

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 3

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.7(87):53-63; doi 10.15574/SP.2017.87.53

В статье на основании литературных данных освещена роль хемокинов и дефензинов в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Приведены сведения о значении хемокиновых рецепторов и экспрессирующих их клеток в обеспечении бактериального клиренса. Представлены TLR-ассоциированные сигнальные пути, участвующие в регуляции продукции дефензинов при клебсиеллезной пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, хемокины, дефензины.

Development of immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* (part 3)

Abaturov O.E., Nikulina A.O.

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

The role of chemokines and defensins in the development of immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* based on literature data is highlighted in the article. Data on chemokine receptors, expressed cells that involved in bacterial clearance, as well as TLR-associated signalling pathways involved in the regulation of defensin production in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* are presented.

Key words: pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, chemokines, defensins

Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Klebsiella pneumoniae*. Частина 3

О.Е. Абатуров, А.О. Никулина

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

У даній статті на підставі літературних даних висвітлено роль хемокінів і дефензину в розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Klebsiella pneumoniae*. Наведено відомості про значення хемокінових рецепторів і клітин, що їх експресують, у забезпеченні бактеріального кліренсу. Представлені TLR-асоційовані сигнальні шляхи, які беруть участь у регуляції продукції дефензину при клебсієльозній пневмонії.

Ключові слова: пневмонія, *Klebsiella pneumoniae*, хемокіни, дефензини.

Хемокины

Хемокины — хемоаттрактантные цитокины, которые являются ключевыми медиаторами, обеспечивающими миграцию клеток, особенно иммунной системы. В настоящее время описано 46 хемокинов и 20 хемокиновых рецепторов. Все хемокины действуют через рецепторы, которые обладают семью трансмембранными сегментами (7ТМ), ассоциированы с GPT-связывающими белками (G-белками) и представляют собой самое большое семейство родосипин-подобных 7ТМ рецепторов. Рецепторы хемокинов избирательно экспрессированы на отдельных популяциях лимфоцитов. Следует отметить, что некоторые хемокины могут выступать в качестве антимикробных пептидов. Молекулы большинства хемокинов содержат два связывающих сайта: сайт для связывания со специфическими рецепторами и сайт для связывания с углеводными группами протеогликанов. В соответствии с расположением консервативных остатков цистеина, хемокины подразделяются

на четыре различные семейства: С, СС, СХС, СХЗС (рис. 1) [32,44,47].

Хемокины семейств С и СХЗС

Краткая характеристика хемокинов семейств С и СХЗС представлена в таблице 1.

В настоящее время роль хемокинов семейства С в течении клебсиеллезной инфекции не установлена. Продемонстрировано, что рецептор СХЗС1 убикивитарно экспрессируется моноцитами, циркулирующими в периферическом русле крови, моноцитами и CD11b^{hi} дендритными клетками, присутствующими в очаге поражения легочной ткани во время

Сигнатура хемокинов			
Группа	Сигнатура	Название	
СХЗС:	СХХХС.....С.....С.....	СХЗС1	
СХС:	СХ.....С.....С.....С.....	СХС1#	
СС:	С.....С.....С.....С.....	СС1#	
С:	С.....С.....С.....	С1#	

Примечание: С — цистеиновый остаток

Рис. 1. Особенности строения молекул хемокинов различных групп [31]

Таблица 1

Хемокины семейств С и CX3С и их рецепторы [31,32]

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
XCL1	Лимфотактин (lymphotactin) α	XCR1 (CD8 DC, тимические DC)	Участие в презентации антигена дендритными клетками
XCL2	Лимфотактин β	XCR1 (CD8 DC, тимические DC)	Участие в презентации антигена DC
CX3CL1	Фрактактин (fractalkine)	CX3CR1 (DC, Mf, Mg, Mo, NK, Th1, нейроны)	Хемотаксис макрофагов, моноцитов, NK- и Th1-клеток

Примечание: DC – дендритные клетки (dendritic cells); Mf – макрофаги (macrophage); Mg – микроглия (microglial cell); Мо – моноциты (monocyte); NK – натуральные киллеры (natural killer); Th1 – Т-хелперы 1 типа (type 1 helper T cell)

инфекционного процесса, вызванного *Klebsiella pneumoniae* [24].

Хемокины семейства СС

Краткая характеристика хемокинов семейств СС представлена в таблице 2.

CCR1

Рецептор CCR1 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами (Th1-, Т-клетками памяти), натуральными киллерами, базофилами. В физиологических условиях CCR1 экспрессируется конститутивно, но на низком уровне активности. Уровень экспрессии CCR1 увеличивается у нейтрофилов после стимуля-

ции гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), а у моноцитов и макрофагов – в процессе дифференцировки. Лигандами CCR1 являются хемокины CCL3, CCL4 и CCL5 [23,61].

CCL3

Хемокин CCL3 играет одну из главных ролей в развитии воспаления при бактериальной пневмонии, способствуя выживанию инфицированных особей. Установлено, что семидневная выживаемость у нокаутных мышей *Ccl3*^{-/-} после интратрахеального введения бактерий *Klebsiella pneumoniae* составляет менее 10%, в то время как у диких мышей *Ccl3*^{+/+} –

Таблица 2

Хемокины семейства СС и их рецепторы [31,32]

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
CCL1	I-309 (inflammatory cytokine I-309)	CCR8 (DC, Mf, Mg, Mo, NK, Th2, CD4rm, Treg, Thym, NHC)	Участие в Th2-ответе
CCL2	MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)	CCR2 (Mf, Mo, NK, Th1, iDC, Ba)	Хемотаксис моноцитов и макрофагов
CCL3	MIP-1 α (macrophage inflammatory protein 1 α)	CCR1 (DC, Mf, Mo, N, NK, Th1, Tmem, Ba, NHC) CCR5 (DC, Mf, Mo, NK, Th1, CD4rm, Treg, T17, CTL, NHC)	Хемотаксис макрофагов, моноцитов и Т-клеток
CCL4	MIP-1 β (macrophage inflammatory protein 1 β)	CCR1 CCR3 CCR5 (DC, Mg, Eo, Ba, Th2, NHC)	Взаимодействие Т-клеток и дендритных клеток
CCL5	RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted)	CCR1 CCR3 CCR5	Хемотаксис Т-лимфоцитов памяти, моноцитов, дендритных клеток, эозинофилов, базофилов и тучных клеток
CCL6	C10, MRP-1	?	Не установлено
CCL7	MCP-3 (monocyte chemoattractant protein-3)	CCR1 CCR2 CCR3 CCR5	Участие в Th2-ответе
CCL8	MCP-2 (monocyte chemoattractant protein-2)	CCR1 CCR2	Участие в Th2-ответе
CCL9	MRP-2, MIP-1 γ (macrophage inflammatory protein 1 γ)	?	?
CCL11	Эотаксин (Eotaxin)	CCR3	Хемотаксис эозинофилов

