

УДК 616.24-002:612.017-036:579.842.1/2

**А.Е. Абатуров, А.А. Никулина**

## Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Часть 1

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.5(85):94-109; doi 10.15574/SP.2017.85.94

В статье показана роль *Klebsiella pneumoniae* в структуре нозокомиальных пневмоний и механизмы формирования иммунного ответа, направленные на эрадикацию внеклеточного возбудителя. На основании анализа литературных источников дано современное представление о функционировании молекулярных механизмов рекогниции клебсиеллезных патоген-ассоциированных молекулярных структур и индукции внутриклеточных сигнальных путей возбуждения эффекторных клеток респираторного тракта.

**Ключевые слова:** пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, дети, иммунный ответ, PRR.

### Development of the immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. Part 1

**A.E. Abatur, A.A. Nikulina**

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

The article shows the role of *Klebsiella pneumoniae* in the structure of nosocomial pneumonia and the immune response mechanisms aimed at eradication of the extracellular pathogen. Based on the analysis of literature sources, the current understanding of the molecular mechanisms of recognition of the *Klebsiella pneumoniae* pathogen-associated molecular patterns and the induction of intracellular signaling pathways of effector cells of the respiratory tract is presented.

**Key words:** pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, children, immune response, PRR.

### Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Klebsiella pneumoniae*. Частина 1

**О.Е. Абатуров, А.О. Никулина**

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

У статті висвітлено роль *Klebsiella pneumoniae* у структурі нозокоміальних пневмоній і механізми формування імунної відповіді, спрямовані на ерадикацію позаклітинного збудника. На підставі аналізу літературних джерел показано сучасне уявлення про функціонування молекулярних механізмів рекогниції клебсієльозних патоген-асоційованих молекулярних структур та індукції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів збудження ефекторних клітин респираторного тракту.

**Ключові слова:** пневмонія, *Klebsiella pneumoniae*, діти, імунна відповідь, PRR.

### Введение

Бактерии *Klebsiella pneumoniae* впервые были выделены Carl Friedlander в конце 19-го века [39] и получили название в честь автора — бактерии Фридендера. Бактерии *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие карбапенемазы, входят в группу ESKAPE-патогенов, обладающих множественной лекарственной резистентностью (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*) [87]. Палочка *Klebsiella pneumoniae* представляет собой грамотрицательную, неподвижную, как правило, инкапсулированную палочковидную бактерию семейства *Enterobacteriaceae*, положительную в тесте Фогеса-Проскауэра. В настоящее время идентифицировано 13 подтипов бактерий *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы. Все штаммы бактерий *Klebsiella pneumoniae*, экспрессирующие карбапенемазы, ассоциированы с единым комплексом клона С11. Основным патогенным клоном *Klebsiella pneumoniae* является клон ST258, который, воз-

можно, ассоциирован со всеми эндемическими вспышками клебсиеллезной инфекции [7,43,74].

В настоящее время уделяют особое внимание новым гипервирулентным штаммам *Klebsiella pneumoniae* (*hypertumescens*-гипер), вызывающим пневмонии с высоким риском летального исхода среди молодых здоровых лиц без предшествующей компрометации иммунной системы. Эти гипервирулентные штаммы имеют гиперслизистый фенотип, обусловленный мутацией *trpA*, которая приводит к увеличению экспрессии капсульного полисахарида [89].

Бактерии *Klebsiella pneumoniae* колонизируют поверхности слизистой оболочки человека, в том числе пищеварительного тракта и ротоглотки, где их колонизация протекает доброкачественно для макроорганизма [22]. Так, в организме здорового человека *Klebsiella pneumoniae* присутствует в качестве сапрофита в носоглотке в диапазоне от 1% до 6% по данным назограмм, в пищеварительном тракте от 5% до 38% случаев. Различные исследования показали, что от 5% до 38% лиц от общей популяции, с наибольшей частотой выявляемости среди

персонала больниц, являются бессимптомными носителями *Klebsiella pneumoniae* и могут выступать в качестве инфекционных резервуаров. Установлено, что темпы увеличения колонизации *Klebsiella pneumoniae* существенно выше в условиях стационара, учреждений длительного ухода и находятся в прямой зависимости от продолжительности госпитализации, а также предшествующей антибактериальной терапии. Носительство *Klebsiella pneumoniae* у госпитализированных пациентов выявляется в 77% случаев при бактериологическом исследовании кала, в 19% — по результатам исследований смывов из носоглотки и в 42% случаев — с кожи рук пациентов. Согласно статистическим данным центров по контролю и профилактике заболеваний, *Klebsiella pneumoniae* вызывает 8% эндемических внутрибольничных инфекций и 3% эпидемических вспышек [21,44].

Однако транслокация *Klebsiella pneumoniae* в другие ткани приводит к развитию серьезного инфекционного процесса. Бактерии *Klebsiella pneumoniae* могут вызывать тяжелую нозокомиальную пневмонию (J15.0 по МКБ-10). Вместе с тем есть сообщения о внебольничных пневмониях, ассоциированных с этим патогеном. Пневмонии, вызванные *Klebsiella pneumoniae*, занимают первое место среди фатальных пневмоний (в 35,7% случаев по данным аутопсий) и наиболее часто встречаются у недоношенных новорожденных и у иммунокомпрометированных пациентов. Клебсиеллезная пневмония в 3–5% случаев сопровождается развитием сепсиса [3,4]. Согласно европейским статистическим отчетам, показатели летальности при клебсиеллезной бактериемии варьируют от 20% до 50% и превышают 50% при клебсиеллезной пневмонии [17].

Для колонизации респираторного тракта бактериям *Klebsiella pneumoniae* необходимо преодолеть физический и слизистый барьеры защиты. Гуморальные средства защиты представляют собой антимикробные факторы (дефензины, трансферрин, протеины сурфактанта, система комплемента и др.), обладающие опсонизирующим, бактерицидным и бактериостатическим действием. Дефензины разрушают бактериальную стенку, вызывая гибель бактерий, трансферрин секвестрирует железо, которое является необходимым фактором для роста бактерий. Протеины сурфактанта SP-A и SP-B способствуют гибели бактерий *Klebsiella pneumoniae* и рекрутируют нейтрофилы. Актив-

ная каскада системы комплемента сопровождается опсонизированием бактерий, образованием ударных молекулярных комплексов, которые вызывают порообразование в бактериальной стенке, индуцируя лизис бактерии, индуцирует высвобождение провоспалительных медиаторов, в том числе и хемоаттрактантов, рекрутирующих эффекторные иммунные клетки в очаг поражения [76]. Развитие манифестных, в том числе тяжелых, форм клебсиеллезной инфекции определяется наличием ряда факторов патогенности возбудителя, к числу которых относят: капсульный полисахарид (К-антиген), липополисахарид (О-антиген), фимбрии 1 и 3 типа, внешние мембранные белки OmpA и OmpK36, обеспечивающие адгезию, а также сидерофоры и токсины систем секреции II и VI типа (T2SS, T6SS) (рис. 1) [14,23].

Например, О-полисахарид LPS (lipopolysaccharide) и пуллулаза (PulA) секреторной системы T2SS обеспечивает уклонение бактерии *Klebsiella pneumoniae* от иммунного надзора макроорганизма [106]. Сидерофорная система бактерий связывает ионы  $Fe^{2+}$  и снижает их содержание в тканях, благодаря наличию хелаторов железа: энтеробактина (энтерохелина), аэробактина, иерсиниобактина. При клебсиеллезной пневмонии у мышей секреторируемые сидерофоры бактерий *Klebsiella pneumoniae* индуцируют секрецию IL-6, CXCL1 и CXCL2, а также распространение бактерий в селезенку. Кроме того, было определено, что сидерофор-секретирующие штаммы *Klebsiella pneumoniae* связываются с фактором  $1\alpha$ , индуцируемым гипоксией (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  — HIF-1 $\alpha$ ), который контролирует проницаемость сосудов, экспрессию *in vivo* провоспалительных генов и является фактором, способствующим инвазии [59].

Отсутствие сидерофора энтеробактина у мутантных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

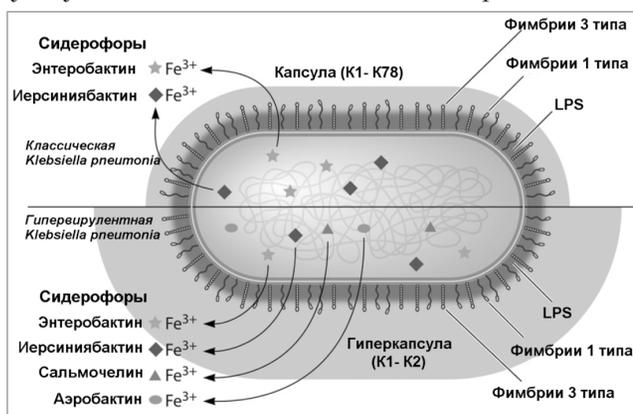


Рис. 1. Факторы вирулентности классических и гипервирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* [76]

сопровождается снижением образования капсульного полисахарида и блокированием возбуждения канонического пути NF-κB, что приводит к слабовыраженному воспалительному ответу в ранний период инфекционного процесса при клебсиеллезной пневмонии. Изогенные мутантные штаммы *Klebsiella pneumoniae*, лишенные капсульного полисахарида, авирулентны [84].

В настоящее время идентифицированы новые гены, контролирующие синтез факторов патогенности *Klebsiella pneumoniae*. Так, установлено, что гены *papC*, *papH*, *sfaG*, *sfaA*, *eaеA*, *fimA* отвечают за адгезию возбудителя, *irp2* — за тканевую инвазию, а *cnf1*, *ehx*, *hly*, *stx2* — за токсинообразование [82].

### Рекогниция патоген-ассоциированных молекулярных структур *Klebsiella pneumoniae*

РАМР (патоген-ассоциированные молекулярные структуры) бактерии *Klebsiella pneumoniae* являются липополисахаридами (LPS), пептидогликанами, липопротеинами, включая внешний мембранный протеин А, и представляют собой структурные компоненты внешней мембраны и фрагменты бактериальной ДНК. Краткая характеристика РАМР *Klebsiella pneumoniae* представлена в табл. 1 [1,2,91].

В распознавании РАМР *Klebsiella pneumoniae* принимают участие: секретлируемые PRR, которые функционируют как опсонины; мембранные PRR, экспрессируемые на поверхности мембран фагоцитирующих клеток и инициирующие фагоцитоз; сигнальные трансмем-

бранные Toll-подобные рецепторы. К секретлируемым PRR относятся sCD14 (MY-4 антиген), LPB (LPS-связывающий протеин) и MBL (маннозо-связывающий лектин). Протеин sCD14 продуцируется нейтрофилами, макрофагами, моноцитами, паренхиматозными клетками печени и, связываясь с LPS и пептидогликанами *Klebsiella pneumoniae*, транспортирует их к сигнальным рецепторам макрофагов и нейтрофилов. Острофазовый индуцибельный белок LPB продуцируется альвеолоцитами II порядка, гепатоцитами, клетками тканей почек и сердца и обладает высоким аффинитетом к липиду IVA LPS *Klebsiella pneumoniae*. Протеин LPB N-терминальным доменом взаимодействует с LPS и транспортирует LPS к CD14, индуцируя возбуждение макрофагов, моноцитов и нейтрофилов [8].

Представитель семейства коллектинов MBL синтезируется преимущественно в клетках печени и распознает маннозу, N-ацетилглюкозамин, фруктозу молекулярных структур поверхности мембраны *Klebsiella pneumoniae* и, фиксируясь с РАМР, индуцирует сериновые протеазы, которые возбуждают лектиновый путь активации комплемента [93].

