

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина

Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Часть 2

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.6(86):68-79; doi 10.15574/SP.2017.86.68

В данной статье на основании литературных данных проанализирована ключевая роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Описаны сигнальные пути, индуцирующие продукцию интерферонов I и II типа, участвующие в элиминации *Klebsiella pneumoniae*.

Ключевые слова: пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, цитокины, интерфероны I и II типа.

Development of the immune response in pneumonia caused *Klebsiella pneumoniae*. Part 2

A.E. Abatur, A.O. Nikulina

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro

In this paper, based on literature data, analyzed key role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of an immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. Signaling pathways that induce the production of interferons type I and II, participating in the elimination of *Klebsiella pneumoniae*, are described.

Key words: pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, cytokines, interferon type I and II.

Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Klebsiella pneumoniae*. Частина 2

О.Е. Абатуров, А.О. Нікуліна

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

У даній статті на підставі літературних даних проаналізовано ключову роль прозапальних і протизапальних цитокинів у розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Klebsiella pneumoniae*. Описано сигнальні шляхи, що індують продукцію інтерферонів I та II типу, які беруть участь в елімінації *Klebsiella pneumoniae*.

Ключові слова: пневмонія, *Klebsiella pneumoniae*, цитокини, інтерферони I та II типу.

Роль цитокинов в теченні пневмонії, вызваної *Klebsiella pneumoniae*.

В розвитку воспалительного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, ключевую роль играют про- и противовоспалительные цитокины GM-CSF, IL-1 β , IL-36, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, TNF- α , интерфероны I и II типа, хемокины [72], причем спектр цитокиновой продукции в некоторой степени зависит от причинно-значимого штамма бактерий [27,71,79].

Бактерии *Klebsiella pneumoniae* через TLR4 вызывают продукцию альвеолярными эпителиальными клетками (alveolar epithelial cells — АЕС) фактора роста GM-CSF, который активизирует альвеолярные эпителиальные и CD103⁺ дендритные клетки [85]. Инициация фагоцитоза альвеолярными макрофагами приводит к продукции многочисленных провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-12 и хемокинов (IL-8/CXCL8, CXCL1, CXCL-10, CXCL9, CCL3, CCL4 и CCL2). Продукция цитокинов и хемокинов приводит к рекрутированию клеток различных лейкоцитарных субпопуляций, участвующих в развитии воспалительной реакции [58].

Колонистимулирующий фактор GM-CSF

Гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte and

macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF) участвует в активации процессов пролиферации, дифференцировки моноцитов, гранулоцитов, макрофагов и дендритных клеток, антимикробной защите легких. Колонистимулирующий фактор GM-CSF продуцируют различные клетки (макрофаги, эндотелиальные клетки, фибробласты, Т-, В-клетки), но основным его продуцентом являются АЕС [76].

Колонистимулирующий фактор GM-CSF реализует свое действие через рецептор CSF-2R, который состоит из двух субъединиц: специфической лиганд-связывающей субъединицы (CSF-2R α) и субъединицы общей трансдукции сигнала (CSF-2R β). Связывание GM-CSF с CSF-2R вызывает стимуляцию нескольких внутриклеточных сигнальных путей, в том числе JAK2/STAT5, MAPK и PI3K [97].

Колонистимулирующий фактор GM-CSF стимулирует пролиферацию и вызывает активацию макрофагов, моноцитов, нейтрофилов, дендритных клеток, эозинофилов [37], усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, активность презентации антигена и фагоцитоза, способствует хемотаксису лейкоцитов и адгезии [7,81]. Согласно данным Louis R. Standiford [85], снижение уровня продукции GM-CSF у мышей с дефектом рецепторов TLR4 (TLR4^{lps-d}) во время клебсиеллезной

инфекции сопровождается активацией каспазы-3 в АЕС и уменьшением продолжительности их выживания, что приводит к нарушению активации альвеолярных макрофагов и подавлению цитопротекции альвеолярного эпителия.

Провоспалительные цитокины

IL-1 β

Возбуждение образ-распознающих рецепторов RAMP *Klebsiella pneumoniae*, а также влияние TNF- α , IFN- α , IFN- β индуцируют продукцию интерлейкинов семейства 1. Роль IL-1 в иммунном ответе подтверждается тем, что его первоначальное строение сохранилось в течение эволюции, начиная от примитивных микроорганизмов. Большинство представителей семейства IL-1 экспрессируется в неактивной форме и кумулируется в цитоплазматическом пространстве продуцирующей клетки. Интерлейкины 1, 18 и 33 приобретают биологическую активность после протеолиза, осуществляемого каспазой-1 [1]. Например, продукция IL-1 β ассоциирована с функционированием NLRС4-инфламмосомы [12,13] и NLRP3/ASC-зависимыми реакциями, ведущими к развитию пироптоза. Образование NLRС4-инфламмосомы имеет важнейшее значение для *Klebsiella pneumoniae*-индуцированной продукции провоспалительных цитокинов: IL-6, IL-18, IL-17A, TNF- α ; нейтрофильных хемоаттрактантов: кератиноцитсинтезируемого хемокина (keratinocyte cell derived chemokines — KC/CXCL1), макрофагального воспалительного протеина-2 (macrophage inflammatory protein-2 — MIP-2/CXCL2) и LPS-индуцированных СХС хемокинов (lipopolysaccharide-induced СХС chemokines — LIX) в ткани легкого. Установлено, что эффективность бактериального клиренса при клебсиеллезной пневмонии зависит от активности инфламмосом [11,41].

Однако существуют и инфламмосомо-независимые пути активации проформ интерлейкинов семейства 1. Показано, что в активации данных цитокинов могут принимать участие такие внутриклеточные протеазы, как протеаза 3, сериновая протеаза, эластаза, катепсин G. Исключением являются IL-1 α (IL-1F1), молекула которого расщепляется исключительно кальпаином, и IL-33 (IL-1F11), который расщепляется каспазой-1 и кальпаином [88].

Основным источником IL-1 β при воспалении легких являются резидентные альвеолярные макрофаги [10]. Исследование роли IL-1 в процессе клебсиеллезной инфекции показа-

ло, что у мышей с нокаутным геном *IL-1* и диких мышей уровень летальности при пневмонии сопоставим. У мышей обеих групп отмечались аналогичные провоспалительные гистопатологические изменения ткани легкого. Тем не менее, на ранней стадии инфекционного процесса у нокаутных мышей *IL-1*^{-/-} в ткани пораженного легкого наблюдается более высокая концентрация TNF- α . По всей вероятности, активная продукция TNF- α у нокаутных мышей *IL-1*^{-/-} является следствием компенсаторной реакции на дефицит IL-1 в очаге поражения легких, способствующей защите ткани легкого от *Klebsiella pneumoniae* [91].

Интерлейкин IL-1 β взаимодействует с рецептором IL-1R1, экспрессируемым различными типами клеток. Однако действие IL-1 β нейтрализуется рецепторным антагонистом IL-1Ra, связывание которого с IL-1R1 происходит без активации внутриклеточных путей, ассоциированных с рецептором IL-1R1. Локальный баланс между IL-1 β и IL-1Ra определяет уровень активации IL-1R1 [4]. Однако данные, характеризующие роль IL-1R1 в локальных и системных процессах бактериальных инфекций, остаются крайне противоречивыми. Так, в отсутствие антибактериальной терапии частичная блокада рецепторов IL-1R1 способствует повышению выживаемости новорожденных крыс, инфицированных *Klebsiella pneumoniae*, в то время как тотальная блокада данных рецепторов сопровождается высоким уровнем летальности [59]. Olivier Huet и соавт. [43] установили *in vivo*, что эффект IL-1 β зависит от активности антиоксидантной системы. В частности, авторы продемонстрировали, что у мышей с нокаутным геном глутатионпероксидазы 1 при заражении летальной дозой *Klebsiella pneumoniae* наблюдается более выраженная индукция NOD-рецепторов и более высокая способность к выживанию, чем у мышей дикого типа. Защитный эффект у данных нокаутных мышей был полностью подавлен введением антагониста IL-1 β . Кроме того, *in vitro* было установлено, что у мышей, лишенных глутатионпероксидазы 1, повышение концентрации каспазы-1 и IL-1 β коррелирует с увеличением концентрации перекиси водорода в инфицированных макрофагах.

IL-36

Субсемейство IL-36 интерлейкинового семейства 1 состоит из трех представителей: IL-

36α, IL-36β и IL-36γ, которые экспрессируются кератиноцитами, бронхиальными эпителиальными клетками, моноцитами/макрофагами, а также γδТ-клетками и нейронами. Цитокины субсемейства IL-36 реализуют свое действие через рецептор IL-36R (IL-1Rrp2), используя в качестве корецептора IL-1RAcP. Рецепторный антагонист IL-36Ra связывается с IL-36R, ингибируя рекрутирование IL-1RAcP и, как следствие, формирование функционального сигнального комплекса [10,82]. Молекулы проформ цитокинов IL-36 для достижения полной биоактивности, которая примерно в 1000–10000 раз выше, чем у проформы, требуется, как и у проформ IL-1β, IL-18, IL-33, отщепления N-терминального региона до настоящего времени неустановленными протеазами [34,100].