Продолжение таблицы 2

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
CCL12	MCP-5	?	Хемотаксис эозинофилов, базофилов
CCL13	MCP-4	CCR1 CCR2 CCR3	?
CCL14	HCC-1 (new CC chemokine 1)	CCR1 CCR5	?
CCL15	HCC-3 (new CC chemokine 3)	CCR1 CCR3	?
CCL16	HCC-4 (new CC chemokine 4)	CCR1 CCR2 CCR5	Фактор матурации дендритных клеток
CCL17	TARC (thymus and activation-regulated chemokine)	CCR4	Участие в Th2-ответе
CCL18	PARC (pulmonary and activation-regulated chemokine)	CCR8	Хемотаксис Т- и В-клеток
CCL19	ELC (EBI1-ligand chemokine)	CCR7	Самонаведение Т- и дендритных клеток на лимфатический узел
CCL20	MIP-3 α	CCR6	Развитие GALT Самонаведение В- и дендритных клеток на GALT Th17-иммунный ответ
CCL21	SLC (secondary lymphoid tissue chemokine)	CCR7	Самонаведение Т- и дендритных клеток на лимфатический узел
CCL22	MDC (macrophage-derived chemokine)	CCR4 (DC, iDC, Mo, Th2, T17, Treg, eff/mem CD4CD8T)	Хемотаксис Th2- и Treg-клеток
CCL23	MPIF-1 (myeloid progenitor inhibitory factor 1)	CCR1	?
CCL24	Эотаксин (eotaxin)-2	CCR3	Хемотаксис эозинофилов
CCL25	TECK (thymus-expressed chemokine)	CCR9 (Thym, DC, pDC, gut-homing T-, B, DC)	Хемотаксис тимоцитов
CCL26	Эотаксин (eotaxin)-3	CCR3	Участие в Th2-ответе
CCL27	CTACK (cutaneous T cell-attracting chemokine)	CCR10 (skin-homing T)	Самонаведение Т-клеток на кожу
CCL28	MEC (mucosa-associated epithelial chemokine)	CCR3 CCR10	Самонаведение Т-клеток на слизистые оболочки

Примечание: Ba – базофилы (basophil); CD4 $_{rm}$ – резидентные CD4 $^{+}$ Т-клетки памяти (resident memory CD4 $^{+}$ T cell); CTL – цитотоксические Т-лимфоциты (cytotoxic T lymphocytes); Eo – эозинофилы (eosinophil); DC – дендритные клетки (dendritic cells); iDC – незрелые дендритные клетки; Mg – микроглия (microglial cell); Mo – моноциты (monocyte); Mf – макрофаги (macrophage); N – нейтрофилы (neutrophils); NHC – негемопоэтические клетки (nonhematopoietic cells); NK – натуральные киллеры; pDC – плазматцитоидные дендритные клетки (plasmacytoid DC); Th1 – Т-хелперы 1 типа (type 1 helper T cell); Th2 – Т-хелперы 2 типа (type 2 helper T cell); Th17 – Т17-клетки типа (T17-cell); Treg – Т-регуляторные клетки (T regulatory cells); eff/mem – эффектор/память (effector/memory); Thym – тимоциты (thymocytes).

приблизительно 60%. Течение клебсиеллезной пневмонии у нокаутных мышей *Ccl3* $^{-/-}$ сопровождается более высокой (почти в 10 раз) бактериальной нагрузкой в ткани легкого, достаточным уровнем рекрутирования моноцитов и макрофагов в очаг поражения и усиленным привлечением полиморфноядерных лейкоцитов. CCL3 не требуется для рекрутинга моноцитов и макрофагов в очаг поражения легких при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Однако уровень активности фагоцитоза бактерий *Klebsiella pneumoniae* альвеолярными макрофагами у нокаутных мышей *Ccl3* $^{-/-}$ значительно ниже, чем у диких особей. Считается, что дефицит CCL3 приводит к недостаточной

активации альвеолярных макрофагов в легочной ткани, обуславливая неконтролируемый рост бактерий *Klebsiella pneumoniae*. Представляет интерес тот факт, что уровни выживания мутантных мышей *Ccr1* $^{-/-}$ и *Ccl3* $^{-/-}$ при клебсиеллезной пневмонии аналогичны друг другу. Таким образом, CCL3 играет существенную роль в саногенезе клебсиеллезной пневмонии, и эффект CCL3, скорее всего, опосредуется через рецептор CCR1 [41].

CCR2

Рецептор CCR2 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, Th1-клетками, незрелыми ден-

дритными клетками, базофилами. Лигандами CCR2 являются CCL2, CCL7, CCL8, CCL12 (только у мышей), CCL13, CCL16 (только у человека). Необходимо отметить, что CCL2 является самым мощным активатором сигнальных путей, ассоциированных с рецептором CCR2 [48].

Экспрессия рецептора CCR2 моноцитами и его взаимодействия с CCL2 и CCL7 определяют уровень мобилизации моноцитов из костного мозга в кровотоки. Моноциты, циркулирующие в периферическом русле крови, на поверхности своей мембраны несут Ly6C и CCR2, в отличие от нейтрофилов, на мембране которых представлен Ly6G [10,46].

CCL2

Взаимодействие хемокина CCL2 с рецептором CCR2 обуславливает высвобождение моноцитов из костного мозга и последующую миграцию в очаг поражения [8]. Представляет интерес тот факт, что при клебсиеллезной пневмонии экспрессия CCL2 и CCL7 носит IL-17-зависимый характер. Таким образом, IL-17 способствует легочной антимикробной защите через моноцитарно-зависимые пути. В экспериментальных исследованиях на мышинных моделях пневмонии доказана ключевая роль CCR2⁺ моноцитов в элиминации *Klebsiella pneumoniae* из респираторного тракта [19].

Lanlin Chen и соавт. [24] продемонстрировали, что в ткани респираторного тракта во время клебсиеллезной инфекции CCR2 экспрессируется Ly6C^{hi} моноцитами, макрофагами и дендритными клетками. При пневмонии, вызванной бактериями *Klebsiella pneumoniae* штамма 43816, у нокаутных мышей *Ccr2*^{-/-} представительство нейтрофилов в легочном инфильтрате аналогично их количеству у мышей дикого типа, но содержание субпопуляций мононуклеарных фагоцитов, в том числе альвеолярных макрофагов, плазмацитоидных дендритных клеток, достоверно снижено. Также у нокаутных мышей *Ccr2*^{-/-} во время клебсиеллезной инфекции не наблюдается появление M1-макрофагов и TNF-продуцирующих CD11b^{hi} дендритных клеток в очаге поражения легких. У нокаутных мышей с дефицитом CCR2 отмечается более высокий уровень летальности от клебсиеллезной инфекции, чем у нокаутных CCL2-, CX3CR1- или CCR6-дефицитных мышей [24].

