

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 4

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2017.8(88):50-58; doi 10.15574/SP.2017.88.50

В статье на основании литературных источников продемонстрирована роль клеточных реакций в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Описаны особенности клеточной реакции иммунной системы в легочной ткани во время клебсиеллезной инфекции, механизмы рекрутирования и активации провоспалительных иммуноцитов, процессы бактериального киллинга, которые обеспечивают эффективный саногенез при клебсиеллезной пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, бактериальный клиренс, иммуноциты.

Development of immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. Part 4

Abaturov O.E., Nikulina A.O.

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

The article, based on literary sources, demonstrates the role of cellular reactions in the development of the immune response in pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae*. The features of cellular response of the immune system in the pulmonary tissue in case of infection caused by *Klebsiella*, the mechanisms of recruitment and activation of proinflammatory immunocytes, and the processes of the bacterial killing, which provide effective sanogenesis in pneumonia of *Klebsiella* aetiology, are described in the article.

Key words: pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, bacterial clearance, immunocytes.

Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаний *Klebsiella pneumoniae*. Частина 4

О.Е. Абатуров, А.О. Никулина

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

У статті на підставі літературних джерел продемонстрована роль клітинних реакцій у розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаний *Klebsiella pneumoniae*. Описано особливості клітинної реакції імунної системи у легеневій тканині під час клебсієльозної інфекції, механізми рекрутування та активації прозапальних імуніцитів, процеси бактеріального килінгу, які забезпечують ефективний саногенез при клебсієльозній пневмонії.

Ключові слова: пневмонія, *Klebsiella pneumoniae*, бактеріальний кліренс, імуніцити.

Роль клеточных реакций при пневмонии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

Патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP) *Klebsiella pneumoniae*, взаимодействуя с образ-распознающими рецепторами эпителиоцитов, индуцируют продукцию многочисленных цитокинов и хемокинов, участвующих в организации воспалительного процесса. В частности, альвеолярные эпителиальные клетки (alveolar epithelial cells (AEC)), взаимодействуя TLR4 с PAMP бактерий *Klebsiella pneumoniae*, продуцируют GM-CSF [63]. Колонистимулирующий фактор GM-CSF играет ключевую роль в активации функционирования альвеолярных макрофагов, моноцитов, гранулоцитов, макрофагов, CD103⁺ дендритных клеток [4,20,52].

Макрофаги и альвеолярные макрофаги

Популяция мононуклеарных фагоцитов, которая включает в себя моноциты, резидентные и рекрутируемые из периферического русла крови макрофаги, а также субпопуляции дендритных клеток (DC), играет решающую

роль в защите респираторного тракта от бактерий *Klebsiella pneumoniae*. Развитие в легких воспалительного процесса, вызванного бактерией *Klebsiella pneumoniae*, приводит к увеличению в очаге поражения представительства рекрутируемых Ly6C^{hi} моноцитов и, в меньшей степени, Ly6C^{lo} моноцитов, CD11b^{hi} DC и плазмацитоидных DC. Интересно, что представительство альвеолярных макрофагов в очаге поражения легких остается относительно постоянным на всем протяжении клебсиеллезной пневмонии [23].

Необходимо отметить, что бактерии *Klebsiella pneumoniae* вызывают менее выраженную активацию макрофагов, чем бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* [29].

Достоверно установлено, что альвеолярные макрофаги играют ключевую роль в саногенезе клебсиеллезной пневмонии. В частности, продемонстрировано, что внутритрахеальное введение дихлорметилендифосфоната, вызывающего гибель альвеолярных макрофагов, мышам, инфицированным 100 КОЕ *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается увеличением