Цитокины IL-36α, IL-36β и IL-36γ непосредственно способствуют активации факторов транскрипции NF-κB, MAPK, JNK и ERK1/2, что приводит к продукции IL-8, IL-6, IL-12 и IL-23 [10]. Установлено, что инфицирование легких *Klebsiella pneumoniae* сопровождается усилением продукции IL-36γ [50]. В свою очередь, IL-36γ, активируя NF-κB и MAPK, способствует продукции нейтрофильных хемокинов (IL-8, CXCL3) и CCL20 — хемокина Th17-клеток [6,29,68].

IL-6

Плейотропный цитокин IL-6 играет ключевую роль в защите организма от патогенов, оказывая мощное провоспалительное действие [49,66]. Однако влияние IL-6 на течение бактериальных инфекций не представляется однозначным событием. Учитывая, что IL-6 является одним из основных цитокинов, усиливающих дифференцировку Th17-клеток, неконтролируемое увеличение продукции IL-6 может способствовать развитию деструктивных или хронических воспалительных заболеваний человека [45,106].

Индукторами продукции IL-6 являются IL-1, TNF-α, интерфероны, TLR-ассоциированное возбуждение MyD88-зависимого каскада. При бактериальной инвазии *Klebsiella pneumoniae* дополнительным активатором синтеза провоспалительного IL-6 является HIF-1α (hypoxia inducible factor-1α, индуцибельный фактор гипоксии-1α) [40].

IL-6 индуцирует возникновение лихорадки и активирует синтез острофазовых белков в печени: фибриногена, α-1-антихимотрипсина, С-реактивного белка, гаптоглобина, сывороточного амилоида α [69,77,93].

Предполагают, что IL-6 способствует саногенезу при клебсиеллезной пневмонии за счет увеличения нейтрофильного киллинга бактерий [42].

Rachel E. Sutherland и соавт. [89] показали, что основными продуцентами IL-6 являются тучные клетки. В состоянии покоя тучные клетки конститутивно продуцируют низкие уровни IL-6, но после возбуждения резко увеличивают активность его продукции. В частности, возбуждение TLR2, TLR4 тучных клеток, а также влияние на них IL-1, SCF, PGE2, IgE, сопровождается усилением продукции IL-6 [83,92].

Исследуя клебсиеллезную пневмонию у мышей, Victoria I. Holden и соавт. [40] продемонстрировали, что сидерофоры *Klebsiella pneumoniae* индуцируют секрецию IL-6, хемокинов CXCL1 и CXCL2. Также синтез IL-6 индуцируется липопотеидами YfgL BamB наружной мембраны *Klebsiella pneumoniae* (β-barrel outer membrane proteins — BamB). Подтверждением IL-6-индуцирующего влияния сидерофоров является тот факт, что *yfgL*^{-/-} штаммы *Klebsiella pneumoniae* практически не индуцируют синтез IL-6 и высоко чувствительны к нейтрофильному фагоцитозу [42].

Внутреннее или интраназальное введение бактерий *Klebsiella pneumoniae* нокаутным мышам *Il6*^{-/-} приводит к более быстрому развитию пневмонии с более высокой бактериальной нагрузкой легочной ткани и нарушением рекрутирования гранулоцитов в очаг поражения легких, чем у дикого штамма мышей (*Il6*^{+/+}) [89,96].

Семейство IL-12

Семейство IL-12 состоит из IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35, принимающих активное участие в инфекционном процессе. Основными продуцентами IL-12, IL-23 и IL-27 являются активные антигенпрезентирующие клетки, а IL-35 — активные и покоящиеся регуляторные Treg-клетки [30,98]. Представители семейства IL-12 участвуют в цитодифференцировке наивных CD4⁺T-клеток, которые в зависимости от цитокинового микроокружения дифференцируются в Th-клетки, продуцирующие IFN-γ; в Th2-клетки, продуцирующие IL-4, IL-5 и IL-13; в Th17-клетки, продуцирующие IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, и Treg-клетки, продуцирующие TGF-β, IL-10 и IL-35. Цитокины IL-12 и IL-23 являются необходимыми факторами, направляющими цитодифференцировку наивных CD4⁺T-клеток по пути формирования Th1 и Th17-субпопуляций, соответственно. Также

IL-12 и IL-23 являются основными триггерами пролиферации Т-клеток памяти [8].

IL-12

Цитокин IL-12 (фактор созревания цитотоксических лимфоцитов, CLMF; фактор, стимулирующий натуральные киллеры, NKSF) продуцируется стимулированными дендритными клетками, макрофагами, моноцитами и нейтрофилами, выступает мощным индуктором синтеза IFN- γ и вызывает иммунный ответ по Th1-типу, в том числе и при клебсиеллезной инфекции [32].

Молекула IL-12p70 представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: α (IL-12p35 — 35 кДа) и β (IL-12p40 — 40 кДа), причем структура α -субъединицы напоминает молекулу IL-6, а β -субъединицы подобна рецептору IL-6. Уровень продукции IL-12p40 превышает уровень синтеза IL-12p35, в связи с чем внутри клетки всегда присутствует большое количество несвязанных и свободных молекул IL-12p40. Цитокин IL-12p70 реализует свое действие через возбуждение рецептора IL-12R, состоящего из цитокин-связывающей (IL-12R β 1) и сигнализирующей цепей (IL-12R β 2). Рецепторная субъединица IL-12R β 2 представляет собой сигнализирующий компонент рецептора. Цитокин-связывающая субъединица конститутивно экспрессирована на CD4⁺-, CD8⁺-Т-лимфоцитах, НК-клетках. Возбуждение IL-12R приводит к антиген-независимому STAT4-ассоциированному синтезу IFN- γ . IFN- γ -индуцирующее влияние IL-12 определяется активностью процессинга прекурсора IL-18 [1,39].

Индукция синтеза IL-12 при инфекционных заболеваниях связана с активацией TLR такими RAMP патогенных микроорганизмов, как ДНК, LPS, пептидогликан и липотейхоевая кислота [31]. IL-12 индуцирует продукцию IFN- γ Th1- и NK-клетками и цитотоксичность данных клеток [30]. Представляет интерес, что в ответ на инфицирование *Klebsiella pneumoniae* или на действие LPS *Klebsiella pneumoniae* альвеолярные макрофаги практически не продуцируют IL-12p70 или продуцируют его в крайне небольших количествах [17,46].

Дефицит IL-12 и IL-12R сопровождается высокой вероятностью развития хронических инфекций, вызванных микобактериями и сальмонеллами [55,75]. Было продемонстрировано, что клебсиеллезная инфекция у пациентов с врожденным дефицитом IL-12R принимает септическое течение, что, по всей вероятности, подчеркивает значение IL-12

в процессе защиты организма от *Klebsiella pneumoniae* [73].

Kyle I. Happel и соавт. [38] показали, что выживаемость мышей с нокаутом генов как α -, так и β -субъединицы IL-12 (*p35*^{-/-}, *p40*^{-/-}), при клебсиеллезной пневмонии достоверно ниже, чем у диких мышей. Необходимо отметить, что у мышей *p40*^{-/-} клебсиеллезная пневмония в 100% случаев заканчивается ранним летальным исходом.

Пассивная иммунизация животных антителами против IL-12 во время клебсиеллезной пневмонии через 48 часов приводит к 12-кратному увеличению числа КОЕ *Klebsiella pneumoniae* в гомогенатах ткани легких и значительному ухудшению как краткосрочной, так и долгосрочной перспективы выживания. В то же время, гиперэкспрессия IL-12 за счет введения аденовирусного вектора, содержащего промотор человеческого цитомегаловируса и участки ДНК, кодирующие *p35* и *p40* субъединицы IL-12, способствует 45% долгосрочному выживанию мышей с пневмонией, вызванной *Klebsiella pneumoniae* [32].

Также нарушение IL-12-ассоциированных внутриклеточных путей приводит к неблагоприятному течению клебсиеллезной пневмонии. Интратрахеальное инфицирование *Klebsiella pneumoniae* мышей с нокаутом гена фактора транскрипции STAT4 (*Stat4*^{-/-}) сопровождается достоверно более высокими уровнями бактериальной нагрузки ткани легкого. У мышей *Stat4*^{-/-} клебсиеллезная пневмония сопровождается дефицитом продукции IFN- γ и других провоспалительных цитокинов, в том числе хемокинов CXCL9 и CXCL10, и высоким уровнем летальности [17].

Таким образом, IL-12 является одним из ключевых цитокинов, определяющих саногенез при клебсиеллезной пневмонии.

IL-23

Молекула IL-23, как и IL-12, представляет собой гетеродимер, состоящий из общей с IL-12 субъединицы *p40* и оригинальной субъединицы IL-23p19. Для субъединицы IL-23p19 не характерна самостоятельная биологическая активность. IL-23-продуцирующими клетками являются макрофаги, моноциты, дендритные клетки, В-клетки и эндотелиоциты [26].