CCL8

Jacob Fleischmann и соавт. [20] установили, что альвеолярные макрофаги эксперименталь-

ных животных на инфицирование *Klebsiella pneumoniae* продуцируют хемокин CCL8, который, как известно, активирует различные иммунные клетки, включая тучные клетки, эозинофилы, базофилы, моноциты, T- и NK-клетки. Хемокин CCL8 рекрутирует $\gamma\delta$ T-клетки, продуцирующие IL-17F, который в присутствии IL-8 усиливает хемотаксис нейтрофилов [22,51]. Daniel E. Dulek с соавт. [4] продемонстрировали, что хемокин CCL8 экспрессируется в ткани легкого во время аллергического воспаления и способствует антибактериальной защите от патогенных грамотрицательных внеклеточных бактерий. В частности, CCL8 способствует элиминации бактерий *Klebsiella pneumoniae* из ткани легкого. Авторы предполагают, что действие CCL8, ингибирующее рост *Klebsiella pneumoniae*, реализуется за счет привлечения тучных клеток [4], которые непосредственно сами участвуют в бактериальном клиренсе и способствуют усилению фагоцитоза нейтрофилами [42].

CCR5

Рецептор CCR5 экспрессируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, дендритными клетками, T-лимфоцитами (Th1-, Treg, T17-клетками, T-клетками памяти — CD4^{rm}), натуральными киллерами, базофилами. Лигандами CCR1 являются хемокины CCL3, CCL4, CCL5 и CCL8 [21]. Рецептор CCR5 является ключевым фактором в развитии ВИЧ-инфекции, способствуя проникновению вируса в T-лимфоциты и макрофаги [45].

CCR6

При клебсиеллезной пневмонии отмечается достоверное повышение экспрессии CCR6 дендритными клетками в легочной ткани [24].

Хемокины семейства CXС

Краткая характеристика хемокинов семейств CXС представлена в таблице 3.

CXCR1 и CXCR2

Рецепторы CXCR1 и CXCR2 связываются со своими лигандами — хемокинами семейства CXС, отличительной особенностью строения молекул которых является наличие трипептидного мотива Glu-Leu-Arg в N-терминальной области. Оба рецептора могут взаимодействовать с CXCL5, CXCL6 и CXCL8, а CXCR2 также может связываться с CXCL1, CXCL2, CXCL3 и CXCL7. Однако наиболее высокую аффинность рецептор CXCR1 проявляет по

Таблица 3

Хемокины семейства CXС и их рецепторы [28,31,32]

Хемокин	Синоним	Рецептор и клетки, экспрессирующие данный рецептор*	Функция
CXCL1	GRO α (gro protein, alpha), MGSA (Mouse: KC)	CXCR2 (Mo, MC, N, NK, T, DC, Ba, EC)	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL2	Gro β ; MIP-2 α (Mouse: MIP-2)	CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL3	Gro γ ; MIP-2 β ,	CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL4	Platelet Factor-4	CXCR2	Прокоагулянт
CXCL5	ENA-78 (neutrophil-activating peptide ENA-78)	CXCR1 (Mo, MC, N, NK, CD8+T, Treg, DC, EC)	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL6	GCP-2 (granulocyte chemotactic protein 2)	CXCR1 CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL7	NAP-2 (neutrophil-activating peptide 2)	CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL8	IL-8	CXCR1 CXCR2	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL9	MIG (monokine induced by gamma interferon)	CXCR3 (B, CD8+T, Th1, Treg, pDC, NK, NKT)	Участие в Th1-ответе
CXCL10	IP-10 (interferon-gamma-inducible protein 10)	CXCR3	Участие в Th1-ответе
CXCL11	I-TAC (interferon-inducible T cell alpha chemoattractant)	CXCR3	Участие в Th1-ответе
CXCL12	SDF-1 α (stromal cell-derived factor 1)	CXCR4 (MC, NHC)	Участие в миелопоэзе; в В-лимфопоэзе Самонаведение нейтрофилов на костный мозг
CXCL13	BLC (B cell-attracting chemokine 1)	CXCR5 (B, CD8+T, Th _{FN})	Хемотаксис В- и Т-лимфоцитов
CXCL14	BRAK (breast and kidney-expressed chemokine)	?	Хемотаксис макрофагов
CXCL15	Lungkine	?	Хемотаксис нейтрофилов
CXCL16	SR-PSOX (scavenger receptor for phosphatidylserine (PS) and oxidized low-density lipoproteins (oxLDL))	CXCR6 (Th1, Th17, PC, NK, NKT)	Хемотаксис NKT клеток
CXCL17		?	Хемотаксис моноцитов и дендритных клеток

Примечание: Ba – базофилы (basophil); EC – эндотелиальные клетки (endothelial cell); DC – дендритные клетки (dendritic cells); MC – тучные клетки (mast cell); Mo – моноциты (monocyte); N – нейтрофилы (neutrophil); NHC – негемопоэтические клетки (nonhematopoietic cells); NK – натуральные киллеры; pDC – плазмацитоидные дендритные клетки (plasmacytoid DC); Th1 – Т-хелперы 1 типа (type 1 helper T cell); Th17 – Т17-клетки типа (T17-cell); Treg – Т-регуляторные клетки (T regulatory cells); B – В-клетки (B cell).

отношению к CXCL6 и CXCL8, а CXCR2 – к CXCL8. Данные лиганды способствуют, преимущественно, хемотаксису нейтрофилов. Связывание рецепторов CXCR1 и CXCR2 со своими лигандами вызывает активацию нескольких внутриклеточных сигнальных путей: приводит к активации некоторых первичных вниз по течению сигнальных путей, в том числе ассоциированных с фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K)/АКТ, фосфолипазой C (phospholipase C – PLC)/протеинкиназой C (protein kinase C – PKC), и митоген-активируемой протеинкиназой (mitogen-activated protein kinase – MAPK). Возбуждение данных рецепторов также приводит к активации киназы фокальной адгезии (focal-adhesion kinase – ФАК), Янус-киназы (Janus kinase – JAK)/трансдукто-

ра сигнала и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription – STAT), внутриклеточной мобилизации кальция и дегрануляции нейтрофилов. Считается, что возбуждение именно рецепторов CXCR1 и CXCR2 является самым определяющим фактором в процессе рекрутирования нейтрофилов при развитии воспалительного процесса [2,13,53,54].

Блокирование рецепторов CXCR1 и CXCR2 сопровождается выраженным противовоспалительным эффектом при поражении респираторного тракта [16]. Jing Wei и соавт. [15] показали, что применение блокатора рецепторов CXCR1 и CXCR2 G31P при лечении экспериментальной клебсиеллезной пневмонии сопровождалось более выраженным противо-

воспалительным эффектом, чем назначение кортикостероидных средств.