К мембранным рецепторам РАМР фагоцитирующих клеток относят макрофагальный скавенджер-рецептор (SR-A), макрофагальный рецептор маннозы и β<sub>2</sub>-интегрины. SR-A представляет собой трансмембранный гликопротеин, экспрессируемый макрофагами, эндотелиоцитами аорты и сосудов печени. Взаимодействие триммера SR-A с липидом IV<sub>A</sub> *Klebsiella pneumoniae* предотвращает его связывание с sCD14, снижает уровень токсичности липида IVA и активирует процесс опсонин-независимого фагоцитоза [102].

Представитель семейства лектинов — макрофагальный рецептор маннозы, взаимодействует с маннозосодержащими молекулами на поверхности мембраны *Klebsiella pneumoniae* и фиксирует макрофагальный контакт, индуцируя синтез IL-1β, IL-6, GM-CSF макрофагами.

β<sub>2</sub>-интегрины (CD11/CD18) участвуют в процессах возбуждения провоспалительных клеток, активируют TLR4, имитируя действие CD14. Протеин CD18, представляющий β-цепь β<sub>2</sub>-интегринов, способен самостоятельно взаимодействовать с липидом IV<sub>A</sub> *Klebsiella pneumoniae*, привлекая нейтрофилы из кровеносного русла в очаг поражения респираторного тракта [112].

Таблица 1

Краткая характеристика РАМР бактерий *Klebsiella pneumoniae*

Молекулы <i>Klebsiella pneumoniae</i>	РАМР	PRR	Ассоциированные молекулы и ко-рецепторы
Липополисахарид (LPS)	Липид А	TLR4	MD-2,LPB, sCD14
	О-полисахарид	TLR2/TLR4	MyD88
Липополисахарид (LPS) атипичный	Липид IV <sub>A</sub>	SR-A	sCD14
	Олигоманнозиды	LFA-1 TLR4	CD11/CD18 MBL
	LPS O <sub>3</sub>	CRL (DS-SIGN)	CD209
Липопротеины	Триацильные липопептиды (Pam3CSK4)	TLR1, TLR2	sCD14, MBL
Внешний мембранный протеин А	KpOmpA	TLR2	CD56
Бактериальная ДНК	CpG ДНК	TLR9 ДНК-сенсоры	RIP1 STING

Таблица 2

Значение фенотипов *Klebsiella pneumoniae* в развитии острого инфекционного процесса [100]

Факторы вирулентности <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Адгезия/ интернализация	Активация NF-κB	Активация MAPK			TLR4-TLR2-MyD88 сигнальный путь
			p38	p44/42	JNK	
<b>Сидерофоры</b>						
<i>entF</i>	↑	↑↑		Не известно		Не известно
<i>cps-entF</i>	Не известно	↑↑		Не известно		Не известно
<i>iutA</i>	Не известно	~		Не известно		Не известно
<i>Irp1</i>	Не известно	~		Не известно		Не известно
<b>LPS</b>						
<i>waaL</i>	~	↑	↑	↑	~	+
<i>glf</i>	~	↑	↑	↑	~	Не известно
<i>wabM</i>	~	↑↑		Не известно		Не известно
<i>cps-waaL</i>	~	↑↑		Не известно		Не известно
<i>cps-wabM</i>	↑	↑↑↑↑		Не известно		Не известно
<b>T2SS</b>						
<i>pulA</i>	~	↑	↑	↑	~	+
<i>cps-pulA</i>	Не известно	↑↑		Не известно		Не известно
<i>cps-waaL-pulA</i>	Не известно	↑↑↑↑		Не известно		Не известно

Факторы вирулентности *Klebsiella pneumoniae* участвуют в развитии провоспалительного ответа (табл. 2).

Однако центральными структурными элементами рекогниции, организующими провоспалительный ответ, являются образ-распознающие рецепторы.

### Toll-подобные рецепторы

Среди образ-распознающих рецепторов в распознавании PAMP *Klebsiella pneumoniae* особую роль играют сигнальные трансмембранные TLR-рецепторы.

### TLR2

Уровень экспрессии TLR2 в эпителиальных клетках дыхательных путей, в отличие от уровня экспрессии в лимфоидных клетках, низкий в физиологических условиях и значительно увеличивается под влиянием PAMP *Klebsiella pneumoniae*. Экспрессия мРНК TLR2 при инфицировании *Klebsiella pneumoniae* зависит от индуцирующего влияния ядерного фактора κ-цепи В-лимфоцитов (NF-κB) — ассоциированного сигнального пути и p38 и p44/42 митоген-активированных протеинкиназных путей (MAPK). Показано, что *Klebsiella pneumoniae*-ассоциированная экспрессия TLR2 в респираторном тракте достигает максимума своей активности через два часа после инфицирования [58].

Рецепторы TLR2 не вступают в непосредственные взаимоотношения с PAMP, являясь молекулярными структурами, которые транс-

дуцируют сигнал возбуждения компонентам внутриклеточных сигнальных путей. Механизм трансдукции сигнала возбуждения начинается с TIR-TIR взаимодействия TIR региона цитозольного домена TLR2 с TIR адаптерными молекулами: протеином 88 первичного ответа миелоидной дифференциации (myeloid differentiation primary response gene 88 — MyD88); TIR домен-содержащим адаптерным протеином (Toll/IL-1R domain-containing adaptor protein — TIRAP) [99]. Рецепторы TLR2 участвуют в рекогниции липопротеинов [47], белка А наружной мембраны (outer membrane protein A — OmpA) [24], капсульных полисахаридов *Klebsiella pneumoniae* [83]. Считается, что капсульные полисахариды *Klebsiella pneumoniae* способны подавлять активность неспецифических механизмов защиты, в связи с чем клебсиеллезная инфекция характеризуется отсутствием раннего воспалительного ответа.

Представитель класса высококонсервативных протеинов семейства *Enterobacteriaceae* белок А наружной мембраны OmpA *Klebsiella pneumoniae* через возбуждение TLR2 и последующую активацию фактора транскрипции и NF-κB и MAPK p38 и p44/42 индуцирует секрецию медиаторов воспаления, особенно IL-8 [64]. При контакте OmpA *Klebsiella pneumoniae* с человеческими незрелыми дендритными клетками и макрофагами последние приобретают способность экспрессировать рецептор CCR7 и быстро реагировать на действие хемокина CCL21. Одновременно с экспрессией рецептора CCR7 у данных кле-

ток происходит ингибирование экспрессии CCR1 и CCR5 и усиление продукции хемокинов CXCL8, CCL2, CCL3 и CCL5. Подкожное введение OmpA *Klebsiella pneumoniae* экспериментальным животным вызывает в месте инъекции воспалительную реакцию, которая сопровождается выраженной инфильтрацией дендритными клетками и макрофагами [75]. Белок OmpA *Klebsiella pneumoniae* также связывается со скавенджерными рецепторами LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1) и SREC-I (scavenger receptor expressed by endothelial cell-I). Активация рецептора LOX-1 способствует продукции длинного пентраксина РТХ3 — солютабного образ-распознающего рецептора, участвующего в защите от различных патогенов. Пентраксин РТХ3, в свою очередь, связывает OmpA, усиливая его рекогницию клеточными рецепторами. OmpA-ассоциированное воспаление в естественных условиях не развивается у нокаутных мышей *Tlr2*<sup>-/-</sup>, и уровень активности воспалительного процесса значительно снижен у нокаутных мышей *Pmx3*<sup>-/-</sup> [24].

Catharin W. Wieland и соавт. [46] продемонстрировали, что TLR2 играет значимую роль в поздних стадиях процесса саногенеза пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Интересно отметить, что роль TLR2 изменяется в течение инфекции. В начальной стадии инфекционного процесса у мышей с нокаутным геном *Tlr2* наблюдается задержка высвобождения ИЛ-1β и рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения. Однако данные изменения практически не влияют на уровень бактериальной колонизации. В то же время дефицит TLR2 в поздней стадии инфекционного процесса существенно влияет на активность антибактериальной защиты. Авторами установлено, что, по сравнению с мышами дикого типа, у мышей TLR2 КО наблюдается более высокий уровень как КОЕ бактерий *Klebsiella pneumoniae* в легких через 48 часов (но не в первые 24 часа) после заражения, так и летальности.

#### TLR4

Установлено, что для реализации эффективной элиминации *Klebsiella pneumoniae* необходимо участие TLR4 [19]. При рекогниции TLR4 LPS *Klebsiella pneumoniae* первоначально LPS взаимодействует с острофазовым белком LBP, который транспортирует его к мембрано-связанному mCD14 (GPI-связанному рецептору). В дальнейшем комплекс LPS/mCD14 взаимо-

действует со вторичным мессенджером MD-2, который одновременно связывается с эктодоменом TLR4, что приводит к конформационным изменениям структуры эктодомена и запуску сигнального каскада возбуждения. В настоящее время выделено девять O-антигенов группы (O1, O2, O2ac, O3, O4, O5, O7, O8 и O12) *Klebsiella pneumoniae*. Наиболее распространенным серотипом среди клинически значимых штаммов *Klebsiella pneumoniae* является O1. O-антиген *Klebsiella pneumoniae* предотвращает доступ компонентов комплемента, способствуя бактериальной устойчивости к комплемент-опосредованному лизису. O-антиген способствует развитию бактериемии и летальному исходу клебсиеллезной инфекции. У бактерий *Klebsiella pneumoniae* различают два типа (тип 1 и тип 2) ядерного LPS, которые структурно отличаются друг от друга компонентами, замещающими GlcN во внешнем ядре проксимального дисахарида GlcN-(1,4)-GalA: первый тип характеризуется наличием в положении O-6 остатка Kdo или остатка α-Нер(1-4)-α-Kdo(2), второй тип — наличием в положении O-4 дисахарида β-Glcp(1-6)-α-Glcp(1). Липид А *Klebsiella pneumoniae* способствует резистентности бактерий к действию антибактериальных пептидов. Различные типы LPS характеризуются разным противовоспалительным потенциалом [50,67].

Максимальная экспрессия TLR4 в респираторном тракте наблюдается через четыре часа после инфицирования *Klebsiella pneumoniae* [58]. Повышение уровня представительства TLR4 на дендритных клетках и эпителиоцитах респираторного тракта при клебсиеллезной пневмонии может индуцировать мощный иммунный ответ [86]. Возбуждение TLR4 LPS приводит к взаимодействию TIR региона эндодомена TLR4 с TIR доменом адаптерных молекул: MyD88, TIRAP/Mal, TRIF. TLR4 использует как MyD88-зависимый, так и MyD88-независимый пути передачи сигнала. Связывание MyD88 с TLR4 происходит при помощи дополнительного адаптера TIRAP, а связывание TLR4 с TRIF происходит при помощи дополнительной адаптерной молекулы TRAM. В трансдукции сигнала, ассоциированного с адаптерным комплексом TRIF/TICAM-1, принимает участие TANK-связанная киназа 1 (TBK1), мишенью для которой являются факторы транскрипции IRF, в частности IRF3, IRF7, и классический путь активации ядерного фактора NF-κB [2].

Ассоциация с молекулярным адаптером TRAM приводит к быстрой активации фактора

транскрипции IRF3, что связано с увеличением продукции IFN- $\beta$  и отсроченной индукцией NF- $\kappa$ B.

Капсульный липополисахарид (КПС) *Klebsiella pneumoniae*, активируя TLR4, индуцирует секрецию фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и IL-6 макрофагами. Дезацетилирование пируватинирования и О-ацетилирования КПС предупреждает продукцию данных цитокинов. Продукция TNF- $\alpha$  и IL-6 КПС-стимулированными макрофагами при клебсиеллезной инфекции преимущественно обусловлена активацией TLR4/ПКБ- $\beta$ /NF- $\kappa$ B, TLR4/PI3-киназа/AKT/NF- $\kappa$ B и TLR4/MAPK сигнальных путей [94]. Вирулентность *Klebsiella pneumoniae* ассоциирована с ее способностью ингибировать продукцию TNF- $\alpha$ . Так, КПС-продуцирующие изоляты клона ST17 являются высоковирулентными за счет способности ингибировать продукцию TNF- $\alpha$  и IL-17 [53].

