

УДК: 616.24-002:616.98:612.017

А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, А.А. Никулина

Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии. Часть 2

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.4(76):67-73; doi10.15574/SP.2015.72.67

Статья посвящена изучению роли различных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , интерферонов I и II типов) в развитии воспалительного процесса при пневмококковой пневмонии. Представлена характеристика семейств интерлейкинов, хемокинов, интерферонов, участвующих в формировании адекватного воспалительного процесса и неспецифического иммунного ответа, направленного на элиминацию *Streptococcus pneumoniae*. Показано активное участие интерфероновой системы в антибактериальной защите (в рекогниции, процессинге, презентации антигена, трансдукции внутриклеточного сигнала, активации факторов транскрипции, продукции цитокинов).

Ключевые слова: пневмококковая пневмония, иммунный ответ, цитокины, интерфероны.

Роль цитокинов в течении пневмококковой пневмонии

Цитокины IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , интерфероны I и II типов играют важную роль в развитии воспалительного ответа во время пневмококковой инфекции и защите организма от *Streptococcus pneumoniae*.

Провоспалительные цитокины

Цитокины семейства IL-1

Возбуждение образаспознающих рецепторов PAMP инфекционных агентов, а также влияние TNF- α , IFN- α , IFN- β и IL-1 β индуцирует продукцию интерлейкинов 1 семейства. Большинство представителей семейства IL-1 продуцируются в неактивной форме и кумулируются в цитоплазматическом пространстве клетки продуцента. Биологическую активность они приобретают после обработки каспазой-1 [53]. Однако существуют и инфламасома-независимые пути активации проформ интерлейкинов 1 семейства. Показано, что в активации данных цитокинов могут принимать участие такие внутриклеточные протеазы, как протеаза 3, сериновая протеаза, эластаза, катепсин G [1,30]. Исключением являются IL-1 α , который расщепляется исключительно кальпаином, и IL-33, который расщепляется каспазой-1 и кальпаином [8].

IL-1 β

Интерлейкин IL-1 β — один из ключевых, проксимальных интерлейкинов, предопределяющих течение воспалительного процесса, который стимулирует продукцию IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, I κ B α , индуцибельной нитрооксидсинтазы (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2), молекул адгезии, интегринов, острофазовых белков, тканевых ремодулирующих ферментов (матриксных металлопротеиназ) и др. [78]. IL-1 β выполняет основной рекрутинг макрофагов в легочной ткани [52]. В последнее время показано, что IL-1 β в присутствии IL-6 является ключевым индуктором дифференцирования наивных T-лимфоцитов в IL-17-продуцирующие клетки (Th17) [17]. Yeonseok Chung и соавт. [13] показали, что IL-1 β индуцирует экспрессию наивными T-лимфоцитами фактора транскрипции IRF4 и ядерного рецептора ROR γ t (orphan retinoid nuclear receptor), которые предопределяют их дифференцировку в Th17-лимфоциты. Th17-клетки продуцируют IL-17A, IL-17E. В свою очередь IL-17A, IL-17E, действуя на различные типы клеток, индуцируют продукцию IL-6, нитрооксидсинтазы 2, GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulatory factor), G-CSF (granulocyte colony-stimulatory factor), матрикс-