Возбуждение TLR2, TLR3, TLR4 и TLR8 иммуноцитов RAMP вызывает одновременную секрецию IL-23p40 и IL-23p19. Активация TLR2 пептидогликанами грамположительных бактерий оказывает более выраженное влияние на экспрессию IL-23p19 и секрецию IL-23, чем

возбуждение TLR4 LPS грамотрицательных бактерий. Установлено, что секреция IL-23 макрофагами, моноцитами и дендритными клетками начинается через несколько часов после воздействия PAMP патогенов. Индукторами синтеза IL-23 также считаются IL-1, TGF- β , IL-23, IL-6 [39].

Физиологическое действие IL-23 реализует через IL-23R и STAT3-ассоциированные сигнальные пути. Основными функциями IL-23 являются индукция синтеза IL-17, IL-22, TNF- α Th₁₇-клетками, дифференцировка T-клеток памяти [26].

Kyle I. Harper и соавт. [38] установили, что IL-23 необходим для реализации IL-17A- и IL-17F-ответа на инфицирование легочной ткани *Klebsiella pneumoniae*, и продукция IL-23 манифестирует значительно раньше, чем IL-12. Так, продукция IL-23 отмечается через 2–4 часа, а IL-12 — только через сутки и более после инфицирования. У нокаутных мышей *Il23 p19*^{-/-} смертность при клебсиеллезной пневмонии достигает 60%. В то же время введение данным мышам экзогенного рекомбинантного IL-17 в течение первых 12 часов инфекционного процесса приводит к восстановлению уровня G-CSF и предупреждению летального исхода.

Таким образом, интерлейкиновые оси IL-12-IFN- γ и IL-23-IL-17 являются наиболее эффективными регуляторами защитных механизмов

(рис.), направленных против внеклеточных патогенных микроорганизмов — IL-23-IL-17 в начальном периоде, а IL-12-IFN- γ — в более поздние сроки инфекционного процесса. Вероятно, IL-23, IL-17 эволюционировали в качестве компонентов регуляции механизмов элиминации внеклеточных патогенов, а IL-12, IFN- γ — как регуляторы элиминации внутриклеточных микроорганизмов.

IL-17

Цитокин IL-17 является важным фактором саногенеза клебсиеллезной пневмонии. Семейство IL-17 насчитывает 7 цитокинов (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E/IL-25, IL-17F) [16,107].

Провоспалительный IL-17A продуцируется преимущественно активированными CD45⁺RO⁺CD4⁺ T-лимфоцитами (Th₁₇-клетками), но также может экспрессироваться CD8⁺T- и $\gamma\delta$ T-клетками, дендритными клетками, эозинофилами, нейтрофилами, макрофагами, моноцитами, натуральными киллерами. На протяжении многих лет считалось, что индукция секреции IL-17A в ответ на инфицирование *Klebsiella pneumoniae* требует триггерного воздействия IL-23 или IL-1 β , которые продуцируются альвеолярными макрофагами и дендритными клетками [38,67,90]. Однако Tesshin Murakami и соавт. [65] в 2016 году представили доказательства, что во время клебсиеллезной инфекции индукция

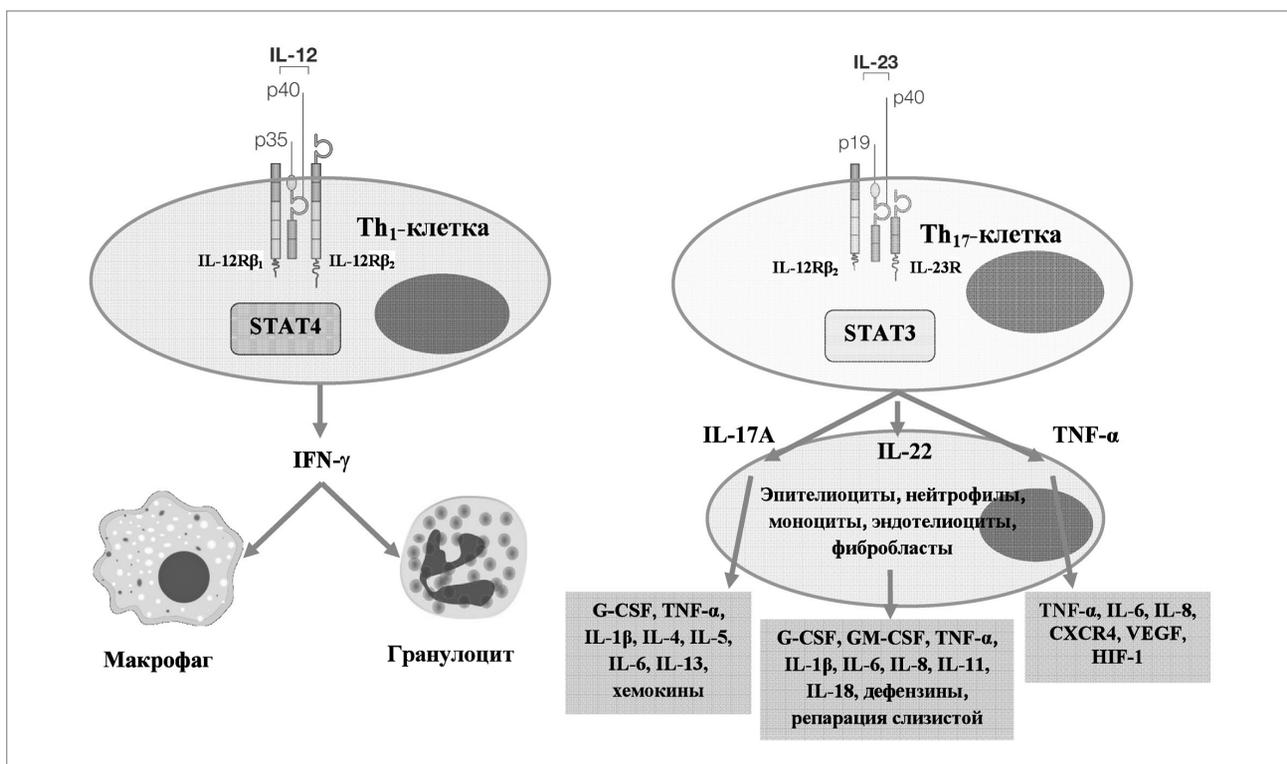


Рис. Цитокиновые пути IL-12-IFN- γ и IL-23-IL-17 при клебсиеллезной пневмонии

секреции IL-17A обусловлена функционированием как IL-23-зависимыми, так и IL-23-независимыми механизмами. Секрецию IL-17A IL-23-зависимым и IL-23-независимым способом выполняют два различных типа IL-17A-продуцирующих $\gamma\delta$ T-клеток. В положительной регуляции продукции IL-17A в организме человека также участвуют TGF- β и IL-6, в отрицательной — IL-4 и IL-13 [22,70].

Реализация действия IL-17 опосредуется представителями семейства рецепторов IL-17: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD и IL-17RE [28]. Рецептор IL-17RA является общим для многих представителей семейства IL-17, в то время как IL-17RC представляет собой единственный рецептор для IL-17A и IL-17F. Данные цитокины — IL-17A и IL-17F — представляют собой критические цитокиновые факторы иммунной защиты слизистых оболочек при развитии воспалительных заболеваний [52]. Поляризованные эпителиальные клетки дыхательных путей отвечают на действие IL-17A представлением на базолатеральной поверхности цитоплазматической мембраны рецепторов IL-17RA и IL-17RC [15,84,103]. У нокаутных мышей *Il17ra*^{-/-} или *Il17rc*^{-/-} наблюдается нарушение рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения легких и дефекты бактериального клиренса *Klebsiella pneumoniae*. Также ингаляционное введение *Klebsiella pneumoniae* данным нокаутным мышам сопровождается очень низким уровнем экспрессии хемокина Cxcl5, а интраназальное введение рекомбинантного Cxcl5 способствовало восстановлению уровня привлечения нейтрофилов и активности бактериального клиренса [17]. Авторы считают, что секретоглобин Scgb1a1-экспрессирующие эпителиоциты слизистой оболочки респираторного тракта под влиянием *Klebsiella pneumoniae*-индуцибельной продукции IL-17A секретируют CXCL5, который рекрутирует нейтрофилы.

Возбуждение рецептора IL-17RA через JAC/TRAF6/IKK сигнальный путь приводит к активации фактора транскрипции NF- κ B эпителиальных и эндотелиальных клеток, фибробластов, моноцитов респираторного тракта, который обуславливает индукцию экспрессии антимикробных пептидов и протеинов (HBD-2 и S100A9, S100A7, S100A8), G-CSF, TNF- α , интерлейкинов (IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13), молекул адгезии (ICAM-1), хемокинов (CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL6, CXCL8, CCL11, CCL2), простагландина E2

(PGE 2) [9]. Однако основной функцией IL-17A во время клебсиеллезной инфекции является рекрутирование моноцитов и нейтрофилов. IL-17A, повышая уровень продукции хемокинов CCL2 и CCL7, увеличивает рекрутирование макрофагов в очаг поражения легких [34]. Используя нокаутных мышей *Il17ra*^{-/-}, Peng Ye и соавт. [108] установили, что IL-17A имеет решающее значение для индукции G-CSF, как ключевого регулятора гранулопоэза в ответ на инфекционное поражение легких.