CXCL1

Хемокин CXCL1 играет важную роль в развитии воспаления, в ангиогенезе, туморогенезе и репарации тканей. Уровень продукции CXCL1 коррелирует с клинической активностью и неблагоприятным прогнозом развития многочисленных инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и пневмоний. Свою активность CXCL1 реализует через взаимодействие с рецептором CXCR2 [11]. Хемокин CXCL1 рекрутирует преимущественно нейтрофилы [7,49].

Трансгенная экспрессия CXCL1/КС в легких индуцирует механизмы нейтрофильно-ассоциированного клиренса бактерий *Klebsiella pneumoniae* [40]. Хемокин CXCL1/КС способствует выживанию экспериментальных животных при клебсиеллезной инфекции. Так, нокаутные мыши (КС^{-/-}), лишенные способности продуцировать Cxcl1/КС, при клебсиеллезной пневмонии на 15-е сутки выживают только в 14,3%, в то время как мыши дикого типа погибают в 15% случаев. Летальность у данных нокаутных мышей ассоциирована с низким уровнем рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения легких и недостаточностью активности бактериального клиренса [14]. Shanshan Cai и соавт. [14] показали, что КС способствует экспрессии CXCL2, CXCL5, генерации активированных кислород- и азотсодержащих метаболитов и активации NF-κB, MAPK в альвеолярных макрофагах у экспериментальных животных при клебсиеллезной пневмонии. Исследователи данной научной группы [33] также показали, что введение экзогенного лейкотриена В4 нокаутным мышам КС^{-/-} во время клебсиеллезной пневмонии усиливает рекрутирование нейтрофилов, экспрессию цитокинов и хемокинов, генерацию активированных кислород- и азотсодержащих метаболитов, продукцию миелопероксидазы и активность киллинга бактерий *Klebsiella pneumoniae*.

IL-8/CXCL8

Интерлейкин IL-8 или хемокин CXCL8 (хемотоксический фактор Т-клеток; фактор, активирующий нейтрофилы) на клетках-мишенях связывается с двумя рецепторами — CXCR1 (IL-8Rα) и CXCR2 (IL-8Rβ) и индуцирует хемотаксис клеток, несущих данные рецепторы. Основными клетками-мишенями IL-8/CXCL8 являются нейтрофилы и, в какой-

то степени, макрофаги, эозинофилы и лимфоциты. Хемокин IL-8/CXCL8 обладает выраженным провоспалительным действием, вызывая экспрессию молекул межклеточной адгезии и усиливая взаимодействие нейтрофилов с эндотелиальными клетками и с субэндотелиальными протеинами матрикса [3]. Хемокин IL-8/CXCL8 стимулирует активность фагоцитоза, окислительного взрыва и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые фиксируют и вызывают гибель патогенов [58]. Также IL-8/CXCL8 индуцирует формирование новых кровеносных сосудов, вызывая пролиферацию, миграцию и способствуя выживанию эндотелиальных клеток [54].

Возбуждение TLR2, TLR4 эпителиоцитов респираторного тракта PAMP *Klebsiella pneumoniae* при пневмонии приводит через активацию фактора транскрипции NF-κB к продукции IL-8/CXCL8, который рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легких [37,38,55].

Установлено, что при полиморфизме V327M гена *TLR6* отмечается увеличение экспрессии мРНК IL-8 в клетках НЕК 293Т при инфицировании *Klebsiella pneumoniae* или стимуляции гетеродимера TLR2/TLR6 специфическим лигандом Pam2CSK4. Отмечается, что частота встречаемости данного полиморфизма значительно выше у больных клебсиеллезной пневмонией, чем среди здоровых лиц (16,7% против 7,7%). Исследования *in vitro* продемонстрировали, что полиморфизм V327M не ухудшает экспрессию TLR6 в трансфицированных клетках НЕК 293Т, а повышает активность апоптоза данных клеток [56].

CXCR3

Хемокины CXCL4, CXCL9, CXCL10 и CXCL11 реализуют свое действие через один хемокиновый рецептор CXCR3, регулируя хемотаксис различных лейкоцитов. Хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11 усиливают миграцию клеток CXCR3⁺-активированных CD8⁺T-, Th1-клеток и ингибируют миграцию клеток CCR3⁺ (CCR3 является характерным рецептором хелперов Th2), усиливая развитие Th1-ответа. Данные хемокины стимулируют миграцию преимущественно моноцитов, Th1-клеток, NK и NKT-клеток. Хемокины CXCL9 и CXCL10 ингибируют миграцию эозинофилов в ткань легкого [17].

CXCL9

Xianying Zeng и соавт. [30] продемонстрировали, что во время клебсиеллезной инфекции повышается уровень продукции хемокина