ных металлопротеиназ, хемокинов, таких как IL-8, CXCL1, CXCL10, CCL20. IL-1 β именно через индукцию IL-17A, IL-17E обеспечивает рекрутирование и активацию нейтрофилов. Также IL-1 β способствует продукции хемокина CCL6 (MRP-1), который действует как макрофагальный хемоаттрактант. В отличие от CCL2, первично рекрутирующего макрофаги, CCL6 рекрутирует макрофаги в локусы, инфильтрированные макрофагами, таким образом, поддерживая их представительство. По всей вероятности, IL-1 β , сгенерированный инфламасомами макрофагов во время пневмококковой колонизации, способствует продукции CCL6, чтобы поддержать присутствие макрофагов на протяжении нескольких недель, необходимых для бактериального клиренса [46]. Привлечение нейтрофилов в очаг инфекционного процесса способствует гибели *Streptococcus pneumoniae* [55]. Пневмококк проявляет некоторую устойчивость к нейтрофильным атакам, бактерии *Streptococcus pneumoniae* в большей степени чувствительны к действию активированных макрофагов, представительство которых также зависит от уровня концентрации IL-1 β [46]. Интерлейкин IL-1 β индуцирует экспрессию фибриногена, формируя локальные очаги коагуляции, которые ограничивают распространение бактерий *Streptococcus pneumoniae* из респираторного тракта [36]. Таким образом, вызываемый IL-1 β каскад цитокиновой продукции обуславливает развитие нейтрофильно-макрофагального воспаления и может быть молекулярной основой развития как хронических воспалительных, так и аутоиммунных заболеваний [78].

IL-1 β является самым мощным из известных эндогенных пирогенов. Введение всего нескольких десятков нанোগрам IL-1 β вызывает повышение температуры тела. По аноректическому эффекту IL-1 β превосходит лептин в 1000 раз [5,19,53].

В то же время пневмококк-индуцированные провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF- α усиливают экспрессию рецептора фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor receptor — PAFR), который является основным рецептором, участвующим в эндотозе и трансцитозе бактерий *Streptococcus pneumoniae* в нижних отделах дыхательных путей [65]. Мембраноассоциированный PAFR, взаимодействуя с холинсвязывающим протеином клеточной бактерии, заякоривает пневмококки на мембране эпителиоцитов респираторного тракта. После связывания с PAFR пневмококки интернализируются и транспортируются к базолатеральной мембране эпителиоцитов, проникая через нее, попадают во внутренний континуум организма, что, в конечном

итоге, приводит к бактериальной диссеминации [56]. Исследования на мышах показали, что PAFR играет определенную роль в индукции воспаления, индуцированного *Streptococcus pneumoniae*. У мышей с нокаутом гена *PafR* пневмококковая инфекция протекала на фоне относительно сниженной бактериальной нагрузки и, как правило, характеризовалась легким течением. Цитокиновый ответ у данных мышей был достоверно ниже, чем у мышей дикого типа [32]. Высокая бактериальная нагрузка связана с тяжестью заболевания. Так, бактериальная нагрузка *Streptococcus pneumoniae* выше 10^5 КОЕ/мл в сыворотке крови ассоциирована с высоким риском летального исхода пневмококковой пневмонии у взрослых людей [79].

Также повышенный уровень рекрутированных интерлейкином IL-1 β нейтрофилов, которые не обладают достаточной противопневмококковой активностью, может сопровождаться нейтрофильным повреждением собственной ткани легкого [73]. Кроме того, избыток IL-1 β стимулирует бактериальный рост *Streptococcus pneumoniae* и способствует гибели инфицированных клеток головного мозга [60].

IL-18

В экспериментальных работах показано, что биологические свойства IL-1F4(IL-18) зависят от цитокинового окружения. Особое влияние на характер действия IL-18 оказывают IL-2, IL-12, IL-15, IL-23, которые индуцируют экспрессию рецепторной субъединицы IL-1R7. В результате истинного синергизма IL-18 и IL-2, IL-12, IL-15 происходит матурация Т-лимфоцитов и НК, индуцируется продукция IFN- γ CD4 $^+$, CD8 $^+$ Т-лимфоцитами, НК и FasL НК. В свою очередь, IFN- γ усиливает экспрессию каспазы-1 и предопределяет развитие Th1-ответа и, возможно, аутоиммунного процесса. Совместное действие IL-18 и IL-23 активирует продукцию IL-17 Th17-клетками [66].

В процессе пневмококковой инфекции IL-18 наибольший вклад вносит в стимуляцию НК-клеток, продукцию IFN- γ и синтез IgM [40].