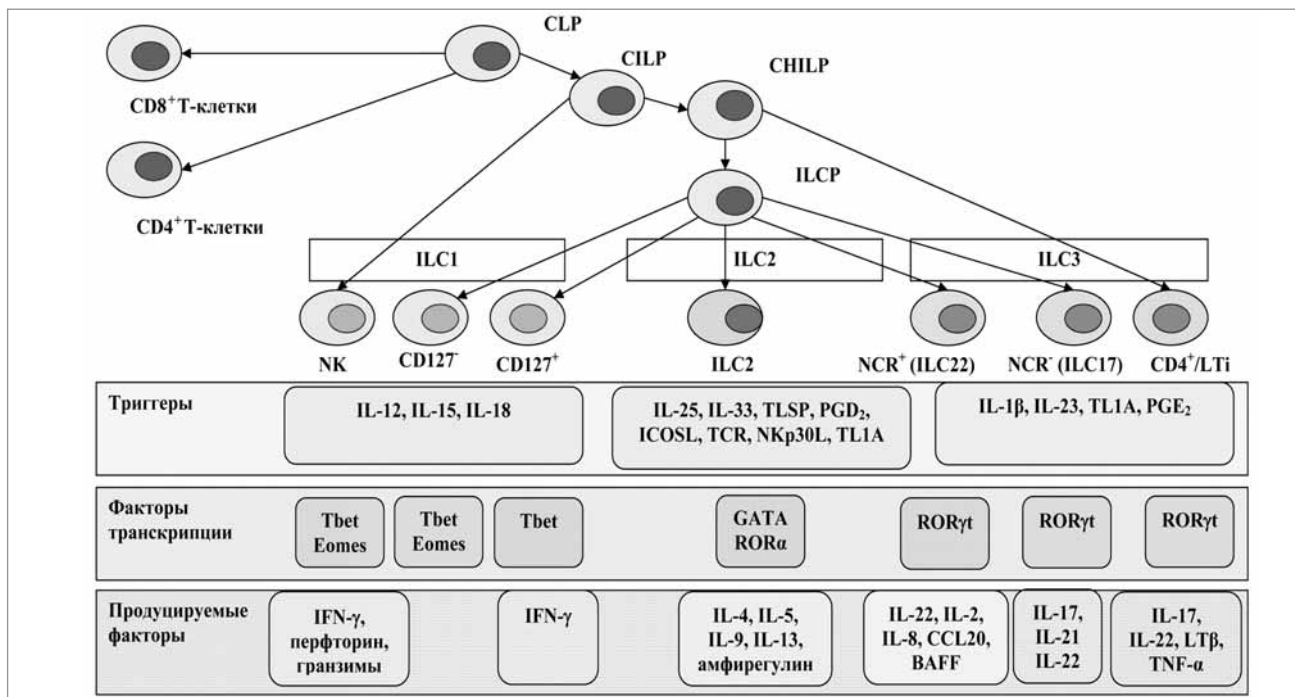


Рис. 1. Краткая характеристика врожденных лимфоидных клеток

уровня летальности и снижением активности бактериального клиренса. Мыши с экспериментальным истощением популяции альвеолярных макрофагов в 100% случаев погибают через трое суток после инфицирования бактериями *Klebsiella pneumoniae*, в отличие от мышей контрольной группы, у которых на третьи сутки после инфицирования практически не отмечается летальных исходов. Увеличение смертности сопровождается трех-десятикратным повышением числа КОЕ *Klebsiella pneumoniae* в очаге поражения легкого. Также у мышей с истощенной популяцией альвеолярных макрофагов наблюдается в семь раз более активное *Klebsiella pneumoniae*-индуцированное рекрутирование нейтрофилов в очаг поражения легких, чем у мышей контрольной группы [2].

Небольшая субпопуляция чрезвычайно пластичных клеток циркулирующей крови — CCR2⁺-моноцитов — активно участвует в бактериальном киллинге, транспортировке антигенов и модулировании функциональной активности других иммунных клеток [68]. В элиминации различных штаммов *Klebsiella pneumoniae* принимают участие разные пулы фагоцитирующих клеток. Так, селективное истощение нейтрофилов у экспериментальных животных заметно ухудшает бактериальный клиренс штамма 43816 *Klebsiella pneumoniae*, но не штамма ST258, обладающего резистентностью к действию карбапенемов. Истощение

CCR2⁺-моноцитов у экспериментальных животных сопровождается снижением активности бактериального клиренса пяти штаммов *Klebsiella pneumoniae* [16].

Huizhong Xiong и соавт. [30] показали, что рекрутированные в очаг поражения легких во время клебсиеллезной инфекции провоспалительные моноциты продуцируют TNF-α, способствуют продукции хемокина CCL20, привлекающего IL-17-продуцирующие лимфоидные клетки ILC3. Истощение или недостаток TNF-α сопровождается снижением активности IL-17A-зависимых механизмов саногенеза клебсиеллезной пневмонии [30]. Врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells — ILC) представляют собой недавно обнаруженные иммунциты, обладающие лимфоидной морфологией и реагирующие на факторы клеточного происхождения — цитокины, эйкозаноиды. Клетки ILC могут располагаться в многочисленных сайтах организма (крови, костном мозге, легких, миндалинах, тимусе, коже, печени, кишечнике, матке). Особенно высокое представительство данных клеток отмечено в слизистых оболочках. ILC являются относительно редким типом клеток, составляющим около 0,1–13% субпопуляции CD45⁺ лейкоцитов. В настоящее время показано, что ILC играют ключевую роль в развитии инфекционно-воспалительного процесса [41,58].

ILC развиваются от общего лимфоидного предшественника (CLP) под воздействием сигналов IL-2R γ и экспрессии ингибитора ДНК-связывающего протеина 2 (inhibitor of DNA-binding 2 – ID2). Популяция ILC состоит из трех подгрупп (ILC1, ILC2 и ILC3), которые отличаются профилем факторов транскрипции и продуцируемых цитокинов (рис. 1) и считаются врожденными аналогами Th₁-, Th₂- и Th₁₇-клеток, соответственно [11,51].

ILC3-клетки после стимуляции CCL20, IL-23 и/или IL-1 β продуцируют IL-17A, IL-22. Продукция IL-17A ILC3-клетками способствует усилению микробицидности IL-17AR-экспрессирующих моноцитов и моноцит-опосредованного фагоцитоза бактерий *Klebsiella pneumoniae* [30]. В настоящее время установлено, что бактериальный клиренс *Klebsiella pneumoniae* в ткани легкого осуществляется и у нейтрофильно-дефицитных мышей, в то время как истощение моноцитов или недостаток TNF- α сопровождается достоверным снижением активности IL-17A-зависимой элиминации бактерий *Klebsiella pneumoniae* [48].

Нейтрофилы

Бактериальный клиренс *Klebsiella pneumoniae* в ткани легкого преимущественно определяет функциональная активность нейтрофилов, рекрутирование которых, главным образом, опосредовано производством IL-1, IL-17, CXCL1 и CXCL2. Установлено, что в легочной ткани TLR4-опосредованное возбуждение, вызванное LPS бактерий *Klebsiella pneumoniae*, сопровождается продукцией IL-1, IL-17 и CXCL1, рекрутирующих нейтрофилы в очаг поражения легких [7,48].

Показано, что в саногенезе клебсиеллезной пневмонии определенное участие принимают

нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps – NET/НВЛ) [15]. Однако Nora Branzk и соавт. [45] установили, что бактерии *Klebsiella pneumoniae*, как и другие малоразмерные бактерии, не индуцируют развития НВЛоза.

Внутриклеточный нейтрофильный киллинг бактерий *Klebsiella pneumoniae* преимущественно зависит от активности миелопероксидазы нейтрофилов (myeloperoxidase – MPO) и нейтрофильной эластазы (neutrophil elastase – NE), которые обладают различными механизмами антибактериального действия: если NE вызывает гибель бактерий за счет протеолиза белковых молекул [5], то MPO – за счет окисления или галогенирования различных бактериальных структур [47]. MPO-дефицитные мыши не могут противостоять клебсиеллезной инфекции. Поскольку нокаутные мыши MPO^{-/-} также высокочувствительны к *Candida albicans*, но устойчивы к грамположительным стафилококковым бактериям, Tim O. Hirsche и соавт. [43] считают, что антимикробную активность MPO проявляет по отношению к некоторым патогенным микроорганизмам. Установлено, что у мутантных мышей с дефицитом NE течение пневмонии зависит от ее этиологии. Дефицит NE сопровождается высокой летальностью при инфекционном процессе, вызванном грамотрицательными, но не грамположительными бактериями [44]. Высвобождение NE из нейтрофилов приводит к повреждению легочной ткани. Протеолитическому действию NE во время воспаления, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, препятствует тромбоспондин-1 (thrombospondin-1 -TSP-1) [39,61]. Пневмония, обусловленная *Klebsiella pneumoniae*, у нокаутных мышей с дефицитом тромбоспондина-1 (*Thbs1*^{-/-}) протекает с более высоким