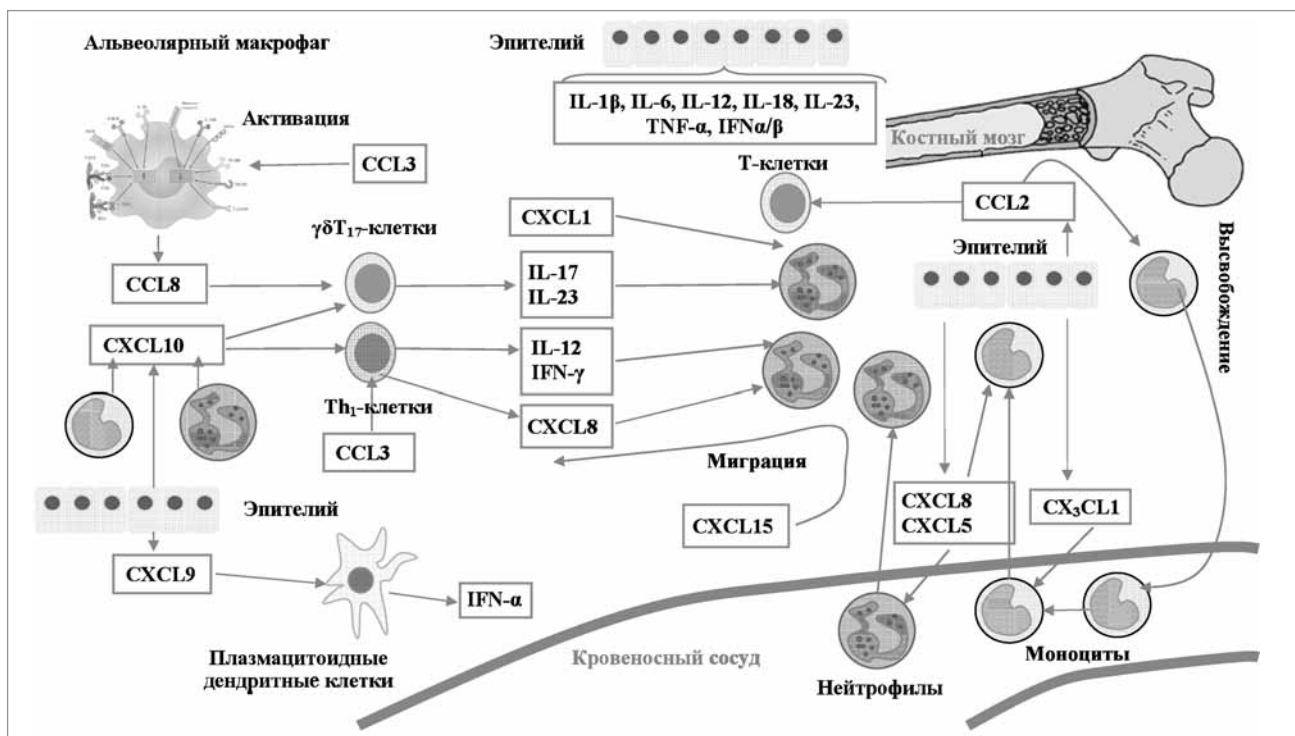


Рис. 2. Роль хемокинов при клебсиеллезной пневмонии

CXCL9. Для активной экспрессии гена *CXCL9* во время пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, необходима эндогенная продукция $IFN-\gamma$. Роль *CXCL9* в патогенезе заболевания остается не ясной, его дефицит не сопровождается развитием неблагоприятного течения клебсиеллезной пневмонии.

CXCL10

Развитие клебсиеллезной инфекции сопровождается ранней генерацией мРНК *CXCL10* в ткани легкого (появление мРНК *CXCL9* в ткани легкого происходит только через 24 часа после проявления мРНК *CXCL10*). Представляет интерес тот факт, что продукция *CXCL10* не зависит от $IFN-\gamma$. В частности, продемонстрировано, что экспрессия гена *CXCL10* наблюдается у $IFN-\gamma$ -дефицитных мышей, зараженных *Klebsiella pneumoniae*. Хемокин *CXCL10* при клебсиеллезной инфекции рекрутирует в очаг поражения и активирует $IFN-\gamma$ -продуцирующие клетки, в том числе NK-, NKT-клетки, $CD4+T$ - и $\gamma\delta$ -T-клетки [30]. Внутрилегочная трансгенная экспрессия *CXCL10* приводит к достоверному повышению эффективности бактериального клиренса у мышей с клебсиеллезной пневмонией [34].

Таким образом, хемокин *CXCL10* существенно предопределяет течение клебсиеллезной пневмонии, и медикаментозное влияние

на его продукцию может стать новым направлением лечения резистентных к антибактериальной терапии форм клебсиеллезной инфекции респираторного тракта.

CXCL15

Хемокин *CXCL15* (lungkine) является важным фактором, определяющим миграцию нейтрофилов из паренхимы легких на альвеолярную поверхность [28]. *Cxcl15*-дефицитные мыши характеризуются нормальным представителем лейкоцитов в ткани легкого, периферической крови и костном мозге, но отличаются высокой восприимчивостью к развитию клебсиеллезной инфекции. Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, у нокаутных мышей *Cxcl15*^{-/-} протекает с более высокой бактериальной нагрузкой, достаточным представителем нейтрофилов в ткани легкого, но их дефицитом в альвеолярном просвете, и ассоциирована с высоким риском раннего летального исхода [39].

Таким образом, хемокин *CXCL15* является важным медиатором нейтрофильной миграции из легочной паренхимы в альвеолярный просвет при клебсиеллезной пневмонии.

Роль хемокинов при клебсиеллезной пневмонии представлена на рис. 2.

Дефензины

Инфицирование респираторного тракта грамотрицательными бактериями сопровождается

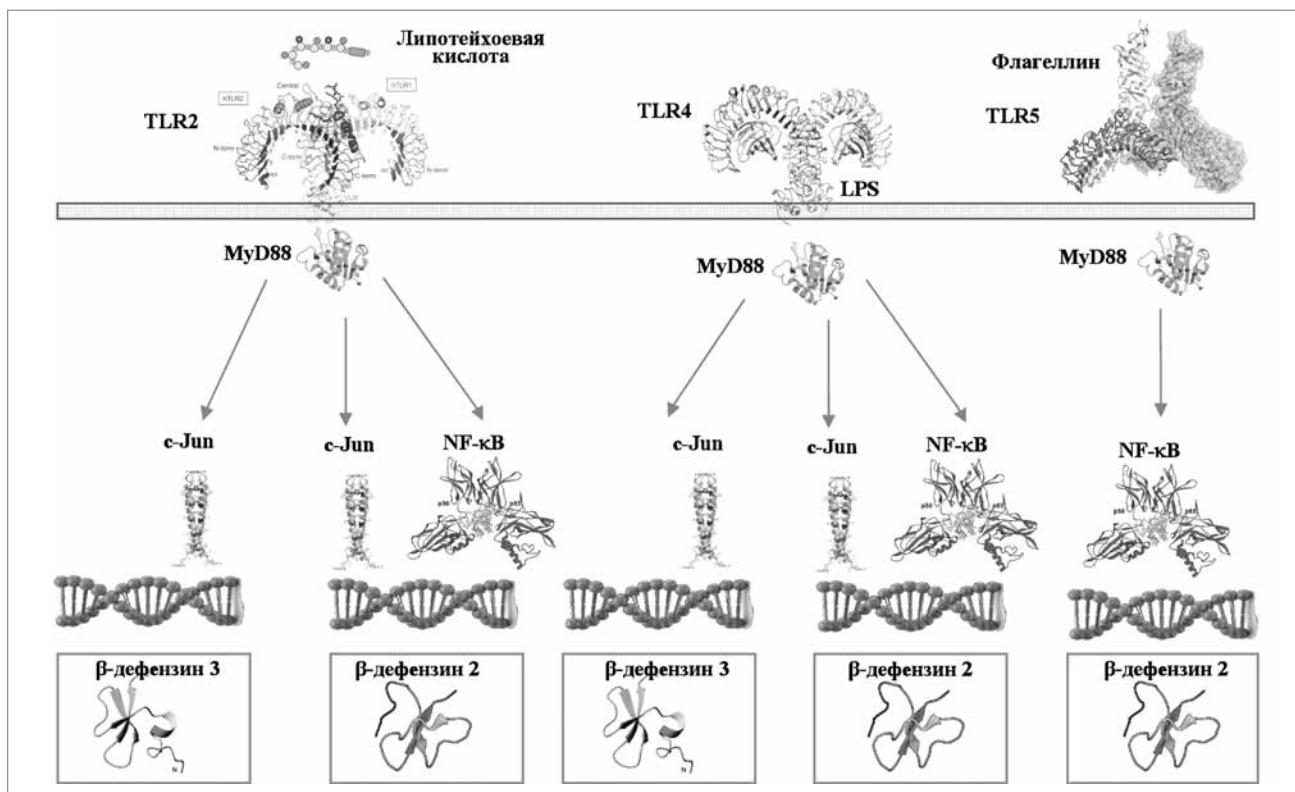


Рис. 3. TLR-ассоциированные сигнальные пути, участвующие в регуляции продукции HBD при клебсиеллезной пневмонии

продукцией дефензинов, действие которых приводит к быстрой гибели бактериальных патогенов [52,60].