Отсутствие IL-17A, как цитокина, который содействует рекрутированию моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, достоверно ухудшает течение клебсиеллезной инфекции [5].

Таким образом, IL-17A играет решающую роль в обеспечении выживания при пневмонии, индуцированной *Klebsiella pneumoniae*.

IL-22

Интерлейкин IL-22 является представителем семейства IL-10, которое состоит из собственно IL-10, субсемейства IL-20 (IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26) и субсемейства IFN- γ (IL-28 α , IL-28 β , IL-29). IL-22 — наиболее изученный представитель субсемейства IL-20 [23,102]. Человеческий IL-22 активирует родственный ему рецептор, находясь в мономерной форме, что является необычным феноменом для представителей семейства IL-10, как правило, активных только в виде димеров. IL-22 способен образовывать гомокомплексы более высокого порядка — тетрамеры, предств. рецептор IL-22 — IL-22R — является гетеродимером, состоящим из субъединиц IL-22R1 и IL-10R2. Цитокин IL-22 первоначально связывается с субъединицей IL-22R1, что приводит к ее конформационным изменениям, позволяя IL-22R1 связываться с IL-10R2. Взаимодействие IL-22R1 с IL-10R2 инициирует возбуждение киназы JAK1, TYK2, активируя фактор трансдукции сигнала и активатора транскрипции 1 (signal transducer and activator of transcription 3 — STAT3), и, возможно, STAT1, STAT5, а также киназы p38, ERK, JNK [47]. В регуляции взаимодействия IL-22 и IL-22R принимает участие IL-22-связывающий белок (IL-22BP), который представляет собой солютабный рецептор IL-22 и характеризуется высокой гомологией с последовательностью с IL-22R1. Протеин IL-22BP взаимодействует с IL-22, блокируя активацию рецептора [2,20]. Самым активным

индуктором продукции IL-22BP является ретиноевая кислота [60].

Продуцентами IL-22 являются CD4⁺T-лимфоциты (Th₁-, Th₁₇- и Th₂₂-клетки), NK-, NKT-клетки (natural killer T cell), врожденные лимфоидные клетки (ILC) и, возможно, CD8⁺T-лимфоциты. У мышей Th₁₇-клетки представляют собой основной продуцент IL-22. Общими чертами клеток, продуцирующих IL-22, считают экспрессию ROR γ t, наличие рецептора AHR и чувствительность к IL-23, который активирует эти клетки. Активация TLR данных клеток вызывает продукцию IL-22 [102]. Также и некоторые цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-23, TGF- β и TNF- α) вызывают продукцию IL-22 [101].

Возбуждение рецептора может привести к продукции провоспалительных цитокинов G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-11, IL-18, LPS-связывающего протеина, дефензинов, липокалина-2 и способствовать регенерации ткани [20,35,56].

Эффективный саногенез пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, требует обязательного участия IL-22. Исследуя саногенетическую роль IL-22, Xin Xu и соавт. [104] обнаружили, что у нокаутных мышей *Il22^{-/-}* клебсиеллезная пневмония протекает с высокой вероятностью летального исхода, в отличие от мышей дикого типа. Введение анти-IL-22 антител мышам, инфицированным *Klebsiella pneumoniae*, приводит к летальному исходу в течение 24 часов в 100% случаев [5]. Причем клебсиеллезная инфекция у мышей с фармакологической инактивацией IL-22 характеризуется развитием летального исхода в более ранние сроки заболевания, чем у нокаутных мышей *Il17^{-/-}*. В связи с этим Shean J Aujla и соавт. [5] считают, что IL-22 играет более важную роль в защите слизистых оболочек макроорганизма при клебсиеллезной пневмонии, чем IL-17A. Также IL-22 обладает более высокой потенцией в активации продукции IL-6 и CCL3 в легких у мышей.

TNF- α

Роль провоспалительного цитокина TNF- α в реакциях механизмов неспецифической защиты при бактериальных пневмониях неоднозначна. Установлено, что пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается продукцией TNF- α миелоидными клетками, локализованными в области очага поражения [11]. Внутривентральное введение экзогенного

солютабного рецептора TNF- α (sTNFR) экспериментальным животным за два часа до ингаляционного инфицирования *Klebsiella pneumonia* приводит к значительному уменьшению представительства нейтрофилов, но не макрофагов, в бронхоальвеолярном лаваже. Фармакологическая инактивация TNF- α сопровождается увеличением КОЕ *Klebsiella pneumonia* в 19 раз в гомогенатах легочной ткани и в 13 раз в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой животных. Снижение активности TNF- α приводит не только к увеличению бактериальной нагрузки в легочной ткани, но и к снижению выживаемости инфицированных животных [54]. Продукция TNF- α является MyD88-зависимой реакцией. Инфицирование бактериями *Klebsiella pneumonia* альвеолярных макрофагов человека, предварительно обработанных MyD88-блокирующим пептидом, сопровождается более низким уровнем синтеза TNF- α , IL-6 и IL-8 [11]. И наоборот — введение экзогенного TNF- α приводит к увеличению клиренса бактерий *Klebsiella pneumonia* и уровня выживаемости инфицированных мышей [53].

Мыши, лишённые рецептора TNFR1 (*Tnfr1^{-/-}*), отличаются очень высокой летальностью после внутривенного введения бактерий *Klebsiella pneumonia*. Представляет интерес тот факт, что у мышей *Tnfr1^{-/-}* в первые три дня после инфицирования *Klebsiella pneumonia* бактериальная нагрузка в легочной ткани не превышает таковую, наблюдаемую у мышей дикого типа. Отличительной особенностью мышей *Tnfr1^{-/-}* является повышенная продукция IL-12, TNF- α , IFN- γ и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL4) на протяжении первых 24 часов и IFN- γ на 3 сутки после инфицирования *Klebsiella pneumonia* [63].

Интерфероны

Развитие пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается возбуждением TLR (TLR2, TLR4, TLR6, TLR9) и цитоплазматических образ-распознающих рецепторов: NLR, ДНК-сенсоров, активирующих сигнальные пути, которые приводят к транскрипции интерфероновых генов [97]. Интерфероны, синтез которых является характерным проявлением пневмонии, играют существенную роль в реализации антибактериальной защиты, развитии адекватного воспалительного процесса и иммунного ответа. IFN модулируют транскрипцию IFN-стимулируемых генов (ISG), которые определяют уровень активности анти-

бактериальной защиты от *Klebsiella pneumoniae*, цитотоксической активности НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL).

Интерфероны I типа

В ответ на индукцию PAMP *Klebsiella pneumoniae* все ядерные, в том числе и малодифференцированные, клетки организма продуцируют IFN I типа. Основным источником IFN I типа в ткани легкого являются альвеолярные макрофаги [97].

Holger Hackstein и соавт. [36] установили, что развитие клебсиеллезной пневмонии в острой фазе заболевания сопряжено с увеличением представительства плазмацитоидных дендритных клеток (plasmacytoid dendritic cell – pDC), которые продуцируют большие объемы IFN- α . В очищенной культуре пульмональных pDC, полученных от *Klebsiella pneumoniae*-инфицированных мышей, отмечается высокая концентрация мРНК IFN- α .

Однако саногенетическая роль IFN I типа при клебсиеллезной пневмонии до настоящего времени остается не выясненной.

Интерферон II типа

Роль IFN- γ при острых инфекциях, вызванных внеклеточными бактериальными патогенами, до настоящего времени остается неопределенной. Было показано, что IFN- γ способствует бактериальному клиренсу при пневмониях, вызванных *Streptococcus pneumoniae* [62] и *Pseudomonas aeruginosa* [105]. В то же время продемонстрировано, что высокая продукция IFN- γ способствует неблагоприятному течению инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* [80].

При клебсиеллезной пневмонии IFN- γ представляет собой фактор, необходимый для реализации эффективного процесса выздоровления. Так, Thomas A. Moore и соавт. [18] продемонстрировали, что интратрахеальное введение бактерий *Klebsiella pneumoniae* мышам с нокаутом гена *Ifng* (*Ifng*^{-/-}) сопровождается значительно более высоким уровнем смертности, чем у мышей дикого типа. У погибших от клебсиеллезной пневмонии нокаутных животных наблюдается 100-кратное увеличение КОЕ *Klebsiella pneumoniae* в гомогенатах легких в течение двух суток после инфицирования. В то же время у мышей *Ifng*^{-/-} клебсиеллезная инфекция протекает с достоверно менее выраженным поражением печени. Гиперпродукция IFN- γ приводит к развитию бактериемии. Tetsushi Toyonaga и соавт. [94] предпо-

ложили, что чрезмерная продукция IFN- γ приводит к снижению резистентности организма к бактериальным патогенам.