Нокаутные мыши IL18 $^{-/-}$ более восприимчивы к *Streptococcus pneumoniae*, чем мыши дикого типа [29]. Однако избыточная продукция IL-18 способствует развитию волчаночно-подобной болезни, аутоиммунного энцефаломиелимита, атеросклероза [18].

IL-6

Интерлейкин-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов. В отличие от других интерлейкинов, IL-6 реализует свое действие двумя способами: классическим и трансигнальным. Классический путь возбуждения сигнальных путей характеризуется связыванием IL-6 с IL-6R, активирующим рецептор-ассоциированный gp130, а трансигнальный путь отличается тем, что IL-6 первично в цитоплазме клетки соединяется с солютабной субъединицей IL-6Ra с образованием комплекса IL-6/IL-6Ra, который в последующем связывается с субъединицей gp130 на поверхности плазматической мембраны для внутриклеточной трансдукции сигнала. Классический путь сигнальной активации IL-6 при помощи мембраносвязанного рецептора, в основном, активирует регенеративные и защитные механизмы, а трансигнальный путь посредством солютабной IL-6R индуцирует воспалительный процесс [64].

Почти все стромальные и иммунные клетки способны продуцировать IL-6, однако при инфекционном процессе основным источником IL-6 являются активированные

моноциты. IL-6 содействует пролиферации Т-лимфоцитов и дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические антителообразующие клетки [70]. В зависимости от уровня концентрации IL-6 проявляется как про-, так и противовоспалительные эффекты. Низкий уровень концентрации IL-6 способствует поддержанию иммунологического гомеостаза, в то время как избыточная его продукция индуцирует процесс воспаления [29].

Во время пневмококковой пневмонии IL-6 экспрессируется в избыточном количестве. Отсутствие продукции IL-6 при пневмококковой инфекции приводит к увеличению смертности и высокому уровню бактериальной нагрузки [44,62]. Кроме провоспалительного действия, IL-6 влияет на жизнедеятельность бактерий *Streptococcus pneumoniae*. Установлено, что IL-6 способствует подавлению роста колоний *Streptococcus pneumoniae* [41]. Вероятно, данный эффект опосредован способностью IL-6 индуцировать синтез гепцидина. На основании результатов исследования мышей с нокаутным геном IL-6 установлено, что продукция гепцидина в естественных условиях и при пневмококковой инфекции полностью зависит от IL-6 [26]. Интерлейкин-6 стимулирует транскрипцию гена гепцидина, возбуждая STAT3-ассоциированные сигнальные пути. Продукцию гепцидина также активируют IL-1, IL-22, интерфероны I типа [24,31,81]. Гепцидин представляет собой секретируемый гепатоцитами пептидный гормон, являющийся ключевым регулятором гомеостаза железа в организме млекопитающих. Гепцидин, связываясь с ферропортином (единственным экспортером ионов железа у млекопитающих), индуцирует его интернализацию и деградацию, тем самым уменьшая экспорт железа из клетки в плазму, и обуславливает развитие железодефицитной анемии воспаления [2,10,80]. Снижение концентрации ионов железа в сыворотке крови уменьшает доступность железа для внеклеточных железозависимых микроорганизмов. Гепцидин обладает и непосредственным антимикробным действием [25].

IL-17

Показано, что IL-17 подавляет колонизацию *Streptococcus pneumoniae* в респираторном тракте [82]. IL-17 продуцируется многочисленными популяциями клеток, включая CD4 $^+$ Th17-клетки, НК-клетки, $\gamma\delta$ T-клетки, CD4 $^+$ T-клетки и врожденные лимфоидные клетки [28]. В ответ на стимуляцию *Streptococcus pneumoniae* IL-17A секретируется, преимущественно, CD4 $^+$ T-клетками памяти [59]. По всей вероятности, IL-17 в ткани легкого, взаимодействуя с клетками, экспрессирующими рецепторы IL-17RA и IL-17RC, обуславливает продукцию СХС хемокинов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), что приводит к рекрутированию нейтрофилов и, как следствие, к ингибированию бактериальной колонизации [23]. Наивные мыши, лишённые CD4 $^+$ Th17-клеток, не были защищены от пневмококковой колонизации, однако противопневмококковый иммунитет у мышей восстанавливался после трансфера IL-17-секретирующих CD4 $^+$ T-клеток. Также у мышей с дефицитом рецептора IL-17A наблюдается неконтролируемое течение пневмококковой инфекции [39].