Различают две группы дефензинов: α- и β-дефензины [12,35]. Человеческие нейтрофильные пептиды (human neutrophils peptide — HNP) — α-дефензины — экспрессируются нейтрофилами, незрелыми дендритными клетками моноцитарного происхождения, моноцитами, макрофагами, натуральными киллерами, γδТ-лимфоцитами, эпителиоцитами и обнаруживаются в тканях слизистой оболочки кишечника, шейки матки, плаценты [25]. Представительство трех основных α-дефензинов человека — HNP 1–3 — составляет приблизительно 99% содержания всех антимикробных пептидов [1].

Установлено, что клебсиеллезная инфекция сопровождается нейтрофильной продукцией HNP-1, непосредственно взаимодействующего с бактериями *Klebsiella pneumoniae* и обуславливающего развитие порообразования в стенке бактерий, которое приводит к их гибели [27]. Anick Chalifour и соавт. [18] продемонстрировали, что при клебсиеллезной инфекции респираторного тракта не только нейтрофилы, но и CD56⁺NK-клетки продуцируют HNP. Взаимодействие OmpA и флагеллина бактерий *Klebsiella pneumoniae* с TLR2 и TLR5, соответственно, приводит к продукции данными клет-

ками α-дефензинов. Необходимо отметить, что нейтрофилы выделяют HNP в фагосомы, обеспечивая внутриклеточный киллинг, а НК-клетки высвобождают HNP в экстрацеллюлярное пространство, обуславливая внеклеточный киллинг бактерий *Klebsiella pneumoniae*.

Основными продуцентами человеческих β-дефензинов (human β-defensins — HBD) являются эпителиоциты слизистых оболочек, кератиноциты, макрофаги, моноциты, дендритные клетки. Пептиды HBD-1, HBD-2, HBD-3 также экспрессируются моноцитами, макрофагами, натуральными киллерами, дендритными клетками. В респираторном тракте наиболее высоко экспрессирован HBD-2 [9,43].

Эпителиальными клетками слизистой оболочки респираторного тракта дефензин HBD-1 экспрессируется конститутивно, в то время как HBD-2 и HBD-3 экспрессируются индуцибельно — под влиянием цитокинов [5]. Уровни концентрации HBD-2 и HBD-3 в респираторном тракте увеличены в несколько раз во время пневмонии [26,50].

PAMP бактерий *Klebsiella pneumoniae*, взаимодействуя с TLR эпителиоцитов и иммунцитов, усиливают продукцию β-дефензинов. David Moranta и соавт. [36] показали, что пептидогликаны, LPS и флагеллин *Klebsiella pneumoniae*, активируя, соответственно, TLR2,

TLR4 и TLR5 человеческих альвеолоцитов, индуцируют продукцию HBD. Экспрессия HBD-2 ассоциирована с $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ -зависимой активацией фактора транскрипции NF- κB , MAPK p44/42 и JNK каскадами, а экспрессия HBD-3 зависит от активации фактора транскрипции AP-1 (МАРК JNK сигнального пути) [59].

В последнее время установлено, что одним из самых мощных индукторов экспрессии HBD-2 является IL-17A, активность которого превосходит более чем в 10 раз мощность дефензин-стимулирующих цитокинов IL-1 β и TNF- α [5,57].

Развитие TLR-ассоциированного антимикробного ответа при клебсиеллезной пневмонии схематично представлено на рисунке 3.

Различные дефензины проявляют разный уровень бактерицидной активности к бактериям *Klebsiella pneumoniae*. Так, HBD-1 и HBD-2 менее активны в отношении *Klebsiella pneumoniae*, чем HBD-3. А HBD-2 более активен по отношению к бактериям *Klebsiella pneumoniae*, обладающим мультирезистентностью к действию антибактериальных средств [36,29].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, И.Л. Высочина, Н.Ю. Завгородняя. — Одесса: ВМВ, 2011. — С. 265.
2. Allen S.J. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism / S.J. Allen, S.E. Crown, T.M. Handel // *Annu Rev. Immunol.* — 2007. — Vol.25. — P.787—820. doi 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090529.
3. Allen T.C. Interleukin 8 and acute lung injury / T.C. Allen, A. Kurdowska // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2014. — Vol.138(2). — P.266—9. doi 10.5858/arpa.2013-0182-RA.
4. 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. — Vol.82(9). — P.3723—39. doi 10.1128/IAI.00035-14.
5. Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection / H. Gollwitzer, Y. Dombrowski, P.M. Prodingier [et al.] // *J. Bone Joint Surg Am.* — 2013. — Vol.95(7). — P.644—51. doi 10.2106/JBJS.L.00205.
6. Antimicrobial potentials and structural disorder of human and animal defensins / E.H. Mattar, H.A. Almehdar, H.A. Yacoub [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol.28. — P.95—111. doi 10.1016/j.cytogfr.2015.11.002.
7. Bhatia M. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury / M. Bhatia, R.L. Zemans, S. Jeyaseelan // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2012. — Vol.46(5). — P.566—72. doi 10.1165/rcmb.2011-0392TR.
8. Bone marrow mesenchymal stem and progenitor cells induce monocyte emigration in response to circulating toll-like receptor ligands / C. Shi, T. Jia, S. Mendez-Ferrer [et al.] // *Immunity.* — 2011. — Vol.34(4). — P.590—601. doi 10.1016/j.immuni.2011.02.016.
9. CCL20 and Beta-Defensin 2 Production by Human Lung Epithelial Cells and Macrophages in Response to *Brucella abortus* Infection / M.S. Hielpos, M.C. Ferrero, A.G. Fernandez [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol.10(10):e0140408. doi 10.1371/journal.pone.0140408.
10. CCR2 Regulates Inflammatory Cell Accumulation in the Lung and Tissue Injury Following Ozone Exposure / M. Francis, A. Groves, R. Sun [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2016. — Nov. 11. pii: kfw226. PMID: 27837169.
11. Clinical Association of Chemokine (C-X-C motif) Ligand 1 (CXCL1) with Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF) / M. Liang, Z. Jiang, Q. Huang [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — Vol.6. — P.38949. doi 10.1038/srep38949.
12. Cole J.N. Bacterial Evasion of Host Antimicrobial Peptide Defenses / J.N. Cole, V. Nizet // *Microbiol Spectr.* — 2016. — Vol.4(1). doi 10.1128/microbiolspec.VMBF-0006-2015.
13. Combined anti CXC receptors 1 and 2 therapy is a promising anti-inflammatory treatment for respiratory diseases by reducing neutrophil migration and activation / A. Planaguma, T. Domenech, M. Pont [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol.34. — P.37—45. doi 10.1016/j.pupt.2015.08.002.
14. CXCL1 regulates pulmonary host defense to *Klebsiella* Infection via CXCL2, CXCL5, NF- κB , and MAPKs / S. Cai, S. Batra, S.A. Lira [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — Vol.185(10). — P.6214—25. doi 10.4049/jimmunol.0903843.
15. CXCR1/CXCR2 antagonism is effective in pulmonary defense against *Klebsiella pneumoniae* infection / J. Wei, J. Peng, B. Wang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* — 2013. — Vol.2013:720975. doi 10.1155/2013/720975.
16. CXCR1/CXCR2 antagonist CXCL8(3—74)K11R/G31P blocks lung inflammation in swine barn dust-instilled mice / D. Schneberger, J.R. Gordon, J.M. DeVasure [et al.] // *Pulm. Pharmacol Ther.* — 2015. — Vol.31. — P.55—62. doi 10.1016/j.pupt.2015.02.002.
17. CXCR3 ligands as clinical markers for pulmonary tuberculosis / K. Lee, W. Chung, Y. Jung [et al.] // *Int. J. Tuberc Lung Dis.* — 2015. — Vol.19(2). — P.191—9. doi 10.5588/ijtld.14.0525.
18. Direct bacterial protein PAMP recognition by human NK cells involves TLRs and triggers alpha-defensin production / Chalifour A., Jeannin P, Gauchat J.F. [et al.] // *Blood.* — 2004. — Vol.104(6). — P.1778—83. doi 10.1182/blood-2003-08-2820.
19. Distinct Contributions of Neutrophils and CCR2+ Monocytes to Pulmonary Clearance of Different *Klebsiella pneumoniae* Strains / H. Xiong, R.A. Carter, I.M. Leiner [et al.] // *Infect. Immun.* — 2015. — Vol.83(9). — P.3418—27. doi 10.1128/IAI.00678—15.