Во время клебсиеллезной пневмонии IFN- γ , вероятно, продуцируемый активированными Th1-лимфоцитами, лимфоидными клетками, в том числе НК-клетками, взаимодействуя с рецептором IFNGR1/2, который экспрессируется гепатоцитами, эндотелиальными клетками, макрофагальными клетками Бровича–Купфера, способствует фосфорилированию факторов транскрипции STAT1 и STAT3, которые в последующем образуют гомо- или гетеродимеры. Димеризованные формы STAT1 и STAT3 транслоцируются в ядро клетки и модулируют активность экспрессии многочисленных генов, участвующих в процессе воспаления. Так, IFN- γ индуцирует экспрессию нескольких хемокинов (CCL20, CXCL5, CXCL9, CXCL10) и молекулы адгезии (ICAM-1 и VCAM-1). *Klebsiella pneumoniae*-ассоциированная индукция приводит к повышению экспрессии CXCL10, ICAM-1 и VCAM-1 в 152, 18 и 25 раз, соответственно. Также IFN- γ , индуцированный бактериями *Klebsiella pneumoniae*, вызывает апоптоз гепатоцитов [57].

Противовоспалительные цитокины

Соотношение между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами – важный патогенетический фактор, определяющий развитие инфекционного процесса. От данного цитокинового баланса зависят течение и исход пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*.

IL-10

Известно, что LPS патогенных бактерий в состоянии индуцировать продукцию IL-10, который способствует подавлению воспалительной реакции, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов, в частности IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ [21,25,44,64]. Также и LPS бактерий *Klebsiella pneumoniae* индуцирует продукцию IL-10 [78]. Однако IL-10-ассоциированное подавление воспалительной реакции препятствует клиренсу инвазивных микробных патогенов, в том числе и *Klebsiella pneumoniae* [109]. Интерлейкин-10 принимает участие в регуляции эффероцитоза – процесса поглощения макрофагами апоптотических нейтрофилов [3,48].

По мнению Stephanie L. Pore и соавт. [74], для обеспечения эффективного бактериального клиренса необходимо отсутствие IL-10 в

очаге поражения в ранний период инфекционного процесса и его обязательное присутствие в периоде реконвалесценции заболевания.

Установлено, что инфицирование *Klebsiella pneumoniae* сопровождается повышением уровня концентрации мРНК в ткани легкого как провоспалительных цитокинов, так и противовоспалительного IL-10. Концентрация мРНК интерлейкина IL-10 достигает максимальных значений через 48 часов после инфицирования. Введение анти-IL-10-антител приводит к усилению продукции TNF- α , CCL3, CXCL2 и повышению активности бактериального клиренса [33].

Согласно данным исследования Stephanie L. Pore и соавт. [74], одним из важнейших продуцентов IL-10 в легочной ткани при клебсиеллезной инфекции являются резидентные CD11b⁺Gr1^{int}F4/80⁺-клетки. Известно, что гемопоэтические стволовые клетки (hematopoietic stem and progenitor cells — HSPC) в экстрамедуллярных тканях, включая легочную ткань, в присутствии LPS могут дифференцироваться в CD11c⁺Gr1⁺-клетки [51,61]. Данные супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cell — MDSC) Gr1^{int} клетки продуцируют IL-10 и участвуют в эффероцитозе апоптотических нейтрофилов. Интересно отметить, что эффероцитоз, осуществляемый MDSC-подобными Gr1^{int} клетками, индуцируется IL-10 на стадии разрешения воспалительного процесса. У нокаутных мышей с делецией гена фактора транскрипции STAT1 (*Stat1*^{-/-}) во время клебсиеллезной пневмонии наблюдается увеличение представительства MDSC-подобных клеток и уровня концентрации IL-10 в очаге поражения легких в сочетании со снижением уровня инфильтрации нейтрофилами. Однако данная рестрикция нейтрофильного притока в очаг воспаления легких не сопровождается увеличением вероятности летального исхода заболевания [74]. Stephanie L. Pore и соавт. [74] считают, что ингибирование активности фактора транскрипции STAT1 в сочетании с антибиотикотерапией может стать новой терапевтической стратегией лечения неконтролируемой клебсиеллезной пневмонии.

Повреждение легочной ткани при клебсиеллезной пневмонии сопровождается высвобождением аларминов (damage-associated molecular pattern — DAMP), в частности кардиолипина, который ингибирует продукцию противовоспалительного IL-10 CD11b⁺Ly6G^{int}

Ly6C^{lo}F4/80⁺ клетками. Кардиолипин индуцирует сумоилизацию фактора транскрипции PPAR- γ , что обуславливает рекрутирование репрессивного NCOR/HDAC3 комплекса на промотор гена IL-10, но не на промотор гена TNF, тем самым усиливая воспалительный процесс. Ингибирование активности гистоновой деацетилазы HDAC3 сопровождается усилением процесса ацетилирования гистона H3 в регионе промотора IL-10, что приводит к активности транскрипции гена *IL-10* и повышению концентрации IL-10 в ткани пораженного легкого. Возможно, применение лекарственных средств, влияющих на активность HDAC3, может быть целесообразным при лечении клебсиеллезной пневмонии, протекающей с неконтролируемым воспалением легочной ткани [14].

Значение IL-10 в патогенезе клебсиеллезной инфекции показано на мышинной модели, лишенной продукции данного интерлейкина. Установлено, что выживаемость дикого типа мышей при инфицировании дозой 100 КОЕ *Klebsiella pneumoniae* составляет 100%, при инфицировании более высокими дозами (1000 КОЕ) — около 50%. Инфицирование дозой менее 100 КОЕ *Klebsiella pneumoniae* является недостаточным для индукции раннего рекрутирования нейтрофилов, что способствует развитию летального исхода у нокаутных мышей *Il10*^{-/-}. У нокаутных мышей, лишенных продукции IL-10 (*Il10*^{-/-}), уровень летальности при клебсиеллезной пневмонии, вызванной высокими дозами бактерий *Klebsiella pneumoniae*, достоверно ниже, чем у мышей дикого типа. Инфицирование дозой 1000 КОЕ *Klebsiella pneumoniae* сопровождается ранней летальностью мышей дикого типа и поздней (через 144 часа и позже после инфицирования) у нокаутных мышей *Il10*^{-/-} [74].

Учитывая, что гиперэкспрессия IL-10 у неинфицированных мышей приводит к увеличению продукции Th2-ассоциированных интерлейкинов — IL-5 и IL-13 и хемокинов CCL2 и CCL-3 [86], а пролонгированная гиперэкспрессия IL-10 через взаимодействие CCL2 с CCR2 индуцирует рекрутирование, активацию M2-макрофагов и развитие фиброза легких [87,99], избыточная продукция IL-10 может изменять характер саногенеза клебсиеллезной инфекции. Vladislav A. Dolgachev и соавт. [19] продемонстрировали, что избыточная экспрессия IL-10 в ткани легкого индуцирует альтернативную активацию альвеолярных M2-макрофагов, что

снижает активность внутриклеточного бактериального киллинга и приводит к более выраженной бактериемии и повышенной летальности при клебсиеллезной пневмонии.

Таким образом, избыточная продукция ИЛ-10 в ранний период воспалительного процесса приводит к М2-сдвигу макрофагального фенотипа и снижает внутриклеточный киллинг бактерий *Klebsiella pneumoniae*, что способствует развитию бактериемии и танатогенеза у мышей