Рецепция TLR в клетках макроорганизма имеет ключевое значение в развитии иммунного ответа, индуцированного бактериями *Klebsiella pneumoniae*. При исследовании относительной роли TLR2 и TLR4 в антиклебсиеллезном ответе доказано, что TLR4 играет более важную роль в первичной антибактериальной защите, чем TLR2, принимая во внимание, что TLR4 активирует антибактериальный ответ после индукции воспаления легких с относительно низкими дозами *Klebsiella pneumoniae*. TLR2 превалирует в более поздней фазе инфицирования и/или при значительной бактериальной инвазии [71]. Также Jill R. Schurr и соавт. [19] продемонстрировали, что у мышей с дефектной передачей TLR4-ассоциированного сигнала в ранний период (через четыре часа) инфицирования *Klebsiella pneumoniae* достоверно снижена активность воспаления, а в более поздние сроки (через 16 часов) активность воспалительного процесса сравнима с реакцией диких мышей.

Нарушение возбуждения TLR4 у Tlr4<sup>lps-D</sup> мышей, инфицированных *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается низкой продукцией хемокинов, привлекающих нейтрофилы, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23 [25].

На мышшиной модели пневмонии было продемонстрировано, что наличие специфического для *Klebsiella pneumoniae* фермента пуллулаказы (PulA) T2SS, который расщепляет гликаны, расположенные на эпителиальной поверхности респираторного тракта, приводит к ограниченной активации сигнального пути TLR4/TLR2/MyD88

при клебсиеллезной инфекции и, таким образом, блокирует активацию NF- $\kappa$ B-ассоциированного сигнального каскада [4].

### TLR6

Трансмембранный TLR6 на 31% гомологичен TLR2. Взаимодействие PAMP (например, MALP-2) с TLR6 приводит к активации идентичных адаптерных молекул, что и при активации TLR2 (MyD88 и TIRAP/Mal). MyD88 обеспечивает трансдукцию сигналов через все TLR, за исключением TLR3 [2]. Haiou Yang и соавт. [105] продемонстрировали, что TLR6 принимает участие в ответе на инфицирование *Klebsiella pneumoniae*. Авторы показали, что полиморфизм V327M гена *TLR6* сопровождается повышением чувствительности к *Klebsiella pneumoniae* и более высоким уровнем экспрессии гена IL-8 в ответ на воздействие самого известного агониста TLR2-TLR6 — Pam2CSK4. Предполагают, что мутация V327M влияет на кооперативные TLR2-TLR6 взаимодействия из-за изменений в электростатическом потенциале и конформации внутри рецепторной области, богатой лейциновыми повторами.

### TLR9

Согласно данным Urvashi Bhan и соавт. [103], рецепторы TLR9 играют важную роль в саногенезе клебсиеллезной пневмонии. Эндосомальные рецепторы TLR9 экспрессируются моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, плазмацитоидными дендритными клетками, базофилами и В-лимфоцитами [53].

Основным лигандом во внутриклеточном компартменте для TLR9 является CpG ДНК *Klebsiella pneumoniae*. В процессе взаимодействия трансдукция сигнала происходит через адаптер MyD88.

Связывание MyD88 с TLR9 приводит к образованию комплекса IRAK4/IRAK1/TRAF6, который в последующем взаимодействует с комплексом TAK1/TAB1/TAB2 с дальнейшим фосфорилированием TAK1 и TAB2, а также индукцией как NF- $\kappa$ B, так и MAPK-ассоциированных сигнальных путей. Трансдукция сигнала возбуждения рецепторов TLR9 предeterminирует активацию факторов транскрипции NF- $\kappa$ B, активирующего протеина 1 (AP-1), IRF, которые транслоцируются в ядро клетки и индуцируют экспрессию генов-мишеней. В результате активации данных каскадов происходит индукция генов хемокинов и их рецеп-

торов, провоспалительных цитокинов IL-12, IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ , которые, воздействуя на клетки аутокринно, вызывают экспрессию дополнительных генов и антимикробных пептидов. Кроме того, AP-1 инициирует транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и регуляцию апоптоза. TLR9-ассоциированный сигнальный путь способствует рекрутингу и матурации дендритных клеток, Т-клеток, НК-клеток и нейтрофилов [11,48,60,68].

У нокаутных мышей *Thr9<sup>-/-</sup>* при экспериментальной пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, наблюдается нарушение бактериального клиренса, снижение уровня рекрутирования дендритных клеток, низкий уровень экспрессии генов цитокинов 1 типа [103]. Urvashi Bhan и соавт. [25] установили, что TLR9, как и TLR4, участвует в индукции синтеза IL-17 и IL-23. Дефект продукции IL-17 у мышей с нокаутными генами *Thr4* и *Thr9*, вероятно, обусловлен уменьшением продукции IL-23 дендритными клетками, учитывая, что IL-23, как известно, является одним из основных паракринных индукторов экспрессии гена IL-17 при бактериальных пневмониях [30,54,65].

Продемонстрировано, что TLR4 и TLR9 обладают синергизмом в процессе саногенеза клебсиеллезной пневмонии. Так, наименьшая активность бактериального клиренса ткани легких во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, наблюдается у мышей с нокаутом двух генов *Thr4lps-d/Thr9<sup>-/-</sup>*. И, если нарушение рекрутирования нейтрофилов и продукции IL-12 в раннюю стадию заболевания (в первые четыре часа после инфицирования) характерно для мышей *Thr4lps-d*, то низкая продукция IL-12 и IFN- $\gamma$  в более поздние сроки (через 24 часа после инфицирования) — для нокаутных мышей *Thr9<sup>-/-</sup>*. Считают, что как TLR4, так и TLR9 способствуют продукции TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-23, а максимальная активность экспрессии IL-17 требует сигнала с обеих этих TLR [25]. Различия в экспрессии цитокинов у мышей с нокаутом различных TLR могут быть объяснены клеточно-специфической экспрессией данных TLR. Так, легочные макрофаги высоко экспрессируют TLR4 и очень низко — TLR9, что может способствовать ранней продукции TNF- $\alpha$  и хемокинов. В то же время дендритные клетки, экспрессирующие TLR9, продуцируют цитокины, стимулирующие продукцию IFN- $\gamma$  НК и Т-клетками [25].

Таким образом, во время клебсиеллезной пневмонии TLR4 и TLR9 обеспечивают активацию макрофагов и экспрессию IL-17 и IL-23 [13].

#### Адаптерные молекулы, ассоциированные с TLR

Молекула MyD88 представляет собой адаптер для всех TLR, а TIRAP является адаптерной молекулой для TLR1, TLR2, TLR4 и TLR6 [33,73]. При инициации MyD88-зависимого пути происходит активация дополнительных факторов: IL-1R-ассоциированных серин/треониновых протеинкиназ (IRAK), ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли фактора 6 (TRAF6), активируемой трансформирующим фактором роста (TGF $\beta$ ) киназы (TAK1), TAK1-связанного протеина 1 (TAB1) и TAB2. В результате TIR-TIR взаимодействия региона цитоплазматического домена и протеинового адаптера MyD88 происходит последовательное фосфорилирование IRAK4 и IRAK1. Индукция IRAK4 приводит к гиперфосфорилированию IRAK1 и активации TRAF6. Конформационные изменения киназно-факторного комплекса IRAK4/IRAK1/TRAF6 вызывают разрыв межмолекулярной связи с TLR2. Вновь отделившийся комплекс IRAK4/IRAK1/TRAF6 взаимодействует с другим предсформированным комплексом TAK1/TAB1/TAB2 с последующим фосфорилированием TAK1 и TAB2, а также индукцией как NF- $\kappa$ B, так и MAPK-ассоциированных сигнальных путей [79].

Адаптерная молекула MyD88, экспрессируемая в гемопоэтических и резидентных клетках лёгочной ткани, участвует в раннем (<6 часов) рекрутировании нейтрофилов во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. У нокаутных мышей *MyD88<sup>-/-</sup>* клебсиеллезная пневмония протекает с высоким уровнем летального исхода [36]. MyD88 инициирует внутриклеточную сигнализацию, рекрутируя IRAK4 с последующей ассоциацией и фосфорилированием IRAK1. В регуляции активности MyD88-ассоциированных сигнальных путей принимает участие негативный регулятор IRAK-M. Протеин IRAK-M экспрессируется исключительно моноцитами, в отличие от других членов семьи IRAK, которые экспрессируются убиквитарно. IRAK-M блокирует образование IRAK1-TRAF6 комплексов и, тем самым, подавляет внутриклеточные реакции, индуцируемые всеми MyD88-зависимыми рецеп-

торами [55]. Соответственно, *IRAKM*-дефицитные (*IRAK-M*<sup>-/-</sup>) макрофаги продуцируют более высокие уровни провоспалительных цитокинов при стимуляции различными патогенами, TLR лигандами или IL-1 $\beta$ . Таким образом, *IRAKM* играет ключевую роль в регуляции TLR и IL-1/IL-18 сигнальных каскадов и администрирует иммунный ответ при бактериальном инфицировании. В частности, усиленная экспрессия *IRAKM* наблюдается при клебсиеллезном сепсисе у иммунокомпрометированных пациентов с развитием толерантности к LPS *Klebsiella pneumoniae*, которая сопровождается низкой потенциальностью иммунных клеток секретировать провоспалительные цитокины после повторной стимуляции. Установлено, что толерантность к LPS, введенным внутривенно, у здоровых людей и у больных с грамотрицательным сепсисом прямо коррелирует с повышенной экспрессией *IRAK-M* в циркулирующем пуле лейкоцитов [45].

Samithamby Jeyaseelan и соавт. [104] продемонстрировали, что нокаутные мыши *Tirap*<sup>-/-</sup> высокочувствительны к инфицированию *Klebsiella pneumoniae*, и клебсиеллезная пневмония

у них сопровождается дефицитом рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения. В то время как при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, адаптерная молекула TIRAP не участвует в антибактериальной защите. Дефицит адаптерной молекулы TIRAP сопровождается низким уровнем продукции IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CXCL2 [35,85].

Также MyD88- и TRIF-зависимая сигнализация вносит дифференцированный вклад в развитие иммунной защиты макроорганизма, который ассоциирован со стадией клебсиеллезной пневмонии. При сравнении уровней индукции раннего врожденного иммунного ответа у *MyD88*- и *Trif*-мутантных штаммов мышей через шесть часов после инфицирования было установлено, что у *MyD88* R<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> мышей отмечалась более высокая бактериальная нагрузка в легочной ткани по сравнению с *MyD88* R<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> мышами (p<0,05), в то время как линии *Trif* R<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> и *Trif* R<sup>-</sup>/H<sup>-</sup> мышей характеризовались незначительной и практически равной бактериальной диссеминацией, наблюдаемой у *Trif* R<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> мышей.