Считают, что провоспалительный IL-17 играет основную роль в индукции нейтрофильно опосредованного защитного ответа на инфицирование *Streptococcus pneumoniae*, IL-17 способствует клиренсу пневмококков нейтрофилами даже при отсутствии специфических антител. Также IL-17 участвует в развитии специфического

антительного ответа на антигенное вторжение *Streptococcus pneumoniae* [39].

Edwin Ное и соавт. [59] показали, что у детей в возрасте 5–7 лет степень пневмококковой колонизации задней стенки глотки обратно пропорционально зависит от уровня концентрации IL-17 в сыворотке крови. Известно, что степень бактериальной нагрузки носоглотки высоко коррелирует с риском развития и тяжести пневмонии. Авторы считают, что, поскольку пневмококковая колонизация является предварительным условием для развития инвазивной пневмококковой инфекции, терапевтические усилия, направленные на активацию Th17-ассоциированного ответа, могут снизить риск развития пневмоний.

Однако Th17-ассоциированное воспаление, обычно способствующее нейтрофильному фенотипу, часто характеризуется выраженной тяжестью обструкции дыхательных путей, а также резистентностью к кортикостероидной терапии [4].

TNF- α

Провоспалительный цитокин TNF- α продуцируют различные типы клеток: в основном это активированные макрофаги и, в меньшей степени, В-клетки, Т-клетки, NK-клетки, тучные клетки, эндотелиоциты, фибробласты, кардиомиоциты, клетки Купфера, глиальные клетки и адипоциты [48]. Биологические эффекты действия TNF- α реализуются через его взаимодействие с двумя рецепторами: убиквитарным TNFR1 (p55-рецептор) и TNFR2 (p75-рецептор), экспрессируемыми исключительно иммунными клетками. Рецептор TNFR1 активирует три сигнальных каскада: NF- κ B-ассоциированный и MAPK-ассоциированный путь, участвующие в развитии воспаления, а также DD-ассоциированный путь, участвующий в индукции апоптоза [7,68].

На ранних стадиях пневмококковой инфекции основными продуцентами TNF- α являются нейтрофилы, макрофаги, Gr-1^{dull+}-клетки и CD11c⁺ макрофагоподобные клетки [20].

Фактор некроза опухоли TNF- α способствует ингибированию как роста колонии, так и диссеминации бактерий *Streptococcus pneumoniae* [54]. Данные эффекты опосредованы, преимущественно, активацией рецептора TNFR1 [61]. Мыши с нокаутным геном фактора TNF- α (*Tnf*) отличаются высокой восприимчивостью к *Streptococcus pneumoniae*, уровень их чувствительности к *Streptococcus pneumoniae* значительно превышает таковой у мышей дикого типа и мышей с нокаутным геном IL-10 [16].

Уровень продукции TNF- α предопределяет течение пневмококковой инфекции. Так, введение экспериментальным животным с пневмококковой пневмонией анти-TNF- α -моноклональных антител (монАТ) вызывает снижение представительства нейтрофилов в бронхоальвеолярной жидкости и усиление тяжести заболевания [20]. TNF- α играет критическую роль в предотвращении развития бактериемии. У пневмококк-инфицированных мышей с нокаутным геном *Tnf* отмечается развитие генерализованной инфекции с низким уровнем выживаемости. Недостаточность TNF- α сопровождается увеличением количества КОЕ в сыворотке крови и ткани легких: количество КОЕ у мышей с нокаутным геном *Tnf* превышает число КОЕ у мышей дикого типа примерно в 1000 раз. Увеличение бактериальной нагрузки сопровождается значительным повышением уровня концентрации воспалительных цитокинов (IL-12p70, IFN- γ) и истощением белой пульпы селезенки [74]. Также дефицит TNFR1 приводит к увеличению бактериальной нагрузки

и повышает риск летального исхода при пневмококковой инфекции у мышей [44].