Таблица 1

Резидентные дендритные клетки легочной ткани [34,62]

Субпопуляции дендритных клеток	Сигнатура фенотипа	TLR
CD103 ⁺	CD103 ^{hi} , CD8 α ^{+/+} , CD11b ⁻ , CD11c ^{hi} , CD24 ^{hi} , CD36 ⁺ , CD207 ⁺ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1 ⁺ , BDCA3 (тромбомодулин), CLEC9a ^{hi} (DNGR1), MHC II ^{hi} , PTPRC (CD45) ⁺	2, 3, 4, 6, 9, 11, 12, 13
CD11b ^{hi}	CD11b ^{hi} , CD11c ^{hi} , CD24 ^{+/+} , CD64 ⁺ (Fc γ R1A), CD103 ⁺ , CD207 ⁺ (CLEC4K, лангерин), CCXCR1 ⁺ , BDCA1 (CD1A), SIRP α ^{int} (CD172a), MerTK ⁺ , MHC II ⁺ , PTPRC (CD45) ⁺	1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 13
pDC	CD11b ^{low} , CD11c ^{dim} , CD24 ⁺ , CD123 ⁺ , BDCA2 ⁺ (CLEC4C), CLEC9a ⁺ (DNGR1), DCA-1 ^{hi} , Ly6C ⁺ , SIGLEC H ^{hi} , MHC II ^{low} , PTPRC (CD45) ⁺⁺	7, 9, 12
moDC	CD1c ⁺ , CD11b ^{hi} , CD11c ^{hi} , CD14 ⁺ , CD24 ⁺ , CD64 ⁺ (Fc γ R1A), CD206 ⁺ (маннозы рецептор 1 С-типа), CD209 ⁺ (DC-SIGN1), CCR2 ⁺ , CX ₃ CR1 ⁺ , BDCA4 ⁺ (нейропиплин 1), SIRP α ⁺ (CD172a), Ly6C ⁺ , MerTK ⁺⁺ , MHC II ^{hi}	2, 4, 7

уровнем бактериального клиренса и выживаемости по сравнению с клебсиеллезной инфекцией у мышей дикого типа. Введение экзогенного TSP-1 нокаутным мышам *Thbs1*^{-/-}, инфицированным *Klebsiella pneumoniae*, приводит к снижению активности NE и уровня внутринейтрофильного микробного киллинга [61].

Фагоцитирование бактерий *Klebsiella pneumoniae* индуцирует экспрессию хемокина CXCL1, активирует продукцию лейкотриена В4, НАДФН-оксидазу и индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS). Представляет интерес тот факт, что эндогенно введенный лейкотриен В4 предотвращает эффекты дефицита *Cxcl1* у нокаутных мышей *Cxcl1*^{-/-} [32].

Дендритные клетки

Дендритные клетки являются центральными клеточными компонентами врожденной и адаптивной систем иммунитета, регулируемыми как процесс воспаления, так и активацию антиген-специфической реакции, в том числе и при респираторных бактериальных инфекциях [10,22]. В настоящее время среди DC, присутствующих в легочной ткани, различают четыре субпопуляции: конвенциональные DC (conventional DC — cDC, прежде обозначались как миелоидные DC) CD103⁺ и CD11b^{hi} DC; плазмацитоидные DC (plasmacytoid DC — pDC) и моноцитарные DC (monocyte-derived DC — moDC) (табл.) [53,60,65].

Таким образом, в нормальной человеческой легочной ткани присутствуют две субпопуляции cDC (CD103⁺/CD11c⁺/BDCA-3⁺ и CD11b^{hi}/CD11c⁺/BDCA-1⁺), одна субпопуляция pDC (CD11c⁻/BDCA2⁺) и одна субпопуляция moDC (CD11c⁺/BDCA4) [8,26].

Субпопуляции CD103⁺DC, CD11b^{hi}DC и moDC представляют основные мигрирующие DC, которые после поглощения патогенного антигена перемещаются в Т-клеточную зону регионального лимфатического узла и активируют наивные CD4⁺- и CD8⁺Т-клетки [40].

Клетки конвенциональных CD103⁺DC (CD11c⁺/BDCA-3⁺) экспрессируют интегрин CD103 и тесно связаны с эпителием респираторного тракта, располагая свои дендритные отростки между эпителиальными клетками, что позволяет CD103⁺DC непосредственно взаимодействовать с антигенами в люмене дыхательных путей [37]. Доля данной субпопуляции среди общего числа пульмональных DC составляет примерно 20–30%. Пульмональные CD103⁺DC экспрессируют фактор

транскрипции IRF8, BDCA3 (CD141), лектиновый рецептор — лангерин С-типа; fms-подобную тирозинкиназу 3 (fms-like tyrosine kinase 3 (Flt3) и, следовательно, пролиферируют в ответ на взаимодействие с Flt3 лигандами. Экспрессия CD103 зависит от микроокружения и регулируется местно продуцируемым фактором роста GM-CSF [14,19,66].

Пульмональные CD103⁺DC экспрессируют протеины плотных контактов — клаудин-1, клаудин-7 и ZO-2, вероятно, облегчая их интеркалирование между бронхиальными эпителиальными клетками в местах локализации Е-кадгерина [14]. Также клетки данной субпопуляции в легких продуцируют большое количество моноцитарного хемокина CCL22, который, связываясь с рецептором CCR4, рекрутирует Th2- и Treg-клетки [12]. Дендритные клетки CD103⁺ CD11b^{hi}DC взаимодействуют только с IFN-γ⁺Т-клетками, а CD103⁺CD11b⁺ — исключительно с IL-17⁺Т-клетками. Антигенпрезентирующая функция двух данных субпопуляций активируется MyD88-независимым образом [28]. Пульмональные CD103⁺DC могут участвовать в мукозальном Th1-ответе, развитии толерогенности, противовирусной защите респираторного тракта и развитии гиперреактивности бронхиального дерева [1,25]. Влияние CD103⁺DC на Th17-ответ зависит от продукции IL-2. Согласно данным мышинной модели инвазивного аспергиллеза легких, пульмональные CD103⁺DC, продуцирующие IL-2, способствуют оптимальной активности Th17-реакции. Отсутствие секреции IL-2 вызывает избыточную продукцию IL-23 и фатальное гипервоспаление, которое характеризуется высокой степенью Th17-поляризации и появлением популяции Th17-стволовых клеток [6].