У нокаутных мышей *MyD88* R<sup>-</sup>/H<sup>+</sup> клебсиеллезная пневмония протекала в сопровожде-

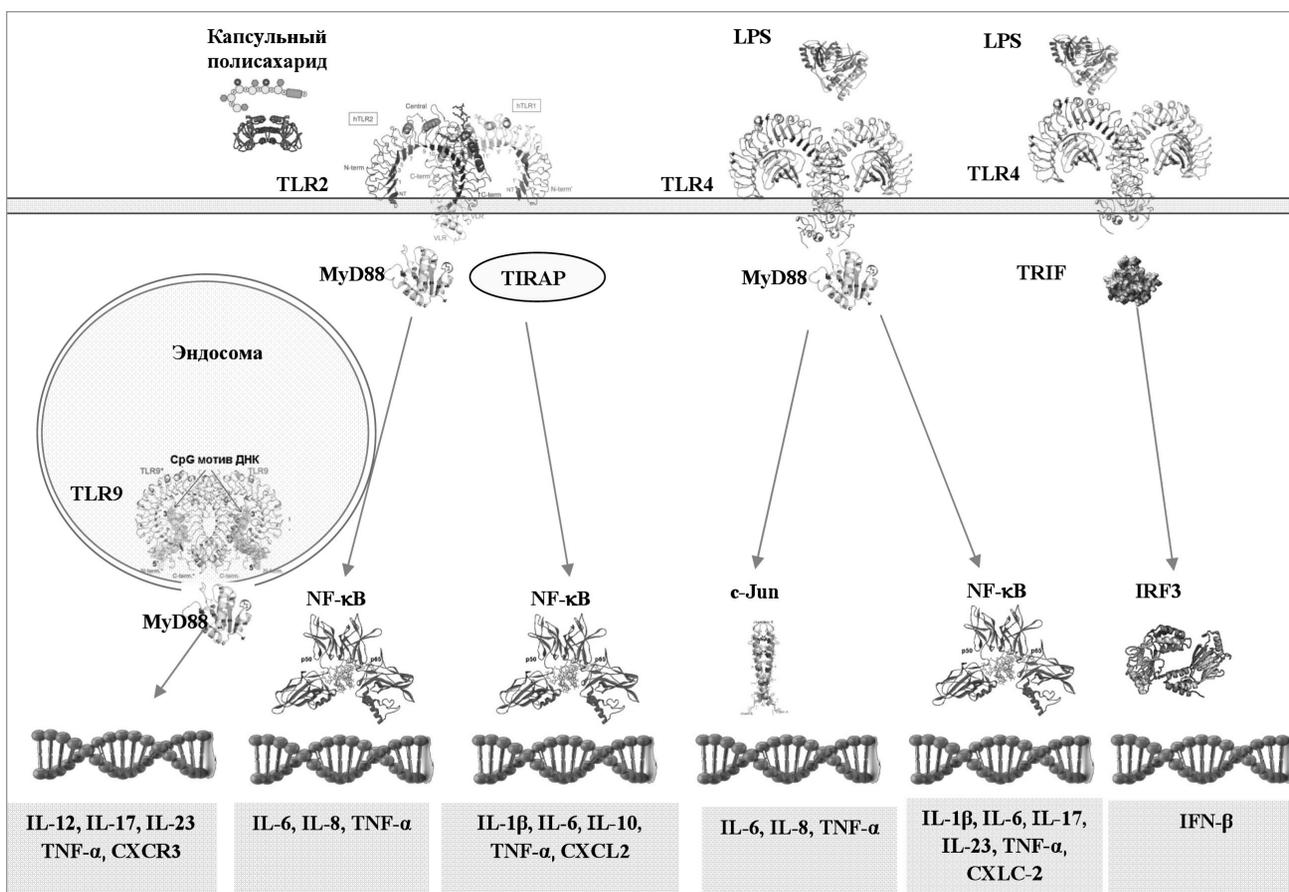


Рис.2. Развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, индуцированной *Klebsiella pneumoniae*

нии резкого дефицита притока нейтрофилов в очаг поражения по сравнению с *MyD88* R<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> мышами. Авторы считают, что адаптерная молекула *MyD88* в резидентных клетках респираторного тракта обеспечивает раннюю миграцию нейтрофилов в альвеолярное пространство во время клебсиеллезной пневмонии [36].

Схематически развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, индуцированной бактериями *Klebsiella pneumoniae*, представлено на рисунке 2.

### Лектин-подобные рецепторы

Специфические гликан-связывающие рецепторы — лектин-подобные рецепторы С-типа (C-type lectin-like receptor — CLR) участвуют в рекогниции сложных олигосахаридов и гликопротеинов. Группа лектинов С-типа является самым разнообразным лектиновым семейством. Семейство многочисленных рецепторов CLR, которое включает в себя коллектины, селектины, фагоцитарные рецепторы и протеогликаны, состоит из 17 групп, молекулы представителей которых отличаются доменной организацией и филогенетическими особенностями [42]. CLR играют важную роль в поддержании гомеостаза, в антимикробной и антифунгальной защите организма [40,78].

Молекулы лектинов С-типа содержат модульный домен распознавания углеводов

(carbohydrate-recognition domain — CRD), который в большинстве случаев связывается с сахарами путем лигирования с использованием ионов Ca<sup>2+</sup>, что придает сахаросвязывающей активности кальций-зависимый характер [110]. Рецепторы CLR представлены солютабными и трансмембранными формами, молекулярная организация последних представлена на рисунке 3.

### Dectin-1

#### Лектин 1 С-типа, ассоциированный с дендритными клетками

Лектин 1 С-типа, ассоциированный с дендритными клетками (dendritic cell-associated C-type lectin 1 — Dectin-1, синоним C-type lectin domain family 7 member A — CLEC7A) был впервые идентифицирован в качестве специфического рецептора дендритных клеток, который связывается с неизвестным лигандом на Т-клетках и вызывает их пролиферацию, как ко-стимулирующая молекула [49]. В последующем было установлено, что Dectin-1 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, эозинофилами, В-клетками, тучными клетками, эпителиоцитами респираторного тракта и является основным рецептором для бета-1,3-глюкана у человека [31,88]. Связывание лиганда с рецептором Dectin-1 индуцирует продукцию цитокинов и хемокинов,

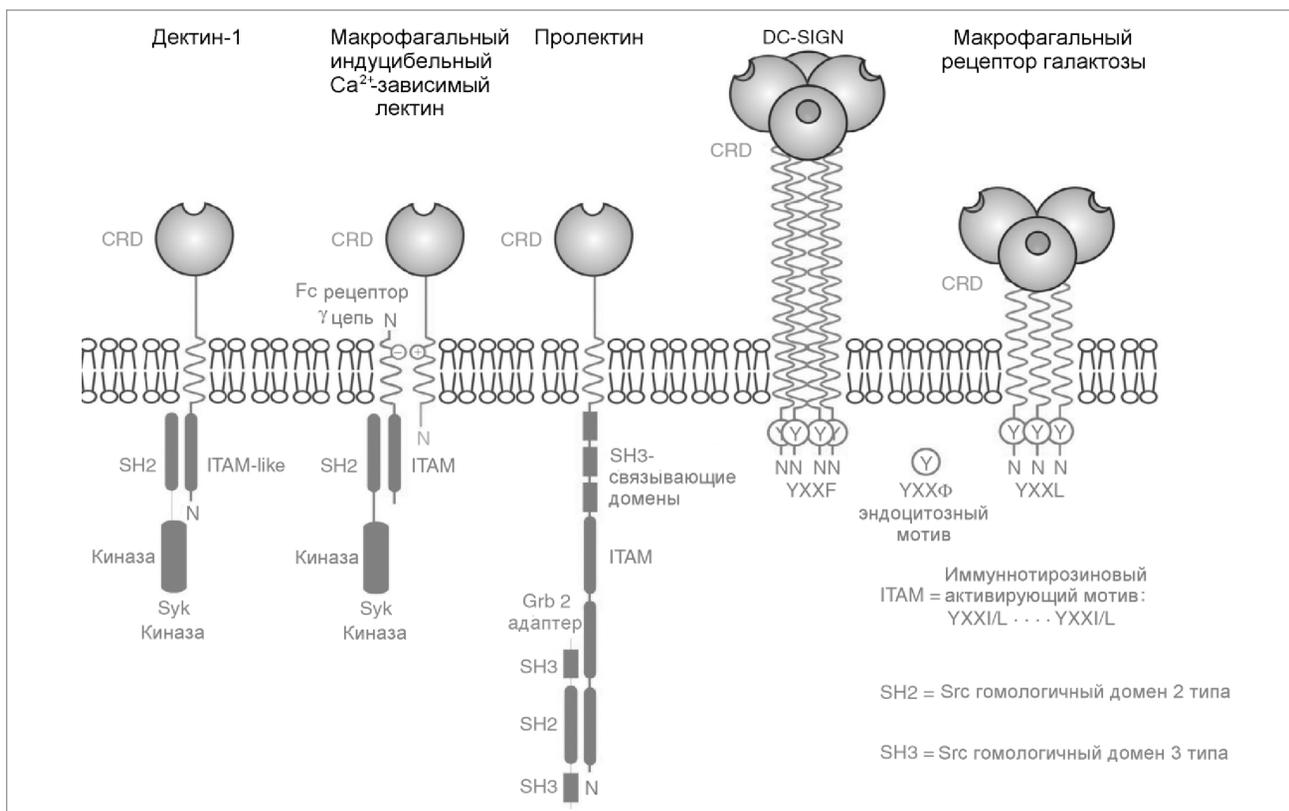


Рис. 3. Молекулярная организация некоторых лектиноподобных рецепторов С-типа [38]

способствует фагоцитарному поглощению лиганда и созреванию дендритных клеток [15]. Возбуждение рецептора Dectin-1 через Syk-зависимые или Syk-независимые сигнальные пути приводит к активации различных факторов транскрипции (NFκB, AP-1, NFAT, IRF1, IRF5) и NLRP3 инфламмосомы и, как следствие, к продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-23, TNF-α, GM-CSF) и хемокинов (CXCL2, CCL3) [31,57,61,77].

Nora Branzk и соавт. [69] установили, что рецептор Dectin-1 является важнейшим регулятором баланса активности фагоцитоза и формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) — НВЛоза. Взаимодействие лиганда с Dectin-1 усиливает активность фагоцитоза и подавляет НВЛоза. А учитывая, что размеры бактерий *Klebsiella pneumoniae* недостаточно велики для индукции механизма НВЛоза, функционирование рецептора Dectin-1 при клебсиеллезной инфекции приобретает особое значение. Значение других потенциальных эффектов, ассоциированных с активацией Dectin-1, в патогенезе клебсиеллезной инфекции остается не изученным.

### **Dectin-2**

#### **Макрофагальный индуцибельный Ca<sup>2+</sup>-зависимый лектин**

Макрофагальный индуцибельный Ca<sup>2+</sup>-зависимый лектин (macrophage-inducible C-type lectin — Mincle, синоним C-type lectin domain family 4 member E — CLEC4E), является представителем рецепторного кластера Dectin-2, в который также входят: антиген 2 кровяных дендритных клеток (blood dendritic cell antigen 2 — BDCA-2), иммуноактивирующий рецептор дендритных клеток (dendritic cell immunostimulating receptor — DCAR), иммунорецептор дендритных клеток (dendritic cell immunoreceptor — DCIR) и Dectin-2, лектинового C-типа субсемейства 8 (Dectin-2, C-type lectin superfamily 8 — CLECSF8) [56,83]. Впервые Mincle был идентифицирован как ассоциированный рецептор фактора транскрипции NF-IL-6 в мышечных макрофагах, активность которого индуцировалась провоспалительными стимулами LPS, IFN, IL-6 и TNF-α [5]. Рецептор Mincle экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, миелоидными дендритными клетками и некоторыми типами В-лимфоцитов [56]. Рецептор Mincle, главным образом, связывается с маннозой и фукозой, и также аффинен к глюкозе,

галактозе, GlcNAc и GalNAc [95]. Возбуждение рецептора Mincle активирует Syk-CARD9 сигнальный путь, индуцируя Th<sub>1</sub>, Th<sub>17</sub>-ответ иммунной системы и продукцию хемокинов, необходимых для рекрутинга воспалительных типов клеток [26,92,96,101].

