jensen, O. Kobayashi [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2002. — Vol. 127 (2). — P. 206—13. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01731.x.
  44. Inescapable need for neutrophils as mediators of cellular innate immunity to acute *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / A. Y. Koh, G. P. Priebe, C. Ray [et al.] // *Infect. Immun.* — 2009. — Vol. 77 (12). — P. 5300-10. doi: 10.1128/IAI.00501-09.
  45. Infection with *Pseudomonas cepacia* in chronic granulomatous disease: role of nonoxidative killing by neutrophils in host defense / D. P. Speert, M. Bond, R. C. Woodman, J. T. Curnutte // *J. Infect. Dis.* — 1994. — Vol. 170 (6). — Vol. 1524—31. doi: 10.1093/infdis/170.6.1524.
  46. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / C. C. Miller, C. A., Hergott M. Rohan [et al.] // *J. Cyst Fibros.* — 2013. — Vol. 12 (6). — P. 817—20. doi: 10.1016/j.jcf.2013.01.008.
  47. 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.
  48. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells / E. Vivier, D. H. Raulet, A. Moretta [et al.] // *Science.* — 2011. — Jan 7. — Vol. 331 (6013). — P. 44—9. doi: 10.1126/science.1198687.
  49. Ketritz R. Neutral serine proteases of neutrophils / R. Ketritz // *Immunol. Rev.* — 2016. — Vol. 273 (1). — P. 232—48. doi: 10.1111/imr.12441.
  50. Kim Y. J. Risk factors for mortality in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia; retrospective study of impact of combination antimicrobial therapy / Y. J. Kim, Y. H. Jun, Y. R. Kim // *BMC Infect Dis.* — 2014. — Mar. 24. — Vol. 14. — P. 161. doi: 10.1186/1471-2334-14-161.
  51. Lavoie E. G. Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection / E. G. Lavoie, T. Wangdi, B. I. Kazmierczak // *Microbes Infect.* — 2011. — Vol. 13 (14—15). — P. 1133—45. doi: 10.1016/j.micinf.2011.07.011.
  52. Lee W. L. Leukocyte elastase: physiological functions and role in acute lung injury / W. L. Lee, G. P. Downey // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* — 2001. — Sep. 1. — Vol. 164 (5). — P. 896—904. doi: 10.1164/ajrcm.164.5.2103040.
  53. Lessons learned from phagocytic function studies in a large cohort of patients with recurrent infections / B. Wolach, R. Gavieli, D. Roos,