20. Fleischmann J. Opsonic activity of MCP-1 and MCP-2, cationic peptides from rabbit alveolar macrophages / J. Fleischmann, M.E. Selsted, R.I. Lehrer // *Diagn Microbiol Infect Dis.* — 1985. — Vol.3(3). — P.233—42. doi 10.1016/0732-8893(85)90035-5.
21. Function, diversity and therapeutic potential of the N-terminal domain of human chemokine receptors / M. Szpakowska, V. Fievez, K. Arumugan [et al.] // *Biochem Pharmacol.* — 2012. — Vol.84(10). — P.1366—80. doi 10.1016/j.bcp.2012.08.008.
22. Gene profile of fibroblasts identify relation of CCL8 with idiopathic pulmonary fibrosis/ J.U. Lee, H.S. Cheong, E.Y. Shim [et al.] // *Respir. Res.* — 2017. — Vol.18(1). — P.3. doi 10.1186/s12931-016-0493-6.
23. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor up-regulates CCR1 in human neutrophils / S.S. Cheng, J.J. Lai, N.W. Lukacs, S.L. Kunkel // *J. Immunol.* — 2001. — Vol.166(2). — P.1178—84. PMID: 11145699.
24. Heterogeneity of lung mononuclear phagocytes during pneumonia: contribution of chemokine receptors / L. Chen, Z. Zhang, K.E. Barletta [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2013. — Vol.305(10). — L702—11. doi 10.1152/ajplung.00194.2013.
25. Human α -defensin expression is not dependent on CCAAT/enhancer binding protein- ϵ in a murine model / A. Glenthøj, S. Dahl, M.T. Larsen [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol.9(3):e92471. doi 10.1371/journal.pone.0092471.
26. Identification of hBD-3 in respiratory tract and serum: the increase in pneumonia / H. Ishimoto, H. Mukae, Y. Date [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol.27(2). — P.253—60. doi 10.1183/09031936.06.00105904.
27. Imaging of bacterial infections with ^{99m}Tc-labeled human neutrophil peptide-1 / M.M. Welling, P.H. Nibbering, A. Paulusma-Annema [et al.] // *J. Nucl. Med.* — 1999. — Vol.40(12). — P.2073—80. PMID: 10616888
28. Impaired pulmonary host defense in mice lacking expression of the CXC chemokine lungkine / S.C. Chen, B. Mehrad, J.C. Deng [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Vol.166(5). — P.3362—8. doi 10.4049/jimmunol.166.5.3362.
29. In vitro bactericidal activity of human beta-defensin 2 against nosocomial strains / J.G. Routsias, P. Karagounis, G. Parvulesku [et al.] // *Peptides.* — 2010. — Vol.31(9). — P.1654—60. doi 10.1016/j.peptides.2010.06.010.
30. Interferon-inducible protein 10, but not monokine induced by gamma interferon, promotes protective type 1 immunity in murine *Klebsiella pneumoniae* pneumonia / X. Zeng, T.A. Moore, M.W. Newstead [et al.] // *Infect. Immun.* — 2005. — Vol.73(12). — P.8226—36. doi 10.1128/IAI.73.12.8226-8236.2005.
31. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors / F. Bachelier, A. Ben-Baruch, A.M. Burkhardt [et al.] // *Pharmacol Rev.* — 2013. — Vol.66(1). — P.1—79. doi 10.1124/pr.113.007724.
32. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors / P.M. Murphy, M. Baggiolini, I.F. Charo [et al.] // *Pharmacol Rev.* — 2000. — Vol.52(1). — P.145—76. PMID: 10699158.
33. Intrapulmonary administration of leukotriene B(4) augments neutrophil accumulation and responses in the lung to *Klebsiella* infection in CXCL1 knockout mice / S. Batra, S. Cai, G. Balamayooran, S. Jeyaseelan // *J. Immunol.* — 2012. — Vol.188(7). — P.3458—68. doi 10.4049/jimmunol.1101985.
34. IP-10 mediates selective mononuclear cell accumulation and activation in response to intrapulmonary transgenic expression and during adenovirus-induced pulmonary inflammation / X. Zeng, T.A. Moore, M.W. Newstead [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2005. — Vol.25(2). — P.103—12. doi 10.1089/jir.2005.25.103.
35. Jarczyk J. Defensins: natural component of human innate immunity / J. Jarczyk, E.M. Kosciuczuk, P. Lisowski [et al.] // *Hum. Immunol.* — 2013. — Vol.74(9). — P.1069—79. doi 10.1016/j.humimm.2013.05.008.
36. *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide impedes the expression of beta-defensins by airway epithelial cells / D. Moranta, V. Regueiro, C. March [et al.] // *Infect. Immun.* — 2010. — Vol.78(3). — P.1135—46. doi 10.1128/IAI.00940-09.
37. *Klebsiella pneumoniae* induces an inflammatory response in an in vitro model of blood-retinal barrier/ C. Motta, M. Salmeri, C.D. Anfuso [et al.] // *Infect Immun.* — 2014. — Vol.82(2). — P.851—63. doi 10.1128/IAI.00843-13.
38. *Klebsiella pneumoniae* secretes outer membrane vesicles that induce the innate immune response / J.C. Lee, E.J. Lee, J.H. Lee [et al.] // *FEMS Microbiol Lett.* — 2012. — Vol.331(1). — P.17—24. doi 10.1111/j.1574-6968.2012.02549.x.
39. Lira S.A. The biology of chemokines and their receptors / S.A. Lira, G.C. Furtado // *Immunol. Res.* — 2012. — Vol.54(1—3). — P.111—20. doi 10.1007/s12026-012-8313-7.
40. Lung-specific transgenic expression of KC enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* in mice / W.C. Tsai, R.M. Strieter, J.M. Wilkowski [et al.] // *J. Immunol.* — 1998. — Vol.161(5). — P.2435—40. PMID: 9725241.
41. 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. — Vol.69(10). — P.6364—9. doi 10.1128/IAI.69.10.6364-6369.2001.
42. Mollerherm H. Antimicrobial Activity of Mast Cells: Role and Relevance of Extracellular DNA Traps / H. Mollerherm, M. von Kockritz-Blickwede, K. Branitzki-Heinemann // *Front. Immunol.* — 2016. — Vol.7. — P.265. doi 10.3389/fimmu.2016.00265.
43. Niyonsaba F. The role of human β -defensins in allergic diseases / F. Niyonsaba, C. Kiatsurayanon, H. Ogawa // *Clin. Exp. Allergy.* — 2016. — Vol.46(12). — P.1522—1530. doi 10.1111/cea.12843.
44. Palomino D.C. Chemokines and immunity / D.C. Palomino, L.C. Marti // *Einstein (Sao Paulo).* — 2015. — Vol.13(3). — P.469—73. doi 10.1590/S1679-45082015RB3438.
45. Parmentier M. CCR5 and HIV Infection, a View from Brussels / M. Parmentier // *Front. Immunol.* — 2015. — Vol.6. — P.295. doi 10.3389/fimmu.2015.00295.
46. Randolph G.J. Migration of dendritic cell subsets and their precursors / G.J. Randolph, J. Ochando, S. Partida-Sanchez // *Annu. Rev. Immunol.* — 2008. — Vol.26. — P.293—316. doi 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090254.
47. Regulation of Chemokine Activity — A Focus on the Role of Dipeptidyl Peptidase IV/CD26 / M. Metzemaekers, J. Van Damme,