Установлено, что клебсиеллезная пневмония у нокаутных мышей *Mincle*<sup>-/-</sup> сопровождается высокой активностью воспалительного процесса с выраженной инфильтрацией нейтрофилами и высоким риском летального исхода [80].

Atul Sharma и соавт. [80] считают, что сниженная выживаемость нокаутных мышей *Mincle*<sup>-/-</sup> с клебсиеллезной пневмонией обусловлена нарушением фагоцитоза бактерий, так как рецептор Mincle функционирует в качестве фагоцитарного рецептора, опосредующего поглощение неопсонированных *Klebsiella pneumoniae* нейтрофилами, и нарушением НВЛ. Фагоцитоз Mincle рецепторами неопсонированных бактерий *Klebsiella pneumoniae* может иметь ключевое значение на ранних стадиях инфекционного процесса, до момента продукции опсонов, и у пациентов с нарушением функционирования системы комплемента. Фагоцитоз неопсонированных бактерий выполняет особую роль в клиренсе ингаляционно проникающих бактериальных агентов, и Mincle-ассоциированное поглощение *Klebsiella pneumoniae* с маннан-обогащенной капсулой фагоцитами в ткани легких, вероятно, является основным механизмом бактериального клиренса в респираторном тракте. Atul Sharma и соавт. [80] полагают, что нарушение функционирования Mincle сопровождается снижением активности фагоцитоза бактерий *Klebsiella pneumoniae* в ранний период инфекционного процесса, что способствует увеличению бактериальной нагрузки и усилению выраженности воспаления через активацию других образ-распознающих рецепторов, таких как TLR.

Таким образом, функционирование рецептора Mincle во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, с одной стороны, способствует бактериальному клиренсу за счет усиления фагоцитоза неопсонированных *Klebsiella pneumoniae* и формирования НВЛ, а с другой — ингибирует чрезмерную активность воспалительного процесса в легочной ткани.

### **Dectin-3**

#### **Макрофагальный лектин C-типа**

Макрофагальный лектин C-типа (macrophage C-type lectin — MCL, синонимы: C-type lec-

tin domain family 4 member D – CLEC4D, Clec4e, Dectin-3). Человеческий MCL является трансмембранным рецептором II типа, который экспрессируется нейтрофилами, CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> моноцитами и некоторыми субтипами дендритных клеток [92]. Особенностью MCL является недостаток консервативного трипептидного мотива у домена CRD, который участвует в рекогниции углеводов, и отсутствие внутриклеточного остатка для сопряжения с адаптерными молекулами. Основными лигандами MCL являются GlcNAc (N-ацетилглюкозамин) и сиалил-Tn. Взаимодействие MCL с лигандом индуцирует активность фагоцитоза, респираторный взрыв и продукцию цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , CXCL2) за счет возбуждения Syk-ассоциированного сигнального пути [10,28,97,98].

Согласно данным Anthony L. Steichen и соавт. [29], активация рецептора CLEC4D ингибирует воспалительный процесс, индуцированный в легочной ткани бактериями *Klebsiella pneumoniae*, так как в условиях отсутствия данного рецептора происходит чрезмерное рекрутирование нейтрофилов, что может привести к деструкции ткани в очаге поражения.

### DS-SIGN

Молекулы специфической межклеточной адгезии дендритных клеток 3 типа – захватывающие неинтегрин (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin – DC-SIGN, синоним CD209L) – представляют собой трансмембранный рецептор II типа, экспрессируемый незрелыми дендритными клетками, макрофагами, моноцитами, активированными В-клетками. У человека идентифицированы два типа DC-SIGN: DC-SIGN – тип, характерный для дендритных клеток; L-SIGN (liver/lymph node-specific ICAM-3 grabbing non-integrin) – тип, характерный для клеток печени и лимфатических узлов. У мышей выделено восемь типов DC-SIGN ортологов R1-8 [41,90,111]. Основными лигандами DC-SIGN являются маннозо- и фукозилированные олигосахариды бактериальной капсулы (Lewis<sup>A,B,X,Y</sup>) и GalNAc (N-Acetylgalactosamine) [72,107]. Также DC-SIGN связывается с человеческими эндогенными молекулами межклеточной адгезии (intracellular adhesion molecule – ICAM) и молекулы 1 карциноэмбриональной клеточной адгезии (carcinoembryonic cell adhesion molecule 1 – CEACAM1 [32,52]. DC-SIGN опосредует

поглощение антигена дендритными клетками и может индуцировать развитие специфического иммунного ответа [81].

Эффекты активации DC-SIGN зависят от характера бактериального лиганда. Так, взаимодействие маннозосодержащих лигандов (например, ManLAM микобактерий) с DC-SIGN приводит к активации Raf-1 с последующим фосфорилированием субъединицы p65 фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, которое индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-10, IL-12 и хемокина CXCL8, а взаимодействие фукозилированных антигенов, таких как антигены Льюиса LPS *Helicobacter pylori*, сопровождается ингибированием продукции провоспалительных цитокинов [18].

Установлено, что дендритные клетки с гиперпродукцией DC-SIGN продуцируют относительно меньше IL-12p40 в сочетании с секрецией более высоких уровней IL-10. Трансдукция внутриклеточных сигналов с помощью DC-SIGN рестриктирует Th1-ответ, индуцированный возбуждением TLR и ассоциированный с Raf1-киназой. Взаимодействие лигандов с DC-SIGN сопровождается нарушением баланса Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>, способствуя поляризации Th<sub>2</sub>, что способствует хронизации инфекционного процесса [37].

Связывание DC-SIGN со специфическим лигандом, полициклическим аминотиазолом индуцирует секрецию пентраксина SAP (специфического амилоидного протеина), препятствует рекрутированию нейтрофилов в очаг поражения в условиях воспаления легких и снижает фиброзирование за счет увеличения продукции IL-10 [27]. Увеличение секреции IL-10, скорее всего, противодействует СРБ-индуцированной продукции TNF- $\alpha$  и IL-12, препятствуя развитию воспалительной реакции [34].

Согласно результатам исследования реакции незрелых человеческих моноцитарных дендритных клеток на воздействие бактерий штамма *Klebsiella pneumoniae* дикого типа и их изогенных мутантных форм с дефицитом продукции капсульного полисахарида или O-антигена LPS [86], бактерии штамма дикого типа *Klebsiella pneumoniae* индуцируют созревание дендритных клеток, которое было сопряжено с повышением экспрессии TLR4 и ко-стимулирующих молекул CD83, CD86, а также со снижением экспрессии CD14 и DC-SIGN. При инфицировании мутантными бактериями *Klebsiella pneumoniae* с дефицитом продукции

капсульного полисахарида отмечается более выраженное снижение экспрессии DC-SIGN, что отражает более активное созревание дендритных клеток, обладающих способностью продуцировать высокие уровни Th<sub>1</sub>-ассоциированных цитокинов. Таким образом, предотвращение ингибирования экспрессии DC-SIGN у дендритных клеток капсульным полисахаридом бактерии *Klebsiella pneumoniae* тормозит созревание дендритных клеток и препятствует продукции Th<sub>1</sub>-ассоциированных цитокинов, что подавляет как активность связывания и интернализации бактерий, так и эффективность бактериального клиренса.

#### **Макрофагальный рецептор галактозы**

Макрофагальный рецептор галактозы или макрофагальный C лектин-1 рецептор галактозы (macrophage galactose-type C lectin-1 – MGL1) представляет собой трансмембранный CLR 2 типа, экспрессируемый макрофагами и незрелыми дендритными клетками [12,108]. Установлено, что MGL1 может связываться с продуктами *Neisseria gonorrhoeae*, *Campylobacter jejuni*, *Bordetella pertussis* и *Klebsiella pneumoniae* [63].

Christopher N. Jondle и соавт. [63] продемонстрировали, что функционирование MGL1 определяет исход клебсиеллезной пневмонии. В частности, показано, что пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, у нокаутных мышей *Mgl1<sup>-/-</sup>* сопровождается гипертрофией легочной ткани с выраженной инфильтрацией нейтрофилами. Авторы считают, что активация рецептора MGL1 выполняет протекторную роль в патогенезе грамотрицательных инфекций, ингибируя рекрутирование нейтрофилов в легочную ткань.

#### **Nod-подобные рецепторы, инфламмосомы NLRP3-инфламмосома**

В настоящее время опубликовано большое количество научных доказательств, свидетельствующих о несомненной роли NLRP3-инфламмосомы (NLR family, pyrin domain containing 3) в процессе саногенеза бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [9,20,43,100]. Основной патофизиологической задачей, которую решает NLRP3-инфламмосома, является контроль над секрецией IL-1 $\beta$ , IL-18 и IL-33 [66,109].

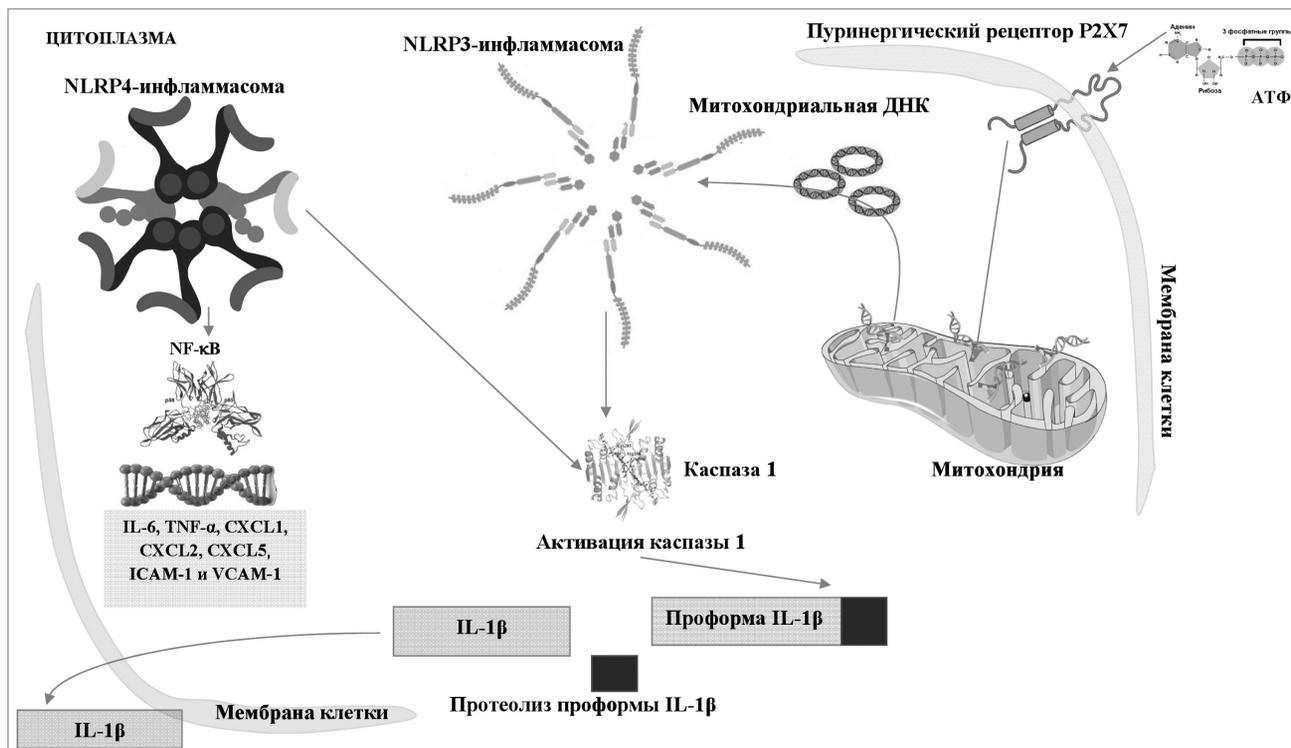
Клебсиеллезная инфекция у мышей, лишенных *Nlrp3*, сопровождается менее выраженной активностью воспаления легких и более высоким риском летального исхода, чем пневмония