Показано, что CD103⁺DC играют ключевую роль в α-галактозилцерамид-опосредованной антимикробной защите при летальной стрептококковой пневмонии [33].

В ткани легкого CD11b^{hi}DC — CD11c⁺/BDCA-1⁺-клетки — в основном локализируются в собственной пластинке слизистой оболочки. Субпопуляция CD11b^{hi}DC представляет собой гетерогенную группу. Пульмональные CD11b^{hi}DC являются основными продуцентами провоспалительных хемокинов, в том числе хемокинов, участвующих в рекрутировании Т-клеток (CCL5, CXCL10, CXCL4), нейтрофилов (CXCL1 и CXCL2), моноцитов (CCL2, CCL6, CCL7 и CCL9), макрофагов (CCL3),

эозинофилов и базофилов (CCL12), которые рекрутируются в очаг поражения легких [3,14].

Пульмональные CD103⁺DC участвуют в активации наивных CD8⁺T- и CD4⁺T-клеток [6,13,49].

Согласно данным научных исследований, CD103⁺DC участвуют в индукции Th1- и Th17-ответа, а CD11b^{hi}DC — Th2- и Th17-ответа [42].

Плазмацитоидные DC (CD11c-/BDCA2⁺) составляют 0,2%–0,8% от всего пула дендритных клеток [68]. Плазмацитоидные pDC располагаются в паренхиме легких и в альвеолярных перегородках. Пульмональные pDC экспрессируют низкие уровни CD11c, антигенов МНС II класса и ко-стимуляторных молекул [60].

Плазмацитоидные DC являются мощными и ранними продуцентами IFN- α и, следовательно, играют ключевую роль в противовирусной защите [67].

Предшественниками moDC (CD11c⁺/BDCA4) являются циркулирующие Ly6C^{hi} моноциты. Дифференцировка Ly6C^{hi} моноцитов в moDC опосредована влиянием GM-CSF и IL-4. Большинство воспалительных moDC экспрессируют Ly6C, CD11b, CD11c, антигены МНС класса II [18,55].

Пульмональные moDC играют не последнюю роль в процессе взаимодействия эффекторных T-клеток, присутствующих в инфекционном очаге поражения [24,27,46]. Показано, что moDC могут продуцировать IL-10, способствуя развитию толерогенности и подавлению воспалительного ответа [54,59].

Kyle I. Hoppel и соавт. [17] продемонстрировали, что DC во время клебсиеллезной инфекции респираторного тракта продуцируют IL-12, IL-23 и IL-17, которые являются критическими факторами иммунной системы для защиты организма.

Исследование развития пневмонического процесса, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, которое было проведено Holger Hackstein и соавт. [40], позволило установить, что в остром периоде клебсиеллезной пневмонии очаг поражения легких инфильтрирован значительным количеством как pDC, уровень представительства которых коррелирует с концентрацией как мРНК IFN- α , так и moDC. В течение первых 48 часов после инфицирования *Klebsiella pneumoniae* у экспериментальных животных также наблюдается увеличение представительства CD103⁺DC, экспрессирующих IL-4, IL-13, и IFN- γ , CD11b^{hi}DC, экспрессирующих IL-12p35 и IL-19. Авторы

считают, что pDC играют определенную роль в активации CD8⁺T-клеток и в репарации пораженной легочной ткани; CD103⁺DC — в активации CD8⁺- и CD4⁺T-клеток; CD11b^{hi}DC — в активации, преимущественно, CD4⁺T-клеток.

Klebsiella pneumoniae-индуцированные DC также участвуют в рекрутировании CCL5-зависимым образом CD56^{dim}CD16⁺NK-клеток [36].

Натуральные киллеры

Натуральные киллеры (natural killer — NK) представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, которые участвуют в первой линии защиты от инфекционных агентов [38]. Xin Xu и соавт. [9] продемонстрировали, что пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*, у мышей с экспериментальным истощением пула пульмональных NK-клеток (NK1.1⁺NKp46⁺CCR6⁻) сопровождается более выраженной бактериальной нагрузкой в легких, более частой диссеминацией бактерий в кровь и ткань печени, и отличается более высоким уровнем летальности, в отличие от пневмонии у мышей с сохраненным представительством NK-клеток. Однако установлено, что бактерии *Klebsiella pneumoniae* ингибируют пролиферацию NK-клеток и их привлечение в очаг поражения легких. Так, согласно данным Jian Wang и соавт. [35], инфицирование экспериментальных мышей *Klebsiella pneumoniae* достоверно снижает степень инфильтрации легких NK-клетками, уровень поражения легочной ткани и летальность при последующей гриппозной инфекции. Во время клебсиеллезной пневмонии у экспериментальных животных отмечалось снижение внутриклеточного содержания гранзима А и повышение уровня внутриклеточного гранзима В. Показано, что гранзимы, как цитотоксические продукты преимущественно NK-клеток, практически не оказывают влияния на течение клебсиеллезной инфекции. В частности, при развитии пневмонии после интраназального инфицирования *Klebsiella pneumoniae* нокаутных мышей с дефицитом гранзима А (*Gzma*^{-/-}), дефицитом гранзима В (*Gzmb*^{-/-}) наблюдается транзиторное и умеренное повышение бактериальной нагрузки в легких, но не в отдаленных органах, а у мышей с дефицитом обоих гранзимов А и В (*Gzma b*^{-/-}) — относительно более выраженная активность (с высоким уровнем провоспалительных цитокинов) воспаления легких, отличающаяся скоротечным характером. Дефицит гранзимов не оказывает влияния на степень повреждения органов

и уровень выживания инфицированных животных [21]. M. Isabel Garcia Laorden и соавт. [21] считают, что НК-клетки и активность гранзимов частично регулируют местное воспаление во время ранней фазы пневмонии, но, в конечном счете, играют незначительную роль в патогенезе клебсиеллезной пневмонии. По всей вероятности, патофизиологическое значение НК-клеток во время клебсиеллезной пневмонии обусловлено их способностью продуцировать IL-22 [9].

T-лимфоциты

В реализации воспалительной реакции при клебсиеллезной инфекции легочной ткани решающее значение придают IL-17A [29]. Во время клебсиеллезной инфекции основными продуцентами IL-17A являются IL-17A-продуцирующие $\gamma\delta$ T-клетки, а не CD4⁺T₁₇-клетки [56].