- A. Mortier, P. Proost // *Front. Immunol.* — 2016. — Vol.7. — P.483. doi 10.3389/fimmu.2016.00483.
48. Role of CCR2 in inflammatory conditions of the central nervous system / H.X. Chu, T.V. Arumugam, M. Gelderblom [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2014. — Vol.34(9). — P.1425–9. doi 10.1038/jcbfm.2014.120.
49. Rot A. Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells / A. Rot, U.H. von Andrian // *Annu Rev. Immunol.* — 2004. — Vol.22. — P.891–928. doi 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104543.
50. Streptococcus pneumoniae induces human β -defensin-2 and -3 in human lung epithelium / S. Scharf, J. Zahlen, K. Szymanski [et al.] // *Exp. Lung Res.* — 2012. — Vol.38(2). — P.100–10. doi 10.3109/01902148.2011.652802.
51. Synergy between proinflammatory ligands of G protein-coupled receptors in neutrophil activation and migration / M. Gouwy, S. Struyf, J. Catusse [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — Vol.76(1). — P.185–94. doi 10.1189/jlb.1003479.
52. Teclé T. Review: Defensins and cathelicidins in lung immunity / T. Teclé, S. Tripathi, K.L. Hartshorn // *Innate Immun.* — 2010. — Vol.16(3). — P.151–9. doi 10.1177/1753425910365734.
53. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer / Q. Liu, A. Li, Y. Tian [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol.31. — P.61–71. doi 10.1016/j.cytogfr.2016.08.002.
54. The IL-8/IL-8R Axis: A Double Agent in Tumor Immune Resistance / J.M. David, C. Dominguez, D.H. Hamilton, C. Palena // *Vaccines (Basel).* — 2016. — Vol.4(3). pii: E22. doi 10.3390/vaccines4030022.
55. TLR-mediated inflammatory response to neonatal pathogens and co-infection in neonatal immune cells / V. Sugitharini, K. Pavani, A. Prema [et al.] // *Cytokine.* — 2014. — Vol.69(2). — P.211–7. doi 10.1016/j.cyto.2014.06.003.
56. Toll-like receptor 6 V327M polymorphism is associated with an increased risk of Klebsiella pneumoniae infection. / Yang H., Zhang X., Geng J. [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2014. — Vol.33(11). — P.310–5. doi 10.1097/INF.0000000000000395.
57. Toll-like receptor-mediated airway IL-17C enhances epithelial host defense in an autocrine/paracrine manner / H. Kusagaya, T. Fujisawa, K. Yamanaka [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2014. — Vol.50(1). — P.30–9. doi 10.1165/rcmb.2013-0130OC.
58. Tumor-Produced Interleukin-8 Attracts Human Myeloid-Derived Suppressor Cells and Elicits Extrusion of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) / C. Alfaro, A. Teijeira, C. Onate [et al.] // *Clin Cancer Res.* — 2016. — Vol.22(15). — P.3924–36. doi 10.1158/1078-0432.CCR-15-2463.
59. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins / G. Wang // *Pharmaceuticals (Basel).* — 2014. — Vol.7(5). — P.545–94. doi 10.3390/ph7050545.
60. Waterer G.W. Airway defense mechanisms / G.W. Waterer // *Clin. Chest Med.* — 2012. — Vol.33(2). — P.199–209. doi 10.1016/j.ccm.2012.03.003.
61. Zimmermann H.W. CCR1 and CCR2 antagonists / H.W. Zimmermann, V. Sterzer, H. Sahin // *Curr Top Med Chem.* — 2014. — Vol.14(13). — P.1539–52. doi 10.2174/1568026614666140827144115.

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.