у диких мышей [71]. Установлено, что фактор вирулентности – K1 капсульный полисахарид – *Klebsiella pneumoniae* индуцирует секрецию IL-1 человеческими и мышинными макрофагами THP-1 и J774A, соответственно, за счет активации NLRP3-инфламмосомы [16]. Однако данный эффект K1 капсульный полисахарид *Klebsiella pneumoniae* реализует опосредованно – через активацию рецепторов TLR4, которые через ERK1/2-, JNK1/2- и p38-зависимые пути индуцируют синтез протеина NLRP3 [62]. В индукции NLRP3-инфламмосомы при клебсиеллезной инфекции принимают участие активные кислородсодержащие метаболиты (АКМ), генерируемые НАДФ-оксидазой, протеин группы высокой мобильности бокс 1 (high-mobility group box 1 protein – HMGB1), продуцируемый макрофагами, а также АТФ, которая взаимодействует с пуриnergическим рецептором P2X7. Представляет интерес тот факт, что во время клебсиеллезной инфекции АКМ стимулируют экспрессию про-IL-1 $\beta$  и активацию каспазы-1, но не экспрессию NLRP3 [16]. Также P2X7R-ассоциированная генерация АКМ в митохондриях приводит к высвобождению митохондриальной ДНК в цитоплазматическое пространство, где она стимулирует активацию NLRP3-инфламмосомы [6].

Согласно данным Shanshan Cai и соавт. [70], активация NLRP3-инфламмосомы обеспечивает необходимую защиту от высокой дозы бактерий *Klebsiella pneumoniae* ( $7,4 \times 10^4$ /мышь), благодаря индукции пироптоза макрофагов.

#### **NLRC4-инфламмосома**

Внутриклеточными рецепторами рекогниции продуктов *Klebsiella pneumoniae* в цитоплазме клетки макроорганизма являются NLRC4 (NLR family, pyrin domain containing 4). Рецепторы NLRC4 имеют ключевое значение в процессе опосредованного нейтрофилами воспаления легких, обеспечивая флагеллин-независимое образование NLRC4-инфламмосомы. NLRC4 в ответ на провоспалительные стимулы совместно с адаптерным протеином ASC в результате гомотипического CARD-CARD взаимодействия, организуют мультимолекулярные комплексы, получившие название инфламмосомы, которые активируют каспазу-1, расщепляющую неактивные молекулярные формы IL-1 $\beta$ , IL-18. Shanshan Cai и соавт. [70] на основании исследования пневмонического процесса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*



**Рис. 4.** Активация интерлейкинов NLR3 и NLR4-инфламмосомами макрофагов при пневмонии, индуцированной *Klebsiella pneumoniae*

у нокаутных мышей *Nlr4<sup>-/-</sup>*, установили, что активация *Nlr4* в гемопоэтических клетках, но не в резидентных клетках респираторного тракта, способствует ограничению бактериальной колонизации и распространению *Klebsiella pneumoniae* за счет продукции хемоаттрактантов, рекрутирующих нейтрофилы. Авторы впервые показали, что *Klebsiella pneumoniae*-зависимая индукция активности NLR4-инфламмосомы сопровождается продукцией не только IL-1β, но и нейтрофильных хемоаттрактантов: хемокина кератиноцитов Cxcl1 (keratinocyte cell derived chemokines — KC), макрофагального провоспалительного протеина-2 Cxcl2 (macrophage inflammatory protein-2 — MIP-2) и липополисахарид-индуцированного СХС хемокина Cxcl5 (LPS-induced CXC chemokine — LIX), и молекул адгезии Icam-1

и Vcam-1 в ткани пораженного легкого экспериментального животного. Авторы установили, что продукция хемокинов и молекул адгезии ассоциирована с активацией фактора транскрипции NF-В и MAPK-ассоциированных сигнальных путей. Также человеческие макрофаги с нокаутном гена *NLR4*, проведенного при помощи миРНК, не продуцируют IL-18, IL-6 и TNF-α после инфицирования бактериями *Klebsiella pneumoniae*. Необходимо подчеркнуть, что активация NLR4-инфламмосомы бактериями *Klebsiella pneumoniae* не индуцирует пироптоз [70].

Основной механизм действия макрофагальных NLR3- и NLR4-инфламмосом при пневмонии, индуцированной *Klebsiella pneumoniae*, представлен на рис. 4.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А.Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — Киев: Приватна друкарня ФО-ІІ Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
2. Абатуров А.Е. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — Харьков: ООО «С.А.М.», 2011. — 392 с.
3. Исследование микрофлоры и врожденного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей при внутриутробном инфицировании плода и пневмонии новорожденных / О.А. Свитич, С.М. Омарова, А.И. Алиева [и др.] // Медицинская иммунология. — 2016. — №18(2). — С. 163—170.
4. Клебсиеллезный неонатальный сепсис / А.Д. Царегородцев, Х.С. Хаертынов, В.А. Анохин [и др.] // Российский вестн. перинатол. и педиатрии. — 2016. — №61(4). — С.49—54. doi 10.21508/1027-4065-2016-61-4-49-54.
5. A novel LPS-inducible C-type lectin is a transcriptional target of NF-IL6 in macrophages / M. Matsumoto, T. Tanaka, T. Kaisho [et al.] // J. Immunol. — 1999. — Vol.163(9). — P.5039—48. PMID: 10528209.
6. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation / R. Zhou, A.S. Yazdi, P. Menu, J. Tschopp // Nature. — 2011. — Vol.469(7329). — P.221—5. doi 10.1038/nature09663.

7. A structural, epidemiological & genetic overview of Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs) / C.H. Swathi, R. Chikala, K.S. Ratnakar, V. Sriharan // *Indian J. Med. Res.* — 2016. — Vol.144(1). — P.21–31. doi 10.4103/0971-5916.193279.
8. Adhesins Involved in Attachment to Abiotic Surfaces by Gram-Negative Bacteria / C. Berne, A. Ducret, G.G. Hardy, Y.V. Brun // *Microbiol Spectr.* — 2015. — Vol.3(4). doi 10.1128/microbiolspec.MB-0018-2015.
9. Anand P.K. Role of the nlrp3 inflammasome in microbial infection / P.K. Anand, R.K. Malireddi, T.D. Kanneganti // *Front Microbiol.* — 2011. — Vol.2(2). — P.12. doi 10.3389/fmicb.2011.00012.
10. Antifungal Activity of Plasmacytoid Dendritic Cells against Cryptococcus neoformans In Vitro Requires Expression of Dectin-3 (CLEC4D) and Reactive Oxygen Species / C.R. Hole, C.M. Leopold Wager, A.S. Mendiola [et al.] // *Infect. Immun.* — 2016. — Vol.84(9). — P.2493–504. doi 10.1128/IAI.00103-16.
11. Bauer S. Toll-like receptor 9 processing: the key event in Toll-like receptor 9 activation? / S. Bauer // *Immunol. Lett.* — 2013. — Vol.149(1–2). — P.85–7. doi 10.1016/j.imlet.2012.11.003.
12. Biological evaluation of multivalent lewis X-MGL-1 interactions / M. Eriksson, S. Serna, M. Magliano [et al.] // *Chembiochem.* — 2014. — Vol.15(6). — P.844–51. doi 10.1002/cbic.201300764.
13. Both TRIF- and MyD88-dependent signaling contribute to host defense against pulmonary Klebsiella infection / S. Cai, S. Batra, L. Shen [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol.183. — P.6629–38.
14. Broberg C.A. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter / C.A. Broberg, M. Palacios, V.L. Miller // *F1000Prime Reports.* — 2014. — Vol.6. — P.64. doi 10.12703/P6-64.
15. Brown G.D. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor / G.D. Brown // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol.6(1). — P.33–43. doi 10.1038/nri1745.
16. Capsular Polysaccharide Is Involved in NLRP3 Inflammasome Activation by Klebsiella pneumoniae Serotype K1 / K.F. Hua, F.L. Yang, H.W. Chiu [et al.] // *Infect. Immun.* — 2015. — Vol.83(9). — P.3396–409. doi 10.1128/IAI.00125-15.
17. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems / Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S. [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2014. — Vol.58. — P.2322–2328. doi 10.1128/AAC.02166-13.
18. Carbohydrate-specific signalling through the DC-SIGN signalosome tailors immunity to Mycobacterium tuberculosis, HIV-1 and Helicobacter pylori / S.I. Gringhuis, J. den Dunnen, M. Litjens [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2009. — Vol.10(10). — P.1081–8. doi 10.1038/ni.1778.
19. Central role of toll-like receptor 4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by Gram-negative bacteria / J.R. Schurr, E. Young, P. Byrne [et al.] // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol.73(1). — P.532–45. doi 10.1128/IAI.73.1.532-545.2005.
20. Chen I.Y. Response of host inflammasomes to viral infection / I.Y. Chen, T. Ichinohe // *Trends Microbiol.* — 2015. — Vol.23(1). — P.55–63. doi 10.1016/j.tim.2014.09.007.
21. Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases / L.S. Munoz-Price, L. Poirel, R.A. Bonomo [et al.] // *Lancet Infect Dis.* — 2013. — Vol.13(9). — P.785–96. doi 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
22. Community-onset Klebsiella pneumoniae pneumonia in Taiwan: clinical features of the disease and associated microbiological characteristics of isolates from pneumonia and nasopharynx / Y.T. Lin, Y.P. Wang, F.D. Wang, C.P. Fung // *Front Microbiol.* — 2015. — Vol.9. — P.122. doi 10.3389/fmicb.2015.00122.
23. Complete genome sequence of the N2-fixing broad host range endophyte Klebsiella pneumoniae 342 and virulence predictions verified in mice / D.E. Fouts, H.L. Tyler, R.T. DeBoy [et al.] // *PLoS Genet.* — 2008. — Vol.4:e1000141.
24. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors / P. Jeannin, B. Bottazzi, M. Sironi [et al.] // *Immunity.* — 2005. — Vol.22(5). — P.551–60. doi 10.1016/j.immuni.2005.03.008.
25. Cooperative interactions between TLR4 and TLR9 regulate interleukin 23 and 17 production in a murine model of gram-negative bacterial pneumonia / U. Bhan, M.N. Ballinger, X. Zeng [et al.] // *PLoS One.* — 2010. — Vol.5(3):e9896. doi 10.1371/journal.pone.0009896.
26. Cord factor and peptidoglycan recapitulate the Th17-promoting adjuvant activity of mycobacteria through mincle/CARD9 signaling and the inflammasome / K. Shenderov, D.L. Barber, K.D. Mayer-Barber [et al.] // *J. Immunol.* — 2013. — Vol.190(11). — P.5722–30. doi 10.4049/jimmunol.1203343.
27. Cox N. DC-SIGN activation mediates the differential effects of SAP and CRP on the innate immune system and inhibits fibrosis in mice / N. Cox, D. Pilling, R.H. Gomer // *PNAS.* — 2015. — N. 27 (112). — P.8385–8390. doi 10.1073/pnas.1500956112.
28. C-type lectin MCL is an Fcγ-coupled receptor that mediates the adjuvanticity of mycobacterial cord factor / Y. Miyake, K. Toyonaga, D. Mori [et al.] // *Immunity.* — 2013. — Vol.38(5). — P.1050–62. doi 10.1016/j.immuni.2013.03.010.
29. C-type lectin receptor Clec4d plays a protective role in resolution of Gram-negative pneumonia / A.L. Steichen, B.J. Binstock, B.B. Mishra, J. Sharma // *J. Leukoc. Biol.* — 2013. — Vol.94(3). — P.393–8. doi 10.1189/jlb.1212622.
30. Cutting edge: roles of Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to Klebsiella pneumoniae infection / K.I. Happel, M. Zheng, E. Young [et al.] // *J. Immunol.* — 2003. — Vol.170(9). — P.4432–6.
31. Dambuza I.M. C-type lectins in immunity: recent developments / I.M. Dambuza, G.D. Brown // *Curr Opin Immunol.* — 2015. — Vol.32. — P.21–7. doi 10.1016/j.coi.2014.12.002.
32. DC-SIGN-ICAM-2 interaction mediates dendritic cell trafficking / T.B. Geijtenbeek, D.J. Krooshoop, D.A. Bleijs [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2000. — Vol.1(4). — P.353–7. doi 10.1038/79815.
33. Defects in early cell recruitment contribute to the increased susceptibility to respiratory Klebsiella pneumoniae infection in diabetic mice / N. Martinez, N. Ketheesan, G.W. Martens [et al.] // *Microbes Infect.* — 2016. — Vol.18(10). — P.649–655. doi 10.1016/j.micinf.2016.05.007.
34. Devaraj S. C-reactive protein polarizes human macrophages to an M1 phenotype and inhibits transformation to the M2 macrophage / S. Devaraj, I. Jialal // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2011. — Vol.31(6). — P.1397–402. doi 10.1161/ATVBAHA.111.225508.
35. Differential post-transcriptional regulation of IL-10 by TLR2 and TLR4-activated macrophages / M. Teixeira-Coelho, J. Guedes, P. Ferreira [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2014. — Vol.44(3). — P.856–66. doi 10.1002/eji.201343734.
36. Differential Roles of MyD88 and TRIF in Hematopoietic and Resident Cells During Murine Gram-Negative Pneumonia / M.H. van Lieshout, D.C. Blok, C.W. Wieland [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol.206(9). — P.1415–1423. doi 10.1093/infdis/jis50.
37. Dominguez-Soto A. Dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin expression on m2-polarized and tumor-associated macrophages macrophage-CSF dependent and enhanced by tumor-derived IL-6 and IL-10 / A. Dominguez-Soto, E. Sierra-Filardi, A. Puig-Kroger // *J. Immunol.* — 2011. — Vol.186(4). — P.2192–200. doi 10.4049/jimmunol.1000475.
38. Drickamer K. Recent insights into structures and functions of C-type lectins in the immune system / K. Drickamer, M.E. Taylor // *Curr Opin Struct. Biol.* — 2015. — Vol.34. — P.26–34. doi 10.1016/j.sbi.2015.06.003.
39. Friedlander C. Über die scizomyceten bei der acuten fibrosen pneumonie / C. Friedlander // *Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* — 1882. — Vol.87. — P.319–324.
40. Garcia-Vallejo J.J. Endogenous ligands for C-type lectin receptors: the true regulators of immune homeostasis / J.J. Garcia-Vallejo, Y. van Kooyk // *Immunol Rev.* — 2009. — Vol.230(1). — P.22–37. doi 10.1111/j.1600-065X.2009.00786.x.
41. Garcia-Vallejo J.J. The physiological role of DC-SIGN: a tale of mice and men / J.J. Garcia-Vallejo, Y. van Kooyk // *Trends Immunol.* — 2013. — Vol.34(10). — P.482–6. doi 10.1016/j.it.2013.03.001.
42. Geijtenbeek T.B. Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses / T.B. Geijtenbeek, S.I. Gringhuis // *Nat. Rev. Immunol.* — 2009. — Vol.9(7). — P.465–79. doi 10.1038/nri2569.
43. Global Dissemination of Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods / C.R. Lee, J.H. Lee, K.S. Park [et al.] // *Front Microbiol.* — 2016. — Vol.7. — P.895. doi 10.3389/fmicb.2016.00895.
44. Hellenic Sepsis Study Group. 2014. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome / Koupetori M., Retsas T.,