Примерно 50% интраэпителиальной популяции лимфоцитов состоит из $\gamma\delta$ T-клеток, которые представляют первую линию защиты системы врожденного иммунитета против бактериальных, грибковых патогенов и, в отличие от $\alpha\beta$ T-клеток системы адаптивного иммунитета, обладают способностью к немедленному высвобождению цитокинов [57]. Часть клеток $\gamma\delta$ T-субпопуляции обладает способностью продуцировать IL-17A ($\gamma\delta$ T₁₇-клетки) [31]. Установлено, что инфицирование легких *Klebsiella pneumoniae* сопровождается активацией двух субпопуляций $\gamma\delta$ T₁₇-клеток: 1) $\gamma\delta$ T₁₇-клеток, экспрессирующих рецептор IL-23; 2) $\gamma\delta$ T₁₇-клеток,

экспрессирующих маркер активации CD69 (C-type lectin family 2 C). Триггерами $\gamma\delta$ T₁₇-клеток являются IL-1 β , IL-7, IL-23 [64].

При клебсиеллезной инфекции IL-4 и IL-13, активируя фактор транскрипции STAT6, обуславливают снижение уровня экспрессии IL-23R и серин/треониновой киназы Sgk1, что приводит к ингибированию продукции IL-17A и угасанию воспалительной реакции. Необходимо отметить, что IL-4 ингибирует продукцию IL-17A как Th17-клетками, так и IL-17A-продуцирующими $\gamma\delta$ T-клетками, а IL-13 непосредственно снижает продукцию IL-17A Th17-клетками, но не $\gamma\delta$ T₁₇-клетками [56]. Примечательно, что люди, страдающие бронхиальной астмой, чьи T-клетки высоко экспрессируют фактор транскрипции STAT6, характеризуются повышенным риском развития бактериальной пневмонии и инвазивных бактериальных инфекций [50,56].

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

Заключение

Бактерии *Klebsiella pneumoniae*, представляющие группу ESKAPE-патогенов, являются возбудителем, который вызывает пневмонии с высоким риском летального исхода, особенно у недоношенных новорожденных и у иммунокомпрометированных пациентов.

Патоген-ассоциированные молекулярные структуры *Klebsiella pneumoniae*, активируя

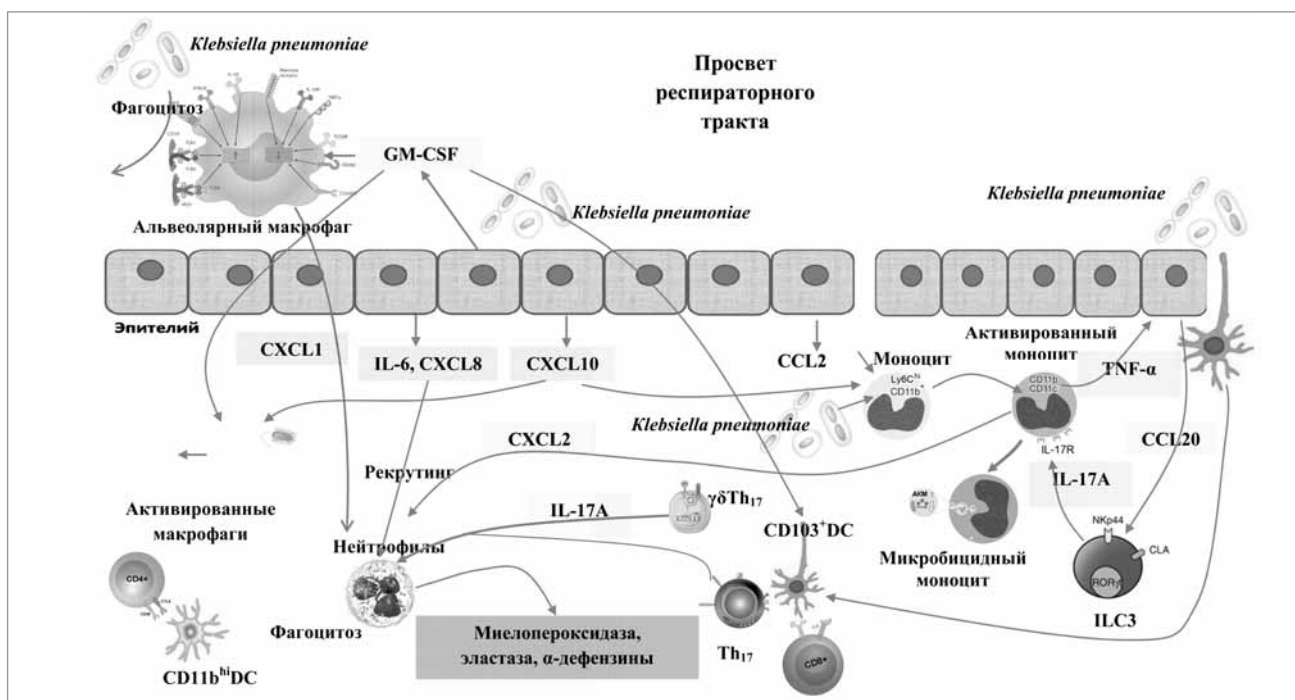


Рис. 2. Клеточная реакция системы защиты легочной ткани во время инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

TLR-рецепторы (TLR2, TLR4, TLR6, TLR9), индуцируют продукцию провоспалительных, противовоспалительных цитокинов, хемокинов и антимикробных пептидов. В ранний период клебсиеллезной пневмонии основную роль в инициации воспалительного ответа играют TLR4 и TLR9, в более поздний период пневмонии ведущая роль переходит к TLR2.

Индукция синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, интерферонов, колоние-стимулирующих факторов (GM-CSF и G-CSF, соответственно) относится к событиям раннего воспалительного ответа, которые развиваются в первые сутки после инфицирования *Klebsiella pneumoniae*. Продукция высокого уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов сопровождается более выраженным поражением легочной ткани и вероятностью летального исхода, и наоборот — низкий уровень продукции провоспалительных цитокинов сопровождается умеренным поражением ткани легкого, но в сочетании с нарушением бактериального клиренса. Достаточность концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 в поздний период клебсиеллезной инфекции ингибирует

воспалительную реакцию и обеспечивает процесс реконвалесценции. Таким образом, оптимальный уровень продукции провоспалительных цитокинов обуславливает эффективность элиминации патогенного инфекта и саногенетический характер течения воспалительного процесса. Девиация — увеличение или уменьшение — активности продукции цитокинов приводит к неблагоприятному течению заболевания.