- S. Berger-Achitov // *J. Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 32 (3). — P. 454–66. doi: 10.1007/s10875-011-9633-4.
54. Lovewell R. R. Mechanisms of phagocytosis and host clearance of *Pseudomonas aeruginosa* / R. R. Lovewell, Y. R. Patankar, B. Berwin // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* — 2014. — Apr. 1. — Vol. 306 (7). — P. 591–603. doi: 10.1152/ajplung.00335.2013.
  55. Lu Y. Nitric oxide-releasing chitosan oligosaccharides as antibacterial agents / Y. Lu, D. L. Slomberg, M. H. Schoenfisch // *Biomaterials.* — 2014. — Vol. 35 (5). — P. 1716–24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.11.015.
  56. Macrophage adaptation in airway inflammatory resolution / M. Kaur, T. Bell, S. Salek-Ardakani, T. Hussell // *Eur. Respir. Rev.* — 2015. — Vol. 24 (137). — P. 510–5. doi: 10.1183/16000617.0030-2015.
  57. Marrero I. Type II NKT Cells in Inflammation, Autoimmunity, Microbial Immunity, and Cancer / I. Marrero, R. Ware, V. Kumar // *Front Immunol.* — 2015. — Jun 17. — Vol. 6. — P. 316. doi: 10.3389/fimmu.2015.00316.
  58. Mucosal vaccination with a multivalent, live-attenuated vaccine induces multifactorial immunity against *Pseudomonas aeruginosa* acute lung infection / A. Kamei, Y. S. Coutinho-Sledge, J. B. Goldberg [et al.] // *Infect. Immun.* — 2011. — Vol. 79 (3). — P. 1289–99. doi: 10.1128/IAI.01139-10.
  59. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms / S. J. Klebanoff, A. J. Kettle, H. Rosen [et al.] // *J. Leukoc Biol.* — 2013. — Vol. 93 (2). — P. 185–98. doi: 10.1189/jlb.0712349.
  60. Nauseef W. M. Neutrophils at work / W. M. Nauseef, N. Borregaard // *Nat Immunol.* — 2014. — Vol. 15 (7). — P. 602–11. doi: 10.1038/ni.2921.
  61. Neutrophil elastase mediates innate host protection against *Pseudomonas aeruginosa* / T. O. Kirche, R. Benabid, G. Deslee [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Oct. 1. — Vol. 181 (7). — P. 4945–54. doi: 10.4049/jimmunol.181.7.4945.
  62. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury / P. Kruger, M. Saffarzadeh, A. N. Weber [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2015. — Mar 12. — Vol. 11 (3). — P. 1004651. doi: 10.1371/journal.ppat.1004651.
  63. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation / H. Yang, M. H. Biermann, J. M. Brauner [et al.] // *Front Immunol.* — 2016. — Aug. 12. — Vol. 7. — P. 302. doi: 10.3389/fimmu.2016.00302.
  64. NKG2D is critical for NK cell activation in host defense against *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection / S. C. Wesselkamper, B. L. Eppert, G. T. Motz [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Oct. 15. — Vol. 181 (8). — P. 5481–9. PMID: 18832705.
  65. NKT cells play a limited role in the neutrophilic inflammatory responses and host defense to pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa* / T. Kinjo, M. Nakamatsu, C. Nakasone [et al.] // *Microbes Infect.* 2006. — Vol. 8 (12–13). — P. 2679–85. doi: 10.1016/j.micinf.2006.07.016.
  66. Nordenfelt P. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils / P. Nordenfelt, H. Tapper // *J. Leukoc Biol.* — 2011. — Vol. 90 (2). — P. 271–84. doi: 10.1189/jlb.0810457.
  67. Odobasic D. Neutrophil-Mediated Regulation of Innate and Adaptive Immunity: The Role of Myeloperoxidase / D. Odobasic, A. R. Kitching, S. R. Holdsworth // *J. Immunol. Res.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 2349817. doi: 10.1155/2016/2349817.
  68. Pallmer K. Recognition and Regulation of T Cells by NK Cells / K. Pallmer, A. Oxenius // *Front Immunol.* — 2016. — Jun 24. — Vol. 7. — P. 251. doi: 10.3389/fimmu.2016.00251.
  69. Paradoxical role of alveolar macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary host defense post-bone marrow transplantation / M. N. Ballinger, L. L. Hubbard, T. R. McMillan [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* — 2008. — Vol. 295 (1). — P. 114–22. doi: 10.1152/ajplung.00309.2007.
  70. Phospholipase C $\gamma$  in Toll-like receptor-mediated inflammation and innate immunity / Y. S. Bae, H. Y. Lee, Y. S. Jung [et al.] // *Adv. Biol. Regul.* — 2016. — Sep. 27. pii: S2212-4926(16)30032-X. doi: 10.1016/j.jbior.2016.09.006.
  71. Porto B. N. Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? / B. N. Porto, R. T. Stein // *Front Immunol.* — 2016. — Aug. 15. — Vol. 7. — P. 311. doi: 10.3389/fimmu.2016.00311.
  72. PTEN limits alveolar macrophage function against *Pseudomonas aeruginosa* after bone marrow transplantation / L. L. Hubbard, C. A. Wilke, E. S. White, B. B. Moore // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2011. — Vol. 45 (5). — P. 1050–8. doi: 10.1165/rcmb.2011-0079OC.
  73. Reactive-oxygen-species-mediated *P. aeruginosa* killing is functional in human cystic fibrosis macrophages / N. Cifani, B. Pompili, M. Anile [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Aug. 19. — Vol. 8 (8). — e71717. doi: 10.1371/journal.pone.0071717.
  74. Regulation of neutrophilic inflammation in lung injury induced by community-acquired pneumonia / R. Jose, A. Williams, M. Sulikowski [et al.] // *Lancet.* — 2015. — Feb. 26. — Vol. 385, Suppl. 1. — P. 52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60367-1.
  75. Regulation of tissue infiltration by neutrophils: role of integrin  $\alpha 3 \beta 1$  and other factors / P. Subramanian, I. Mitroulis, G. Hajshengallis, T. Chavakis // *Curr Opin Hematol.* — 2016. — Vol. 23 (1). — P. 36–43. doi: 10.1097/MOH.0000000000000198.
  76. Reighard K. P. Antibacterial Action of Nitric Oxide-Releasing Chitosan Oligosaccharides against *Pseudomonas aeruginosa* under Aerobic and Anaerobic Conditions / K. P. Reighard, M. H. Schoenfisch // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2015. — Vol. 59 (10). — P. 6506–13. doi: 10.1128/AAC.01208-15.
  77. Role of Myeloperoxidase in Patients with Chronic Kidney Disease / B. Kisic, D. Miric, I. Dragojevic [et al.] // *Oxid Med. Cell Longev.* — 2016. — Vol. 2016:1069743. doi: 10.1155/2016/1069743.
  78. Schoeniger A. LPS- or *Pseudomonas aeruginosa*-mediated activation of the macrophage TLR4 signaling cascade depends on membrane lipid composition / A. Schoeniger, H. Fuhrmann, J. Schumann // *Peer J.* — 2016. — Feb. 4. — Vol. 4. — P. 1663. doi: 10.7717/peerj.1663.
  79. Seillet C. Development, Homeostasis, and Heterogeneity of NK Cells and ILC1 / C. Seillet, G. Belz, N. D. Huntington // *Curr Top Microbiol Immunol.* — 2016. — Vol. 395. — P. 37–61. doi: 10.1007/82\_2015\_474.
  80. Serine protease inhibitor 6-deficient mice have increased neutrophil immunity to *Pseudomonas aeruginosa* / M. Zhang, N. Liu, S. M. Park [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Oct. 1. — Vol. 179 (7). — P. 4390–6. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4390.
  81. Substance P regulates natural killer cell interferon-gamma production and resistance to *Pseudomonas aeruginosa* infection / S. Lighvani, X. Huang, P. P. Trivedi [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 35 (5). — P. 1567–75. doi: 10.1002/eji.200425902.
  82. The heterogeneity of lung macrophages in the susceptibility to disease / L. Morales-Nebreda, A. V. Misharin, H. Perlman, G. R. Budinger // *Eur. Respir. Rev.* — 2015. — Vol. 24 (137). — P. 505–9. doi: 10.1183/16000617.0031-2015.
  83. The role of CD1d-restricted NKT cells in the clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung is dependent on the host genetic background / P. Benoit, V. Y. Sigounas, J. L. Thompson [et al.] // *Infect. Immun.* — 2015. — Vol. 83 (6). — P. 2557–65. doi: 10.1128/IAI.00015-15.
  84. The Src-Family Kinases Hck and Fgr Regulate Early Lipopolysaccharide-Induced Myeloid Cell Recruitment into the Lung and Their Ability To Secrete Chemokines / P. Mazzi, E. Cavegion, J. A. Lapinet-Vera [et al.] // *J. Immunol.* — 2015. — Sep. 1. — Vol. 195 (5). — P. 2383–95. doi: 10.4049/jimmunol.1402011.
  85. Wood S. *Pseudomonas aeruginosa* ExoT Induces Atypical Anoikis Apoptosis in Target Host Cells by Transforming Crk Adaptor Protein into a Cytotoxin / S. Wood, J. Goldufsky, S. H. Shafikhani // *PLoS Pathog.* — 2015. — May 28. — Vol. 11 (5):e1004934. doi: 10.1371/journal.ppat.1004934.
  86. Yehia H. M. Studies on molecular characterizations of the outer membrane proteins, lipids profile, and exopolysaccharides of antibiotic resistant strain *Pseudomonas aeruginosa* / H. M. Yehia, W. A. Hassanein, S. M. Ibraheem // *Biomed Res Int.* — 2015. — Vol. 2015:651464. doi: 10.1155/2015/651464.

**Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Pseudomonas aeruginosa* (частина 3)****О.Є. Абатуров, А.О. Нікуліна**

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

У статті, ґрунтуючись на даних літератури, продемонстрована роль клітинних реакцій у розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Pseudomonas aeruginosa*. Описано механізми рекрутування та активації прозапальних імуніцитів, процеси бактеріального кілінгу, які забезпечують ефективний саногенез синьогнійної інфекції та запобігають формуванню хронічного запального процесу.

**Ключові слова:** пневмонія, *Pseudomonas aeruginosa*, бактеріальний кілінг, імуніцити.**Development of the immune response pneumonia due to *pseudomonas aeruginosa* (part 3)****A.E. Abatur, A.A. Nikulina**

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

The article based on the literature demonstrated a role in the development of cellular immune reactions in response pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. The mechanisms described of recruitment and activation of pro-inflammatory immune cells, killing the bacterial processes that ensure effective sanogenesis infection by *Pseudomonas aeruginosa* and prevent the formation of a chronic inflammatory process.

**Key words:** pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, bacterial killing, immune cells**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.**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 7.11.2016 г.

**НОВОСТИ****Неправильный рацион девочек-подростков усиливает риск рака груди**

Употребление подростками продуктов, составляющих основу «воспалительной диеты», увеличивает вероятность рака молочной железы, сообщили исследователи Школы общественного здравоохранения (Лос-Анджелес, Калифорния).

Ученые проанализировали рацион девочек-подростков, и оказалось, что определенные продукты, потребляемые школьниками, повышали количество и частоту воспалительных процессов в организме. Воспалительная диета — это рацион, содержащий максимальное количество сладких напитков, простых углеводов, красного

мяса, рафинированного сахара и маргарина в сочетании с минимальным количеством овощей и фруктов.

Автор исследования Карин Михельс заявила, что привычный рацион современных подростков способствует развитию хронических воспалительных процессов, а также увеличивает риск развития рака молочной железы у молодых женщин. Ранее учеными было установлено, что риск рака груди увеличивается пропорционально генетическим и демографическим факторам, теперь же ученые уверены — воспалительная диета играет далеко не последнюю роль в склонности организма к раку.

**Источник: med-expert.com.ua**