при *Klebsiella pneumoniae*-индуцированном воспалении легких. В позднем периоде клебсиеллезной пневмонии продукция ИЛ-10 обеспечивает протективное действие, предупреждающее поражение легочной ткани, за счет индукции эффероцитоза апототических нейтрофилов, а дефицит ИЛ-10 приводит к пролонгированному и неэффективному воспалительному процессу.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А.Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш. — Київ: Приватна друкарня ФО-П, Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
- Akil H. IL22/IL-22R pathway induces cell survival in human glioblastoma cells/ H. Akil, A. Abbaci, F. Laloue et al// PLoS One. 2015 Mar 20;10(3):e0119872. doi: 10.1371/journal.pone.0119872.
- Angsana J. Efferocytosis as a regulator of macrophage chemokine receptor expression and polarization / J. Angsana, J. Chen, L. Liu, C.A. Haller, E.L. Chaikof // Eur J Immunol. 2016 Jul;46(7):1592—9. doi: 10.1002/eji.201546262.
- Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease// Cytokine Growth Factor Rev. 2002 Aug-Oct;13(4-5):323-40. doi: 10.1016/S1359-6101(02)00020-5.
- Aujla S.J. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia/ S.J. Aujla, Y.R. Chan, M. Zheng et al// Nat Med. 2008 Mar;14(3):275—81. doi: 10.1038/nm1710.
- Bachmann M. IL-36γ/IL-1F9, an innate T-bet target in myeloid cells/ M. Bachmann, P. Scheiermann, L. Hardle, J. Pfeilschifter, H. Muhl// J Biol Chem. 2012 Dec 7;287(50):41684—96. doi: 10.1074/jbc.M112.385443.
- Becher B., Tugues B., Greter M. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation// Immunity. 2016 Nov 15;45(5):963—973. doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.026.
- Behzadi P., Behzadi E., Ranjbar R. IL-12 Family Cytokines: General Characteristics, Pathogenic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways// Acta Microbiol Immunol Hung. 2016 Mar;63(1):1—25. doi: 10.1556/030.63.2016.1.1.
- Bloodworth M.H. STAT6 Signaling Attenuates Interleukin-17-Producing γδ T Cells during Acute Klebsiella pneumoniae Infection/ M.H. Bloodworth, D.C. Newcomb, D.E. Dulek et al// Infect Immun. 2016 Apr 22;84(5):1548—55. doi: 10.1128/IAI.00646-15.
- Borthwick L.A. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung// Semin Immunopathol. 2016 Jul;38(4):517—34. doi: 10.1007/s00281-016-0559-z.
- Cai S. Both TRIF- and MyD88-dependent signaling contribute to host defense against pulmonary Klebsiella infection/ S. Cai, S. Batra, L. Shen, N. Wakamatsu, S. Jeyaseelan// J Immunol. 2009 Nov 15;183(10):6629—38. doi: 10.4049/jimmunol.0901033.
- Cai S., Batra S., Wakamatsu N. NLR4 inflammasome-mediated production of IL-1β modulates mucosal immunity in the lung against gram-negative bacterial infection// J Immunol. 2012 Jun 1;188(11):5623—35. doi: 10.4049/jimmunol.1200195.
- Campos A.C., Albiero J., Ecker A.B. Outbreak of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K pneumoniae: A systematic review// Am J Infect Control. 2016 Nov 1;44(11):1374—1380. doi: 10.1016/j.ajic.2016.03.022.
- Chakraborty K. The mito-DAMP cardiolipin blocks IL-10 production causing persistent inflammation during bacterial pneumonia/ K. Chakraborty, M. Raundhal, B.B. Chen et al// Nat Commun. 2017 Jan 11;8:13944. doi: 10.1038/ncomms13944.
- Chang S.H., Dong C. Signaling of interleukin-17 family cytokines in immunity and inflammation// Cell Signal. 2011 Jul;23(7):1069—75. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.11.022.
- Chen K. IL-17 Receptor Signaling in the Lung Epithelium Is Required for Mucosal Chemokine Gradients and Pulmonary Host Defense against K. pneumoniae/ K. Chen, T. Eddens, G. Trevejo-Nunez et al// Cell Host Microbe. 2016 Nov 9;20(5):596—605. doi: 10.1016/j.chom.2016.10.003.
- Deng J.C. STAT4 is a critical mediator of early innate immune responses against pulmonary Klebsiella infection/ J.C. Deng, X. Zeng, M. Newstead et al// J Immunol. 2004 Sep 15;173(6):4075—83. doi: 10.4049/jimmunol.173.6.4075.
- Divergent role of gamma interferon in a murine model of pulmonary versus systemic Klebsiella pneumoniae infection/ T.A. Moore, M.L. Perry, A.G. Getsoian, M.W. Newstead, T.J. Standiford // Infect Immun. 2002 Nov;70(11):6310—8. doi: 10.1128/IAI.70.11.6310-6318.2002.
- Dolgachev V.A. Interleukin 10 overexpression alters survival in the setting of gram-negative pneumonia following lung contusion/ V.A. Dolgachev, B. Yu, L. Sun et al// Shock. 2014 Apr;41(4):301—10. doi: 10.1097/SHK.0000000000000123.
- Dudakov J.A., Hanash A.M., van den Brink M.R. Interleukin-22: immunobiology and pathology// Annu Rev Immunol. 2015;33:747—85. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414—112123.
- Duell B.L. Recent insights into microbial triggers of interleukin-10 production in the host and the impact on infectious disease pathogenesis/ B.L. Duell, C.K. Tan, A.J. Carey et al// FEMS Immunol Med Microbiol. 2012 Apr;64(3):295—313. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00931.x.
- Dulek D.E. Allergic airway inflammation decreases lung bacterial burden following acute Klebsiella pneumoniae infection in a neutrophil- and CCL8-dependent manner/ D.E. Dulek, D.C. Newcomb, K. Goleniewska et al // Infect Immun. 2014 Sep;82(9):3723—39. doi: 10.1128/IAI.00035-14.
- Eidenschenk C. Role of IL-22 in microbial host defense/ C. Eidenschenk, S. Rutz, O. Liesenfeld, W. Ouyang// Curr Top Microbiol Immunol. 2014;380:213—36. doi: 10.1007/978—3—662—43492_5_10.
- Espinosa V. Inflammatory monocytes orchestrate innate antifungal immunity in the lung/ V. Espinosa, A. Jhingran, O. Dutta et al// PLoS Pathog. 2014 Feb 20;10(2):e1003940. doi: 10.1371/journal.ppat.1003940.
- Fagundes C.T. Transient TLR activation restores inflammatory response and ability to control pulmonary bacterial infection in germfree mice/ C.T. Fagundes, F.A. Amaral, A.T. Vieira et al// J Immunol. 2012 Feb 1;188(3):1411-20. doi: 10.4049/jimmunol.1101682.
- Floss D.M. Insights into IL-23 biology: From structure to function/ D.M. Floss, J. Schroder, M. Franke, J. Scheller// Cytokine Growth Factor Rev. 2015 Oct;26(5):569—78. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.005.
- Fung C.P. Immune response and pathophysiological features of Klebsiella pneumoniae liver abscesses in an animal model/ C.P. Fung, F.Y. Chang, J.C. Lin et al// Lab Invest. 2011 Jul;91(7):1029—39. doi: 10.1038/abinvest.2011.52.
- Gaffen S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family// Nat Rev Immunol. 2009 Aug;9(8):556—67. doi: 10.1038/nri2586.
- Garlanda C., Dinarello C.A., Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future// Immunity. 2013 Dec 12;39(6):1003—18. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010.
- Gee K. The IL-12 family of cytokines in infection, inflammation and autoimmune disorders/ K. Gee, C. Guzzo, N.F. Che Mat, W. Ma, A. Kumar // Inflamm Allergy Drug Targets. 2009 Mar;8(1):40—52. doi: 10.2174/187152809787582507.
- Goriely S., Neurath M.F., Goldman M. How microorganisms tip the balance between interleukin-12 family members// Nat Rev Immunol. 2008 Jan;8(1):81—6. doi: 10.1038/nri2225.
- Greenberger M.J. IL-12 gene therapy protects mice in lethal Klebsiella pneumoniae/ M.J. Greenberger, S.L. Kunkel, R.M. Strieter et al// J Immunol. 1996 Oct 1;157(7):3006—12. PMID: 8816409.