- Antonakos N. [et al.] // *BMC Infect. Dis.* — 2014. — Vol.14. — P.272. doi 10.1186/1471-2334-14-272.
45. Hoogerwerf J.J. Interleukin-1 receptor-associated kinase M-deficient mice demonstrate an improved host defense during Gram-negative pneumonia / J.J. Hoogerwerf, G.J. van der Windt, D.C. Blok // *Mol. Med.* — 2012. — Vol.18. — P.1067–75. doi 10.2119/molmed.2011.00450.
  46. Host defence during Klebsiella pneumonia relies on haematopoietic-expressed Toll-like receptors 4 and 2 / C.W. Wieland, M.H. van Lieshout, A.J. Hoogendijk, T. van der Poll // *Eur Respir J.* — 2011. — Vol.37(4). — P.848–57. doi 10.1183/09031936.00076510.
  47. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections / K.J. Ishii, S. Koyama, A. Nakagawa [et al.] // *Cell Host Microbe.* — 2008. — Vol.3(6). — P. 352–63. doi 10.1016/j.chom.2008.05.003.
  48. Huang X. Targeting the TLR9-MyD88 pathway in the regulation of adaptive immune responses / X. Huang, Y. Yang // *Expert. Opin. Ther. Targets.* — 2010. — Vol.14(8). — P.787–96. doi 10.1517/14728222.2010.501333.
  49. Identification of a novel, dendritic cell-associated molecule, dectin-1, by subtractive cDNA cloning / K. Ariizumi, G.L. Shen, S. Shikano [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol.275(26). — P.2015–67. doi 10.1074/jbc.M909512199.
  50. Identification of Two Genes Encoding for the Late Acyltransferases of Lipid A in Klebsiella pneumonia / Y. Li, J. Yun, L. Liu [et al.] // *Curr Microbiol.* — 2016. — Vol.73(5). — P.732–8. doi 10.1007/s00284-016-1117-6.
  51. Inflammasomes and its importance in viral infections / G. Shrivastava, M. Leon-Juarez, J. Garcia-Cordero [et al.] // *Immunol. Res.* — 2016. — Vol.64(5–6). — P.1101–1117. PMID: 27699580.
  52. Interactions of DC-SIGN with Mac-1 and CEACAM1 regulate contact between dendritic cells and neutrophils / K.P. van Gisbergen, I.S. Ludwig, T.B. Geijtenbeek, Y. van Kooyk // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol.579(27). — P.6159–68. doi 10.1016/j.febslet.2005.09.089.
  53. Interactions of Klebsiella pneumonia with the innate immune system vary in relation to clone and resistance phenotype / I.M. Pantelidou, I. Galani, M. Georgitsi [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2015. — Vol. 59(11). — P.703643. doi 10.1128/AAC.01405-15.
  54. Interleukin-17 and lung host defense against Klebsiella pneumoniae infection / P. Ye, P.B. Garvey, P. Zhang [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2001. — Vol.25(3). — P.335–40. doi 10.1165/ajrcmb.25.3.4424.
  55. Jain A. IL-1 Receptor-Associated Kinase Signaling and Its Role in Inflammation, Cancer Progression, and Therapy Resistance / A. Jain, S. Kaczanowska, E. Davila // *Front Immunol.* — 2014. — Vol.5. — P.553. doi 10.3389/fimmu.2014.00553.
  56. Kerscher B. The Dectin-2 family of C-type lectin-like receptors: an update / B. Kerscher, J.A. Willment, G.D. Brown // *Int. Immunol.* — 2013. — Vol.25(5). — P.271–7. doi 10.1093/intimm/dxt006.
  57. Kingeter L.M. C-type lectin receptor-induced NF- $\kappa$ B activation in innate immune and inflammatory responses / L.M. Kingeter, X. Lin // *Cell Mol. Immunol.* — 2012. — Vol.9(2). — P.105–12. doi 10.1038/cmi.2011.58.
  58. Klebsiella pneumonia increases the levels of Toll-like receptors 2 and 4 in human airway epithelial cells / V. Regueiro, D. Moranta, M.A. Campos [et al.] // *Infect. Immun.* — 2009. — №77(2): 714–724. doi 10.1128/IAI.00852-08.
  59. Klebsiella pneumoniae siderophores induce inflammation, bacterial dissemination, and HIF-1 $\alpha$  stabilization during pneumonia [Electronic resource] / V.I. Holden, P. Breen, S. Houle [et al.] // *mBio.* — 2016. — Sep-Oct; 7(5): e01397-16. Published online 2016 Sep 13. doi 10.1128/mBio.01397-16.
  60. Klebsiella pneumoniae targets an EGF receptor-dependent pathway to subvert inflammation / C.G. Frank, V. Regueiro, M. Rother [et al.] // *Cell Microbiol.* — 2013. — Vol.15(7). — P.1212–33. doi 10.1111/cmi.12110.
  61. Lee D.H. Innate immunity induced by fungal  $\beta$ -glucans via dectin-1 signaling pathway / D.H. Lee, H.W. Kim // *Int. J. Med. Mushrooms.* — 2014. — Vol.16(1). — P. 1–16. doi 10.1615/IntJMedMushr.v16.i1.10.
  62. Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate-mediated signal transduction in the regulation of NLRP3 protein expression and caspase-1-mediated interleukin-1 $\alpha$  secretion / P.C. Liao, L.K. Chao, J.C. Chou [et al.] // *Inflamm Res.* — 2013. — Vol.62(1). — P.89–96. doi 10.1007/s00011-012-0555-2.
  63. Macrophage Galactose-Type Lectin-1 Deficiency Is Associated with Increased Neutrophilia and Hyperinflammation in Gram-Negative Pneumonia / C.N. Jondle, A. Sharma, T.J. Simonson [et al.] // *J. Immunol.* 2016. — Vol.196(7). — P. 3088–96. doi 10.4049/jimmunol.1501790.
  64. March C. Klebsiella pneumoniae outer membrane protein A is required to prevent the activation of airway epithelial cells / C. March, D. Moranta, V. Regueiro et al // *J Biol Chem.* 2011 Mar 25;286(12):9956–67. doi 10.1074/jbc.M110.181008.
  65. MicroRNA-155 regulates host immune response to postviral bacterial pneumonia via IL-23/IL-17 pathway / A. Podsiad, T.J. Standiford, M.N. Ballinger [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* — 2016. —Vol.310(5). — P.465–75. doi 10.1152/ajplung.00224.2015.
  66. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation / E.K. Jo, J.K. Kim, D.M. Shin, C. Sasakawa // *Cell Mol. Immunol.* — 2016. —Vol.13(2). — P.148–59. doi 10.1038/cmi.2015.
  67. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumonia / B. Li, Y. Zhao, C. Liu [et al.] // *Future Microbiol.* — 2014. — Vol.9(9). — P.1071–81. doi 10.2217/fmb.14.48.
  68. Mutwiri G. TLR9 agonists: immune mechanisms and therapeutic potential in domestic animals / G. Mutwiri // *Vet Immunol. Immunopathol.* — 2012. — Vol.148(1–2). — P. 85–9. doi 10.1016/j.vetimm.2011.05.032.
  69. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens / N. Branzk, A. Lubojemska, S.E. Hardison [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2014. —Vol.15(11). — P.1017–25. doi 10.1038/ni.2987.
  70. NLRP4 inflammasome-mediated production of IL-1 $\beta$  modulates mucosal immunity in the lung against gram-negative bacterial infection / S. Cai, S. Batra, N. Wakamatsu [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Vol.188(11). — P.5623–35. doi 10.1093/jimmunol.1200195.
  71. NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates in vivo caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways / S.B. Willingham, I.C. Allen, D.T. Bergstralh [et al.] // *J. Immunol.* — 2009. — Vol.183(3). — P.2008–15. doi 10.4049/jimmunol.0900138.
  72. Nonhydrolyzable C-disaccharides, a new class of DC-SIGN ligands / B. Bertolotti, B. Oroszova, I. Sutkeviciute [et al.] // *Carbohydr Res.* — 2016. — Vol.435. — P.7–18. doi 10.1016/j.carres.2016.09.005.
  73. Noreen M. Association of TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, and TIRAP polymorphisms with disease susceptibility / M. Noreen, M. Arshad // *Immunol Res.* — 2015. — Vol.62(2). — P.234–52. doi 10.1007/s12026-015-8640-6.
  74. Outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K pneumoniae: A systematic review / A.C. Campos, J. Albiero, A.B. Ecker [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* — 2016. — Vol.44(11). — P.1374–1380. doi 10.1016/j.ajic.2016.03.022.
  75. Outer membrane protein A renders dendritic cells and macrophages responsive to CCL21 and triggers dendritic cell migration to secondary lymphoid organs / P. Jeannin, G. Magistrelli, N. Herbault [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2003. — Vol.33(2). — P.326–33. doi 10.1002/immu.200310006.
  76. Paczosa M.K. Klebsiella pneumoniae: Going on the Offense with a Strong Defense / M.K. Paczosa, J. Meccas // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2016. — Vol.80(3). — P.629–61. doi 10.1128/MMBR.00078-15.
  77. Plato A. C-type lectin-like receptors of the dectin-1 cluster: ligands and signaling pathways / A. Plato, J.A. Willment, G.D. Brown // *Int. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol.32(2). — P.134–56. doi 10.3109/08830185.2013.777065.
  78. Plato A. Pattern recognition receptors in antifungal immunity / A. Plato, S.E. Hardison, G.D. Brown // *Semin Immunopathol.* — 2015. — Vol.37(2). — P.97–106. doi 10.1007/s00281-014-0462-4.
  79. Polyubiquitination of Transforming Growth Factor  $\beta$ -activated Kinase 1 (TAK1) at Lysine 562 Residue Regulates TLR4-mediated JNK and p38 MAPK Activation / I.T. Chen, P.H. Hsu, W.C. Hsu [et al.] // *Sci Rep.* — 2015. — Vol.5. — P.12300. doi 10.1038/srep12300.
  80. Protective role of Mincle in bacterial pneumonia by regulation of neutrophil mediated phagocytosis and extracellular trap formation / A. Sharma, A.L. Steichen, C.N. Jondle [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2014. — Vol.209(11). — P.1837–46. doi 10.1093/infdis/jit820.