Основными клеточными компонентами, участвующими в воспалительной реакции при клебсиеллезной пневмонии, являются альвеолярные макрофаги, конвенциональные CD103⁺DC; CD11b^{hi}DC; плазмацитоидные DC, моноцитарные DC, нейтрофилы и $\gamma\delta$ T-клетки, врожденные лимфоидные клетки. Развитие воспалительного процесса, обусловленного бактерией *Klebsiella pneumoniae*, приводит, преимущественно, к увеличению представительства рекрутируемых Ly6C^{hi} моноцитов. Представляет интерес тот факт, что НК-клетки играют незначительную роль в патогенезе клебсиеллезной пневмонии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. A pathogenic role for the integrin CD103 in experimental allergic airways disease / V.S. Fear, S.P. Lai, G.R. Zosky [et al.] // *Physiol Rep.* — 2016. — Vol.4(21). pii: e13021. doi 10.14814/phy2.13021.
2. Alveolar macrophages are required for protective pulmonary defenses in murine *Klebsiella pneumoniae*: elimination of alveolar macrophages increases neutrophil recruitment but decreases bacterial clearance and survival / E. Broug-Holub, G.B. Toews, J.F. van Iwaarden [et al.] // *Infect Immun.* — 1997. — Vol.65(4). — P.1139—46. PMID: 9119443.
3. Beaty S.R. Diverse and potent chemokine production by lung CD11bhigh dendritic cells in homeostasis and in allergic lung inflammation / S.R. Beaty, C.E. Rose Jr, S.S. Sung // *J. Immunol.* 2007. — Vol.178(3). — P.1882—95. doi 10.4049/jimmunol.178.3.1882.
4. Becher B. GM-CSF: From Growth Factor to Central Mediator of Tissue Inflammation / B. Becher, S. Tugues, M. Greter // *Immunity.* — 2016. — Vol.45(5). — P.963—973. doi 10.1016/j.immuni.2016.10.026.
5. Belaouaj A. Neutrophil elastase-mediated killing of bacteria: lessons from targeted mutagenesis / A. Belaouaj // *Microbes Infect.* — 2002. — Vol.4(12). — P.1259—64. doi 10.1016/S1286—4579(02)01654—4.
6. CD103(+) Dendritic Cells Control Th17 Cell Function in the Lung / T. Zelante, A.Y. Wong, T.J. Ping [et al.] // *Cell Rep.* — 2015. — Vol.12(11). — P.1789—801. doi 10.1016/j.celrep.2015.08.030.
7. Central role of toll-like receptor 4 signaling and host defense in experimental pneumonia caused by Gram-negative bacteria / J.R. Schurr, E. Young, P. Byrne [et al.] // *Infect Immun.* — 2005. — Vol.73(1). — P.532—45. doi 10.1128/IAI.73.1.532—545.2005.
8. Collin M. Human dendritic cell subsets / M. Collin, N. McGovern, M. Haniffa // *Immunology.* 2013. — Vol.140(1). — P.22—30. doi 10.1111/imm.12117.
9. 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. — Vol.192(4). — P.1778—86. doi 10.4049/jimmunol.1300039.
10. Cook P.C. Dendritic cells in lung immunopathology / P.C. Cook, A.S. MacDonald // *Semin Immunopathol.* — 2016. — Vol.38(4). — P.449—60. doi 10.1007/s00281—016—0571—3.
11. Cortez V.S. Innate lymphoid cells: new insights into function and development / V.S. Cortez, M.L. Robinette, M. Colonna // *Curr Opin Immunol.* — 2015. — Vol.32. — P.71—7. doi 10.1016/j.coi.2015.01.004.
12. Critical role of CCL22/CCR4 axis in the maintenance of immune homeostasis during apoptotic cell clearance by splenic CD8 α (+) CD103(+) dendritic cells / S. Hao, X. Han, D. Wang [et al.] // *Immunology.* — 2016. — Vol.148(2). — P.174—86. doi 10.1111/imm.12596.
13. Dendritic cell maturation and cross-presentation: timing matters! / A. Alloatti, F. Kotsias, J.G. Magalhaes, S. Amigorena // *Immunol Rev.* — 2016. — Vol.272(1). — P.97—108. doi 10.1111/imr.12432.
14. Development and functional specialization of CD103+ dendritic cells / M.L. del Rio, G. Bernhardt, J.I. Rodriguez-Barbosa, R. Forster // *Immunol Rev.* — 2010. — Vol.234(1). — P.268—81. doi 10.1111/j.01052896.2009.00874.x.
15. Distinct cell death programs in monocytes regulate innate responses following challenge with common causes of invasive bacterial disease / S.J. Webster, M. Daigneault, M.A. Bewley [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — Vol.185(5). — P.2968—79. doi 10.4049/jimmunol.1000805.
16. 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.
17. 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. — Vol.202(6). — P.761—9. doi 10.1084/jem.20050193.
 18. Dominguez P.M. Differentiation and function of mouse monocyte-derived dendritic cells in steady state and inflammation / P.M. Dominguez, C. Ardavin // *Immunol Rev.* — 2010. — Vol.234(1). — P. 90—104. doi 10.1111/j.0105—2896.2009.00876.x.
 19. Flt3 ligand expands CD103⁺ dendritic cells and FoxP3⁺ T regulatory cells, and attenuates Crohn's-like murine ileitis/ C.B. Collins, C.M. Aherne, E.N. McNamee [et al.] // *Gut.* — 2012. — Vol.61(8). — P.1154—62. doi 10.1136/gutjnl—2011—300820.
 20. GM-CSF signalling blockade and chemotherapeutic agents act in concert to inhibit the function of myeloid-derived suppressor cells in vitro / T. Gargett, S.N. Christo, T.R. Hercus [et al.] // *Clin. Transl Immunology.* — 2016. — Vol.5(12):e119. doi 10.1038/cti.2016.80.
 21. Granzymes A and B Regulate the Local Inflammatory Response during *Klebsiella pneumoniae* Pneumonia / M.I. Garcia-Laorden, I. Stroo, D.C. Blok [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2016. — Vol.8(3). — P.258—68. doi 10.1159/000443401.
 22. Guilliams M. Division of labor between lung dendritic cells and macrophages in the defense against pulmonary infections / M. Guilliams, B.N. Lambrecht, H. Hammad // *Mucosal Immunol.* — 2013. — Vol.6(3). — P.464—73. doi 10.1038/mi.2013.14.
 23. 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). — P.702—11. doi 10.1152/ajplung.00194.2013.