33. Greenberger M.J. Neutralization of IL-10 increases survival in a murine model of Klebsiella pneumoniae/ Greenberger M.J., Strieter R.M., Kunkel S.L. et al// *J Immunol*. 1995 Jul 15;155(2):722–9. PMID: 7608550.
34. Gresnigt M.S., van de Veerdonk F.L. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease// *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):458–65. doi: 10.1016/j.smim.2013.11.003.
35. Guillon A. Neutrophil proteases alter the interleukin-22-receptor-dependent lung antimicrobial defence/ A., Guillon Y. Jouan, D. Brea et al// *Eur Respir J*. 2015 Sep;46(3):771–82. doi: 10.1183/09031936.00215114.
36. Hackstein H. Modulation of respiratory dendritic cells during Klebsiella pneumoniae infection/ H. Hackstein, S. Kranz, A. Lippitsch et al// *Respir Res*. 2013 Sep 17;14:91. doi: 10.1186/1465-9921-14-91.
37. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity// *Nat Rev Immunol*. 2008 Jul;8(7):533–44. doi: 10.1038/nri2356.
38. Happel K.I. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against Klebsiella pneumoniae / K.I. Happel, P.J. Dubin, M. Zheng et al// *J Exp Med*. 2005 Sep 19;202(6):761–9.
39. Hasegawa H. Expanding Diversity in Molecular Structures and Functions of the IL-6/IL-12 Heterodimeric Cytokine Family/ H. Hasegawa, I. Mizoguchi, Y. Chiba et al// *Front Immunol*. 2016 Nov 4;7:479. doi: 10.3389/fimmu.2016.00479.
40. Holden V.I. Klebsiella pneumoniae siderophores induce inflammation, bacterial dissemination, and HIF-1 α stabilization during pneumonia/ 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.
41. 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 et al// *Mol Med*. 2012 Sep 25;18:1067–75. doi: 10.2119/molmed.2011.00450.
42. Hsieh P.F. The Klebsiella pneumoniae YfgL (BamB) lipoprotein contributes to outer membrane protein biogenesis, type-1 fimbriae expression, anti-phagocytosis, and in vivo virulence/ P.F. Hsieh, C.R. Hsu, C.T. Chen, T.L. Lin, J.T. Wang // *Virulence*. 2016 Jul 3;7(5):587–601. doi: 10.1080/21505594.2016.1171435.
43. Huet O. Protective Effect of Inflammasome Activation by Hydrogen Peroxide in a Mouse Model of Septic Shock/ O. Huet, R.J. Pickering, C. Tikellis et al// *Crit Care Med*. 2016 Oct 3. doi: 10.1097/CCM.0000000000002070.
44. Inoue M. T cells down-regulate macrophage TNF production by IRAK1-mediated IL-10 expression and control innate hyperinflammation/ M. Inoue, T. Arikawa, Y.H. Chen et al// *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Apr 8;111(14):5295–300. doi: 10.1073/pnas.1321427111.
45. Iriguchi S. T-cell-restricted T-bet overexpression induces aberrant hematopoiesis of myeloid cells and impairs function of macrophages in the lung/ S. Iriguchi, N. Kikuchi, S. Kaneko et al// *Blood*. 2015 Jan 8;125(2):370–82. doi: 10.1182/blood-2014-05-575225.
46. Isler P. Interleukin-12 production by human alveolar macrophages is controlled by the autocrine production of interleukin-10/ P. Isler, B.G. de Rochemonteix, F. Songeon, N. Boehringer, L.P. Nicod// *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999 Feb;20(2):270–8. doi: 10.1165/ajrcmb.20.2.3313.
47. Khawar M.B. How Does Interleukin-22 Mediate Liver Regeneration and Prevent Injury and Fibrosis?/ M.B. Khawar, F. Azam, N. Sheikh, K. Abdul Mujeeb// *J Immunol Res*. 2016;2016:2148129. doi: 10.1155/2016/2148129.
48. Kimani S.G. Contribution of Defective PS Recognition and Efferocytosis to Chronic Inflammation and Autoimmunity/ S.G. Kimani, K. Geng, C. Kasikara et al// *Front Immunol*. 2014 Nov 10;5:566. doi: 10.3389/fimmu.2014.00566.
49. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine// *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 2:S2. doi: 10.1186/ar1916.
50. Kovach M.A. IL-36 γ is secreted in microparticles and exosomes by lung macrophages in response to bacteria and bacterial components/ M.A. Kovach, B.H. Singer, M.W. Newstead et al// *J Leukoc Biol*. 2016 Aug;100(2):413–21. doi: 10.1189/jlb.4A0315-087R.
51. Kovtonyuk L.V. Inflamm-Aging of Hematopoiesis, Hematopoietic Stem Cells, and the Bone Marrow Microenvironment/ L.V. Kovtonyuk, K. Fritsch, X. Feng, M.G. Manz, H. Takizawa// *Front Immunol*. 2016 Nov 14;7:502. doi: 10.3389/fimmu.2016.00502.
52. Kumar P., Subramaniam G. Molecular underpinnings of Th17 immune-regulation and their implications in autoimmune diabetes// *Cytokine*. 2015 Feb;71(2):366–76. doi: 10.1016/j.cyto.2014.10.010.
53. Laichalk L.L. Intrapulmonary delivery of tumor necrosis factor agonist peptide augments host defense in murine gram-negative bacterial pneumonia/ L.L. Laichalk, K.A. Bucknell, G.B. Huffnagle et al// *Infect Immun*. 1998 Jun;66(6):2822–6. PMID: 9596755.
54. Laichalk L.L. Tumor necrosis factor mediates lung antibacterial host defense in murine Klebsiella pneumoniae/ L.L. Laichalk, S.L. Kunkel, R.M. Strieter et al// *Infect Immun*. 1996 Dec;64(12):5211–8. PMID: 8945568.
55. Lee W. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs)/ W. Lee, J.L. Huang, K.W. Yeh et al// *J Formos Med Assoc*. 2011 Dec;110(12):750–8. doi: 10.1016/j.jfma.2011.11.004.
56. Li A. IL-22 Up-Regulates β -Defensin-2 Expression in Human Alveolar Epithelium via STAT3 but Not NF- κ B Signaling Pathway/ A. Li, Y. Gan, R. Wang et al// *Inflammation*. 2015;38(3):1191–200. doi: 10.1007/s10753-014-0083-z.
57. Lin Y.C. Activation of IFN- γ /STAT/IRF-1 in hepatic responses to Klebsiella pneumoniae infection/ Y.C. Lin, M.C. Lu, C. Lin et al// *PLoS One*. 2013 Nov 6;8(11):e79961. doi: 10.1371/journal.pone.0079961.
58. Lindell D.M. Macrophage inflammatory protein 1 α /CCL3 is required for clearance of an acute Klebsiella pneumoniae pulmonary infection/ D.M. Lindell, T.J. Standiford, P. Mancuso et al// *Infect Immun*. 2001 Oct;69(10):6364–9. doi: 10.1128/IAI.69.10.6364-6369.2001.
59. Mancilla J., Garcia P., Dinarello C.A. The interleukin-1 receptor antagonist can either reduce or enhance the lethality of Klebsiella pneumoniae sepsis in newborn rats// *Infect Immun*. 1993 Mar;61(3):926–32. PMID: 8432613.
60. Martin J.C. Interleukin-22 binding protein (IL-22BP) is constitutively expressed by a subset of conventional dendritic cells and is strongly induced by retinoic acid/ J.C. Martin, G. Beriou, M. Heslan et al// *Mucosal Immunol*. 2014 Jan;7(1):101–13. doi: 10.1038/mi.2013.28.
61. Massberg S. Immunosurveillance by hematopoietic progenitor cells trafficking through blood, lymph, and peripheral tissues/ S. Massberg, P. Schaerli, I. Knezevic-Maramica et al// *Cell*. 2007 Nov 30;131(5):994–1008. doi: 10.1016/j.cell.2007.09.047.
62. Mina M.J., Brown L.A., Klugman K.P. Dynamics of Increasing IFN- γ Exposure on Murine MH-S Cell-Line Alveolar Macrophage Phagocytosis of Streptococcus pneumoniae// *J Interferon Cytokine Res*. 2015 Jun;35(6):474–9. doi: 10.1089/jir.2014.0087.
63. Moore T.A. Increased mortality and dysregulated cytokine production in tumor necrosis factor receptor 1-deficient mice following systemic Klebsiella pneumoniae infection/ T.A. Moore, M.L. Perry, A.G. Getsoian et al// *Infect Immun*. 2003 Sep;71(9):4891–900. doi: 10.1128/IAI.71.9.4891-4900.2003.
64. Morris M., Li L. Molecular mechanisms and pathological consequences of endotoxin tolerance and priming// *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012 Feb;60(1):13–8. doi: 10.1007/s00005-011-0155-9.
65. Murakami T. Two Types of Interleukin 17A-Producing $\gamma\delta$ T Cells in Protection Against Pulmonary Infection With Klebsiella pneumoniae / T. Murakami, S. Hatano, H. Yamada, Y. Iwakura, Y. Yoshikai// *J Infect Dis*. 2016 Dec 1;214(11):1752–1761. doi: 10.1093/infdis/jiw443.
66. Naka T., Nishimoto N., Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine// *Arthritis Res*. 2002;4 Suppl 3:S233–42. doi: 10.1186/ar565.
67. Ness-Schwickerath K.J., Morita C.T. Regulation and function of IL-17A- and IL-22-producing $\gamma\delta$ T cells// *Cell Mol Life Sci*. 2011 Jul;68(14):2371–90. doi: 10.1007/s00018-011-0700-z.
68. Nishida A. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease/ A. Nishida, K. Hidaka, T. Kanda et al// *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Feb;22(2):303–14. doi: 10.1097/MIB.0000000000000654.
69. Oguz S.S., Sipahi E., Dilmen U. C-reactive protein and interleukin-6 responses for differentiating fungal and bacterial aetiology in late-onset neonatal sepsis// *Mycoses*. 2011 May;54(3):212–6. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01802.x.
70. Paczosa M.K., Meccas J. Klebsiella pneumoniae : Going on the Offense with a Strong Defense// *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016 Jun 15;80(3):629–61. doi: 10.1128/MMBR.00078-15.
71. Pantelidou I.M. Interactions of Klebsiella pneumoniae with the innate immune system vary in relation to clone and resistance phenotype/ I.M. Pantelidou, I. Galani, M. Georgitsi, G.L. Daikos, E.J. Giamarellos-Bourboulis// *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Nov;59(11):7036–43. doi: 10.1128/AAC.01405-15.
72. Parker D. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway/ D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince// *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):19–53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
73. Pedraza S. Clinical disease caused by Klebsiella in 2 unrelated patients with interleukin 12 receptor beta1 deficiency / S. Pedraza, J.L. Lezana, A. Samarina et al// *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):e971–6. doi: 10.1542/peds.2009-2504.
74. Poe S.L. STAT1-regulated lung MDSC-like cells produce IL-10 and effector apoptotic neutrophils with relevance in resolution of bacterial