81. Pseudo-Mannosylated DC-SIGN Ligands as Immunomodulators / A. Berzi, S. Ordanini, B. Joosten [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — Vol.6. — P.35373. doi 10.1038/srep35373.
82. Revealing the genetic determinants of Pks-pathogenicity island in clinical strains of Enterobacteria / S.V. Fialkina, V.M. Bondarenko, I.L. Naboka [et al.] // *Zh Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* — 2011. — Vol.(5). — P.3-7. [Russian]; <http://bigsd.web.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>.
83. Richardson M.B. MCL and Mincle: C-Type Lectin Receptors That Sense Damaged Self and Pathogen-Associated Molecular Patterns / M.B. Richardson, S.J. Williams // *Front Immunol.* — 2014. — Vol.5. — P.288. doi 10.3389/fimmu.2014.00288.
84. Role of bacterial surface structures on the interaction of Klebsiella pneumoniae with phagocytes / C. March, V. Cano, D. Moranta [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8: e56847.
85. Role of TLR2 and TLR4 in human neutrophil functions against *Paracoccidioides brasiliensis* / M.J. Acorci-Valerio, A.P. Bordon-Graciani, L.A. Dias-Melicio [et al.] // *Scand. J. Immunol.* — 2010. — Vol.71(2). — P.99—108. doi 10.1111/j.1365-3083.2009.02351.x.
86. Roles of capsule and lipopolysaccharide O antigen in interactions of human monocyte-derived dendritic cells and *Klebsiella pneumoniae* / B. Evrard, D. Balestrino, A. Dosgilbert [et al.] // *Infect. Immun.* — 2010. — Vol.78(1). —P.210—9. doi 10.1128/IAI.00864-09.
87. Sandiunenge A. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management / A. Sandiunenge, J. Rello // *Curr Opin Pulm Med.* — 2012. — Vol.18(3). — P.187—93. doi 10.1097/MCP.0b013e328351f974.
88. Schnaar R.L. Glycobiology simplified: diverse roles of glycan recognition in inflammation / R.L. Schnaar // *J. Leukoc. Biol.* — 2016. — Vol.99(6). — P.825-38. doi 10.1189/jlb.3RI0116-021R.
89. Shon A.S. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed / A. S. Shon, R. P. Bajwa, T. A. Russo // *Virulence.* — 2013. — Vol. 4, № 2. — P. 107—118. doi 10.4161/viru.22718.
90. Shu C. Characterization of the duplicate L-SIGN and DC-SIGN genes in miiuy croaker and evolutionary analysis of L-SIGN in fishes / C. Shu, S. Wang, T. Xu // *Dev Comp Immunol.* — 2015. — Vol.50(1). — P.19-25. doi 10.1016/j.dci.2015.01.004.
91. Silva-Gomes S. Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) / S. Silva-Gomes, A. Decout, J. Nigou // *Encyclopedia of Inflammatory Diseases.* — 2015. — P.1—16.
92. Smith D.G. Immune sensing of microbial glycolipids and related conjugates by T cells and the pattern recognition receptors MCL and Mincle / D.G. Smith, S.J. Williams // *Carbohydr Res.* — 2016. — Vol.420. — P.32—45. doi 10.1016/j.carres.2015.11.009.
93. Soto E. Teraction of non-human primate complement and antibodies with hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* / E. Soto, S. Marchi, A. Beierschmitt // *Vet Res.* — 2016. — Vol.47. — P.40. doi 10.1186/s13567-016-0325-1.
94. Structure and immunological characterization of the capsular polysaccharide of a pyrogenic liver abscess caused by *Klebsiella pneumoniae*: activation of macrophages through Toll-like receptor 4 / F.L. Yang, Y.L. Yang, P.C. Liao [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2011. — Vol.286(24). — P. 21041—51. doi 10.1074/jbc.M111.222091.
95. Survey of immune-related, mannose/fucose-binding C-type lectin receptors reveals widely divergent sugar-binding specificities / R.T. Lee, T.L. Hsu, S.K. Huang [et al.] // *Glycobiology.* — 2011. — Vol.21(4). — P.512—20. doi 10.1093/glycob/cwq193.
96. Syk kinase-coupled C-type lectin receptors engage protein kinase C- $\sigma$  to elicit Card9 adaptor-mediated innate immunity / D. Strasser, K. Neumann, H. Bergmann [et al.] // *Immunity.* — 2012. — Vol.36 (1). — P.32—42. doi 10.1016/j.immuni.2011.11.015.
97. The C-type lectin receptor CLECSF8 (CLEC4D) is expressed by myeloid cells and triggers cellular activation through Syk kinase / L.M. Graham, V. Gupta, G. Schafer [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287(31). — P.25964—74. doi 10.1074/jbc.M112.384164.
98. The human C-type lectin CLECSF8 is a novel monocyte/macrophage endocytic receptor / I. Arce, L. Martinez-Munoz, P. Roda-Navarro, E. Fernandez-Ruiz // *Eur. J. Immunol.* — 2004. — Vol.34 (1). — P.210—232. doi 10.1002/eji.200324230.
99. The molecular basis for recognition of bacterial ligands at equineTLR2, TLR1 and TLR6 / K.L. Irvine, L.J. Hopkins, M. Gangloff, C.E. Bryant // *Vet Res.* — 2013. — Vol.44. — P.50. doi 10.1186/1297-9716-44-50.
100. The role of NLRP3 and AIM2 in inflammasome activation during *Brucella abortus* infection / F.M. Marim, M.M. Franco, M.T. Gomes [et al.] // *Semin Immunopathol.* — 2016. — Jul 12. doi 10.1007/s00281-016-0581-1.
101. The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity / R.A. Drummond, S. Saijo, Y. Iwakura, G.D. Brown // *Eur. J. Immunol.* — 2011. — Vol.41(2). — P.276—81. doi 10.1002/eji.201041252.
102. The scavenger receptor repertoire in six cnidarian species and its putative role in cnidarian-dinoflagellate symbiosis / E.F. Neubauer, A.Z. Poole, V.M. Weis, S.K. Davy // *Peer. J.* — 2016. — Vol.4:e2692. doi 10.7717/peerj.2692.
103. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells / U. Bhan, N.W. Lukacs, J.J. Osterholzer [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol.179(6). — P.3937—46. doi 10.4049/jimmunol.179.6.3937.
104. Toll/IL-1R domain-containing adaptor protein (TIRAP) is a critical mediator of antibacterial defense in the lung against *Klebsiella pneumoniae* but not *Pseudomonas aeruginosa* / S. Jeyaseelan, S.K. Young, M. Yamamoto [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol.177(1). — P.538-47. doi 10.4049/jimmunol.177.1.538.
105. Toll-like receptor 6 V327M polymorphism is associated with an increased risk of *Klebsiella pneumoniae* infection / H. Yang, X. Zhang, J. Geng [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis J.* — 2014. — Vol.33(11). — e310-5. doi 10.1097/INF.0000000000000395.
106. Tomas A. Functional Genomic Screen Identifies *Klebsiella pneumoniae* Factors Implicated in Blocking Nuclear Factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) Signaling / A. Tomas, L. Lery, V. Regueiro // *J. Biol. Chem.* — 2015. — Vol.290(27). — P.16678-97. doi 10.1074/jbc.M114. 621292.
107. van Kooyk Y. C-type lectins on dendritic cells: key modulators for the induction of immune responses / Y. van Kooyk // *Biochem Soc Trans.* — 2008. — Vol.36(Pt 6). — P.1478—81. doi 10.1042/BST0361478.
108. van Kooyk Y. Novel insights into the immunomodulatory role of the dendritic cell and macrophage-expressed C-type lectin MGL / Y. van Kooyk, J.M. Ilarregui, S.J. van Vliet // *Immunobiology.* — 2015. — Vol.220(2). — P.185—92. doi 10.1016/j.imbio.2014.10.002.
109. Yang C.S. The Role of NLR-related Protein 3 Inflammasome in Host Defense and Inflammatory Diseases / C.S. Yang, D.M. Shin, E.K. Jo // *Int. Neurourol. J.* — 2012. — Vol.16(1). — P.2—12. doi 10.5213/inj.2012.16.1.2.
110. Zelensky A.N. The C-type lectin-like domain superfamily / A.N. Zelensky, J.E. Gready // *FEBS J.* — 2005. — Vol.272(24). — P.6179—217. doi 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x.
111. Zhang F. DC-SIGN, DC-SIGNR and LSECtin: C-type lectins for infection / F. Zhang, S. Ren, Y. Zuo // *Int. Rev. Immunol.* — 2014. — Vol.33(1). — P.54—66. doi 10.3109/08830185.2013.834897.
112.  $\beta$ 2 integrins (CD11/18) are essential for the chemosensory adhesion and migration of polymorphonuclear leukocytes on bacterial cellulose / G.D. Kim, S.E. Lee, H. Yang [et al.] // *J. Biomed. Mater Res. A.* — 2015. — Vol. 103(5). — P.1809—17. doi 10.1002/jbm.a.35316.

## 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.

**Никулина 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 02.04.2017 г.