 24. Human blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells cross activate each other and synergize in inducing NK cell cytotoxicity / J.J. van Beek, M.A. Gorris, A.E. Skold [et al.] // *Oncoimmunology.* — 2016. — Vol.5(10):e1227902. doi 10.1080/2162402X.2016.1227902.
 25. Hyperoxic Exposure of Immature Mice Increases the Inflammatory Response to Subsequent Rhinovirus Infection: Association with Danger Signals / T.X. Cui, B. Maheshwer, J.Y. Hong [et al.] // *J. Immunol.* — 2016. — Vol.196(11). — P.4692—705. doi 10.4049/jimmunol.1501116.
 26. Identification and characterization of human pulmonary dendritic cells / I.K. Demedts, G.G. Brusselle, K.Y. Vermaelen, R.A. Pauwels // *Am. J. Respir Cell Mol Biol.* — 2005. — Vol.32(3). — P.177—84. PMID: 15576669.
 27. Inflammatory monocytes activate memory CD8⁺ T and innate NK lymphocytes independent of cognate antigen during microbial pathogen invasion / S.M. Soudja, A.L. Ruiz, J.C. Marie, G. Lauvau // *Immunity.* — 2012. — Vol.37(3). — P.549—62. doi 10.1016/j.immuni.2012.05.029.
 28. Inflammatory Th1 and Th17 in the Intestine Are Each Driven by Functionally Specialized Dendritic Cells with Distinct Requirements for MyD88 / J. Liang, H.I. Huang, F.P. Benzatti [et al.] // *Cell Rep.* — 2016. — Vol.17(5). — P.1330—1343. doi 10.1016/j.celrep.2016.09.091.
 29. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway / D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince // *Physiol Rev.* — 2016. — Vol.96(1). — P.19—53. doi 10.1152/physrev.00009.2015.
 30. Innate Lymphocyte/Ly6C(hi) Monocyte Crosstalk Promotes *Klebsiella pneumoniae* Clearance / H. Xiong, J.W. Keith, D.W. Samilo [et al.] // *Cell.* — 2016. — Vol.165(3). — P.679—89. doi 10.1016/j.cell.2016.03.017.
 31. Interleukin-17-producing gammadelta T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals / B. Martin, K. Hirota, D.J. Cua [et al.] // *Immunity.* — 2009. — Vol.31(2). — P.321—30. doi 10.1016/j.immuni.2009.06.020.
 32. 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.
 33. Key role for respiratory CD103⁺ dendritic cells, IFN- γ , and IL-17 in protection against *Streptococcus pneumoniae* infection in response to α -galactosylceramide / S. Ivanov, J. Fontaine, C. Paget [et al.] // *J. Infect Dis.* — 2012. — Vol.206(5). — P.723—34. doi 10.1093/infdis/jis413.
 34. Kim T.H. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection / T.H. Kim, H.K. Lee // *Immune Netw.* — 2014. — Vol.14(3). — P.128—37. doi 10.4110/in.2014.14.3.128.
 35. *Klebsiella pneumoniae* alleviates influenza-induced acute lung injury via limiting NK cell expansion / J. Wang, F. Li, R. Sun [et al.] // *J. Immunol.* — 2014. — Vol.193(3). — P.1133—41. doi 10.4049/jimmunol.1303303.
 36. *Klebsiella pneumoniae*-triggered DC recruit human NK cells in a CCR5-dependent manner leading to increased CCL19-responsiveness and activation of NK cells / C.H. Van Elssen, J. Vanderlocht, P.W. Frings [et al.] // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol.40(11). — P. 3138—49. doi 10.1002/eji.201040496.
 37. Kopf M. The development and function of lung-resident macrophages and dendritic cells / M. Kopf, C. Schneider, S.P. Nobs // *Nat. Immunol.* — 2015. — Vol.16(1). — P.36—44. doi 10.1038/ni.3052.
 38. Lodoen M.B. Natural killer cells as an initial defense against pathogens / M.B. Lodoen, L.L. Lanier // *Curr Opin Immunol.* — 2006. — Vol.18(4). — P.391—8. doi 10.1016/j.coi.2006.05.002.
 39. Lung inflammation promotes metastasis through neutrophil protease-mediated degradation of Tsp-1 / T. El Rayes, R. Catena, S. Lee [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2015. — Vol.112(52). — P.16000—5. doi 10.1073/pnas.1507294112.
 40. Modulation of respiratory dendritic cells during *Klebsiella pneumoniae* infection / H. Hackstein, S. Kranz, A. Lippitsch [et al.] // *Respir Res.* — 2013. — Vol.14. — P.91. doi 10.1186/1465-9921-14-91.
 41. Morita H. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation / H. Morita, K. Moro, S. Koyasu // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2016. — Vol.138(5). — P. 1253—1264. doi 10.1016/j.jaci.2016.09.011.
 42. Mouse lung CD103⁺ and CD11b^{high} dendritic cells preferentially induce distinct CD4⁺ T-cell responses/ K. Furuhashi, T. Suda, H. Hasegawa [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2012. — Vol. 46(2). — P.165—72. doi 10.1165/rcmb.2011-00700C.
 43. Myeloperoxidase plays critical roles in killing *Klebsiella pneumoniae* and inactivating neutrophil elastase: effects on host defense / Hirche T.O., Gaut J.P., Heinecke J.W., Belaouaj A. // *J. Immunol.* — 2005. — Vol.174(3). — P.1557—65. doi 10.4049/jimmunol.174.3.1557.
 44. Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages / C.M. Dollery, C.A. Owen, G.K. Sukhova [et al.] // *Circulation.* — 2003. — Vol.107(22). — P.2829—36. doi: 10.1161/01.CIR.0000072792.65250.4A.
 45. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens / N. Branzk, A. Lubojemska, S.E. Hardison [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2014. — Vol.15(11). — P.1017—25. doi 10.1038/ni.2987.
 46. NK cell-derived interferon- γ orchestrates cellular dynamics and the differentiation of monocytes into dendritic cells at the site of infection / R.S. Goldszmid, P. Caspar, A. Rivollier [et al.] // *Immunity.* — 2012. — Vol.36(6). — P.1047—59. doi 10.1016/j.immuni.2012.03.026.
 47. Odobasic D. Neutrophil-Mediated Regulation of Innate and Adaptive Immunity: The Role of Myeloperoxidase / D. Odobasic, A.R. Kitching,