- pneumonia/ S.L. Poe, M. Arora, T.B. Oriss et al// *Mucosal Immunol.* 2013 Jan;6(1):189–99. doi: 10.1038/mi.2012.62.
75. Ramirez-Alejo N., Santos-Argumedo L. Innate defects of the IL-12/IFN- γ axis in susceptibility to infections by mycobacteria and salmonella// *J Interferon Cytokine Res.* 2014 May;34(5):307–17. doi: 10.1089/jir.2013.0050.
 76. Rosler B., Herold S. Lung epithelial GM-CSF improves host defense function and epithelial repair in influenza virus pneumonia—a new therapeutic strategy?// *Mol Cell Pediatr.* 2016 Dec;3(1):29. doi: 10.1186/s40348-016-0055-5.
 77. Rubini A. Interleukin-6 and lung inflammation: evidence for a causative role in inducing respiratory system resistance increments// *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2013 Oct;12(5):315–21.
 78. Rukavina T., Ticac B., Vasiljev V. IL-10 in antilipopolsaccharide immunity against systemic Klebsiella infections// *Mediators Inflamm.* 2006;2006(6):69431. doi: 10.1155/MI/2006/69431.
 79. Rukavina T., Vasiljev V., Ticac B. Proinflammatory cytokines in antilipopolsaccharide immunity against Klebsiella infections// *Mediators Inflamm.* 2005 Jun 9;2005(2):88–95. DOI: 10.1155/MI.2005.88.
 80. Satorres S.E. IFN-gamma plays a detrimental role in murine defense against nasal colonization of *Staphylococcus aureus*/ S.E. Satorres, L.E. Alcaraz, E. Cargnelutti, M.S. Di Genaro// *Immunol Lett.* 2009 Apr 27;123(2):185–8. doi: 10.1016/j.imlet.2009.03.003.
 81. Shiomi A., Usui T. Pivotal roles of GM-CSF in autoimmunity and inflammation// *Mediators Inflamm.* 2015;2015:568543. doi: 10.1155/2015/568543.
 82. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity// *Nat Rev Immunol.* 2010 Feb;10(2):89–102. doi: 10.1038/nri2691.
 83. Sismanopoulos N. Mast cells in allergic and inflammatory diseases/ N. Sismanopoulos, D.A. Delivanis, K.D. Alysandratos et al// *Curr Pharm Des.* 2012;18(16):2261–77. doi: 10.2174/138161212800165997.
 84. Song X., Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling// *Cytokine.* 2013 May;62(2):175–82. doi: 10.1016/j.cyt.2013.03.014.
 85. Standiford L.R. TLR4-dependent GM-CSF protects against lung injury in Gram-negative bacterial pneumonia/ L.R. Standiford, T.J. Standiford, M.J. Newstead et al// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2012 Mar 1;302(5):L447–54. doi: 10.1152/ajplung.00415.2010.
 86. Sun L. Dual role of interleukin-10 in the regulation of respiratory syncytial virus (RSV)-induced lung inflammation/ L. Sun, T.T. Cornell, A. LeVine et al// *Clin Exp Immunol.* 2013 May;172(2):263–79. doi: 10.1111/cei.12059.
 87. Sun L. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2 activation in a CCL2/CCR2 axis/ L. Sun, M.C. Louie, K.M. Vannella. et al// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2011 Mar;300(3):L341–53. doi: 10.1152/ajplung.00122.2010.
 88. Sun L. Serum amyloid A induces interleukin-33 expression through an IRF7-dependent pathway/ L. Sun, Z. Zhu, N. Cheng, Q. Yan, R.D. Ye // *Eur J Immunol.* 2014 Jul;44(7):2153–64. doi: 10.1002/eji.201344310.
 89. Sutherland R.E. Mast cell IL-6 improves survival from Klebsiella pneumonia and sepsis by enhancing neutrophil killing/ R.E. Sutherland, J.S. Olsen, A. McKinstry, S.A. Villalta, P.J. Wolters *J Immunol.* 2008 Oct 15;181(8):5598–605. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5598.
 90. Sutton C.E. Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity/ C.E. Sutton, S.J. Lalor, C.M. Sweeney et al// *Immunity.* 2009 Aug 21;31(2):331–41. doi: 10.1016/j.immuni.2009.08.001.
 91. Tanabe M. Compensatory response of IL-1 gene knockout mice after pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae* / M. Tanabe, T. Matsumoto, K. Shibuya et al// *J Med Microbiol.* 2005 Jan;54(Pt 1):7–13. DOI: 10.1099/jmm.0.45736-0.
 92. Theoharides T.C. Mast cells and inflammation/ T.C. Theoharides, K.D. Alysandratos, A. Angelidou et al// *Biochim Biophys Acta.* 2012 Jan;1822(1):21–33. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.12.014.
 93. Thomsen K.L. Regulation of urea synthesis during the acute phase response in rats// *Dan Med J.* 2013 Apr;60(4):B4617. PMID: 23651724.
 94. Toyonaga T. Chronic active hepatitis in transgenic mice expressing interferon-gamma in the liver/ T. Toyonaga, O. Hino, S. Sugai et al// *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994 Jan 18;91(2):614–8. PMID: 8290572.
 95. Ushach I., Zlotnik A. Biological role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) on cells of the myeloid lineage// *J Leukoc Biol.* 2016 Sep;100(3):481–9. doi: 10.1189/jlb.3RU0316-144R.
 96. van Enckevort F.H. Reduced adrenal response and increased mortality after systemic *Klebsiella pneumoniae* infection in interleukin-6-deficient mice/ F.H. van Enckevort, C.G. Sweep, P.N. Span et al// *Eur Cytokine Netw.* 2001 Oct-Dec;12(4):581–6. PMID: 11781184.
 97. van Lieshout M.H. TIR-Domain-Containing Adaptor-Inducing Interferon- β (TRIF) Mediates Antibacterial Defense during Gram-Negative Pneumonia by Inducing Interferon- α 3B3/ M.H. van Lieshout, S. Florquin, C. Van't Veer, A.F. de Vos, T. van der Poll // *J Innate Immun.* 2015;7(6):637–46. doi: 10.1159/000430913.
 98. Vignali D.A., Kuchroo V.K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers// *Nat Immunol.* 2012 Jul 19;13(8):722–8. doi: 10.1038/ni.2366.
 99. Wang N. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance/ N. Wang, H. Liang, K. Zen et al// *Front Immunol.* 2014 Nov 28;5:614. doi: 10.3389/fimmu.2014.00614.
 100. Winkle S.M., Throop A.L., Herbst-Kralovetz M.M. IL-36 γ Augments Host Defense and Immune Responses in Human Female Reproductive Tract Epithelial Cells// *Front Microbiol.* 2016 Jun 17;7:955. doi: 10.3389/fmicb.2016.00955.
 101. Witte E. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection/ E. Witte, K. Witte, K. Warszawska, R. Sabat, K. Wolk // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010 Oct;21(5):365–79. doi: 10.1016/j.cytogr.2010.08.002.
 102. Wolk K. Biology of interleukin-22/ K. Wolk, E. Witte, K. Warszawska, R. Sabat// *Semin Immunopathol.* 2010 Mar;32(1):17–31. doi: 10.1007/s00281-009-0188-x.
 103. Wu F. The Role of Interleukin-17 in Lung Cancer/ F. Wu, J. Xu, Q. Huang et al// *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8494079.
 104. Xu X. Conventional NK cells can produce IL-22 and promote host defense in *Klebsiella pneumoniae* pneumonia/ X. Xu, I.D. Weiss, H.H. Zhang et al// *J Immunol.* 2014 Feb 15;192(4):1778–86. doi: 10.4049/jimmunol.1300039.
 105. Yamada M. Interferon- γ production by neutrophils during bacterial pneumonia in mice/ Yamada M., Gomez J.C., Chugh P.E. et al// *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 May 15;183(10):1391–401. doi: 10.1164/rccm.201004-0592OC.
 106. Yao X. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers/ X. Yao, J. Huang, H. Zhong et al// *Pharmacol Ther.* 2014 Feb;141(2):125–39. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004.
 107. Ye P. 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 Sep;25(3):335–40. doi: 10.1165/ajrcmb.25.3.4424.
 108. Ye P. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense/ P. Ye, F.H. Rodriguez, S. Kanaly et al// *J Exp Med.* 2001 Aug 20;194(4):519–27. PMID: 11514607.
 109. Yoshida K. Induction of interleukin-10 and down-regulation of cytokine production by *Klebsiella pneumoniae* capsule in mice with pulmonary infection/ K. Yoshida, T. Matsumoto, K. Tateda et al// *J Med Microbiol.* 2001 May;50(5):456–61. doi: 10.1099/0022-1317-50-5-456.

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.

Никulina 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.