- S.R. Holdsworth // *J. Immunol. Res.* — 2016. — Vol.2016:2349817. doi 10.1155/2016/2349817.
48. Paczosa M.K. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense / M.K. Paczosa, J. Meccas // *Microbiol Mol Biol Rev.* — 2016. — Vol.80(3). — P.629—61. doi 10.1128/MMBR.00078-15.
49. Pulmonary Dendritic Cell Subsets Shape the Respiratory Syncytial Virus-Specific CD8+ T Cell Immunodominance Hierarchy in Neonates / A.M. Malloy, T.J. Ruckwardt, K.M. Morabito [et al.] // *J. Immunol.* — 2017. — Vol.198(1). — P.394—403. doi 10.4049/jimmunol.1600486.
50. Response to pneumococcal polysaccharide vaccine in children with asthma, and children with recurrent respiratory infections, and healthy children / A. Quezada, L. Maggi, X. Norambuena [et al.], // *Allergol Immunopathol (Madr).* — 2016. — Vol.44(4). — P.376—81. doi 10.1016/j.aller.2016.01.003.
51. Robinette M.L. Immune modules shared by innate lymphoid cells and T cells / M.L. Robinette, M. Colonna // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2016. — Vol.138(5). — P.1243—1251. doi 10.1016/j.jaci.2016.09.006.
52. Rosler B. Lung epithelial GM-CSF improves host defense function and epithelial repair in influenza virus pneumonia—a new therapeutic strategy? / B. Rosler, S. Herold // *Mol Cell Pediatr.* — 2016. — Vol.3(1). — P.29. doi 10.1186/s40348-016-0055-5.
53. Sabado R.L. Dendritic cell-based immunotherapy / R.L. Sabado, S. Balan, N. Bhardwaj // *Cell Res.* — 2017. — Vol.27(1). — P. 74—95. doi 10.1038/cr.2016.157.
54. Schlitzer A. Organization of the mouse and human DC network / A. Schlitzer, F. Ginhoux // *Curr Opin Immunol.* — 2014. — Vol.26. — P.90—9. doi 10.1016/j.coi.2013.11.002.
55. Sprangers S. Monocyte Heterogeneity: Consequences for Monocyte-Derived Immune Cells / S. Sprangers, T.J. de Vries, V. Everts // *J. Immunol. Res.* — 2016. — Vol.2016. — P.1475435. doi 10.1155/2016/1475435.
56. STAT6 Signaling Attenuates Interleukin-17-Producing $\gamma\delta$ T Cells during Acute *Klebsiella pneumoniae* Infection / M.H. Bloodworth, D.C. Newcomb, D.E. Dulek [et al.] // *Infect. Immun.* — 2016. — Vol.84(5). — P.1548—55. doi 10.1128/IAI.00646-15.
57. Sutton C.E. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells / C.E. Sutton, L.A. Mielke, K.H. Mills // *Eur. J. Immunol.* — 2012. — Vol.42(9). — P.2221—31. doi 10.1002/eji.201242569.
58. Tait Wojno E.D. Emerging concepts and future challenges in innate lymphoid cell biology / E.D. Tait Wojno, D. Artis // *J. Exp. Med.* — 2016. — Vol.213(11). — P.2229—2248. doi 10.1084/jem.20160525.
59. The Complement Inhibitor Factor H Generates an Anti-Inflammatory and Tolerogenic State in Monocyte-Derived Dendritic Cells / R. Olivari, A. Luque, S. Cardenas-Brito [et al.] // *J. Immunol.* 2016. — Vol.196(10). — P.4274—90. doi 10.4049/jimmunol.1500455.
60. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting / M. Merad, P. Sathe, J. Helft [et al.] // *Annu Rev Immunol.* — 2013. — Vol.31. — P.563—604. doi 10.1146/annurev-immunol-020711-074950.
61. Thrombospondin-1 restrains neutrophil granule serine protease function and regulates the innate immune response during *Klebsiella pneumoniae* infection / Y. Zhao, T.F. Olonisakin, Z. Xiong [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2015. — Vol.8(4). — P.896—905. doi 10.1038/mi.2014.120.
62. Tissue-resident dendritic cells and diseases involving dendritic cell malfunction / K. Chen, J.M. Wang, R. Yuan [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* — 2016. — Vol.34. — P.1—15. doi 10.1016/j.intimp.2016.02.007.
63. 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. — Vol.302(5). — P.447—54. doi 10.1152/ajplung.00415.2010.
64. Two Types of Interleukin 17A-Producing $\gamma\delta$ T Cells in Protection Against Pulmonary Infection With *Klebsiella pneumoniae* / T. Murakami, S. Hatanoto, H. Yamada [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2016. — Vol.214(11). — P.1752—1761.
65. Upham J.W. Dendritic cells in human lung disease: recent advances / J.W. Upham, Y. Xi // *Chest.* — 2016. — pii: S0012-3692(16)59355-6. doi 10.1016/j.chest.2016.09.030.
66. van der Aa. E. BDCA3(+)/CLEC9A(+) human dendritic cell function and development / van der Aa. E., van Montfoort N., Woltman A.M. // *Semin Cell Dev Biol.* — 2015. — Vol.41. — P.39—48. Doi 10.1016/j.semcdb.2014.05.016.
67. Webster B. Cell-Cell Sensing of Viral Infection by Plasmacytoid Dendritic Cells / B. Webster, S. Assil, M. Dreux // *J. Virol.* — 2016. — Vol.90(22). — P.10050—10053. doi 10.1128/JVI.01692-16.
68. Xiong H. Monocytes and infection: modulator, messenger and effector / H. Xiong, E.G. Pamer // *Immunobiology.* — 2015. — Vol.220(2). — P.210—4. doi 10.1016/j.imbio.2014.08.007.
69. Zhang Z. Plasmacytoid dendritic cells act as the most competent cell type in linking antiviral innate and adaptive immune responses / Z. Zhang, F.S. Wang // *Cell Mol Immunol.* — 2005. — Vol.2(6). — P.411—7. PMID: 16426490.

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.