Нейтрофильная инфильтрация легких, обусловленная действием TNF- α и IL-1, является одной из основных гистопатологических особенностей пневмококковой пневмонии [43]. Однако дефицит рецептора TNF- α не приводит к значительному снижению представительства нейтрофилов в пораженных очагах легкого, и только сочетанная недостаточность TNF- α и рецептора IL-1 обуславливает выраженное подавление притока нейтрофилов в легкие мышей, инфицированных серотипом 3 *Streptococcus pneumoniae* [47].

На экспериментальной модели мышей с дефицитом рецептора IL-1R1 типа продемонстрировано, что во время течения пневмококковой пневмонии продуцируемый макрофагами/моноцитами TNF- α может компенсировать недостаточность активации IL-1-ассоциированных путей [72].

Противовоспалительные цитокины

IL-10

Семейство цитокинов IL-10 состоит из шести иммунных медиаторов: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 и IL-26. Такие представители данного цитокинового семейства, как IL-10, IL-22, IL-24 и IL-26, участвуют в регуляции иммунной защиты против инфекционных агентов. В частности, IL-10 и IL-26 подавляют антибактериальную активность иммунной системы и способствуют выживанию патогенов, тогда как IL-22 и IL-24 индуцируют защитные реакции и ингибируют рост внутриклеточных инфектов [37]. IL-10 активно подавляет провоспалительные реакции во время инфекционного процесса [12]. Экспериментальные исследования показали, что IL-10 снижает антибактериальную активность фагоцитирующих клеток, в связи с чем высокий уровень концентрации IL-10 в ранний период инфекционного процесса, в том числе и пневмококковой пневмонии, увеличивает риск распространения патогена [51], что может привести к развитию тяжелого течения пневмонии, вплоть до септического шока [57].

Пневмококковая пневмония у гомозиготных мышей *IL10*^{-/-} протекает с высоким уровнем экспрессии провоспалительных цитокинов, значительно повышенным рекрутингом нейтрофилов в очаги поражения легких и со значительным риском летального исхода. Однако пневмококковая инфекция у мышей *IL10*^{-/-} отличалась значительно более низкой бактериальной нагрузкой в тканях легких, селезенки, головного мозга и крови, чем у мышей дикого типа. В связи с этим Hernan F. Penaloza и соавт. [38] считают, что IL-10 во время пневмококковой инфекции модулирует экспрессию провоспалительных цитокинов и инфильтрацию нейтрофилов в легочной ткани. Влияние IL-10 позволяет избежать чрезмерной активности воспаления в легочной ткани и предупредить развитие деструктивных процессов.

Интерфероны

Интерфероны I типа

В последнее время были получены доказательства участия IFN I типа в патогенезе не только вирусных, но и бактериальных инфекций [33]. Продемонстрировано, что высвобождение бактериальных РАРР в фаголизосоме, из фаголизосом в цитоплазму [66] или их проникновение в цитоплазму клетки макроорганизма другими путями индуцирует IFN I ответы, точно имитируя реакцию на инфицирование вирусом [76]. Бактериально-ассоциированная индукция IFN I типа играет особую роль при инфекционных заболеваниях, вызванных внутриклеточ-

ными патогенами [14]. Однако было установлено, что и *Streptococcus pneumoniae* стимулирует продукцию IFN- α/β , которая сопровождается повышением экспрессии интерферон-стимулируемых генов (interferon stimulated genes — ISG) [42]. Взаимодействие IFN- α с интерфероновым рецептором IFNAR стимулирует экспрессию более чем 300 генов, образующих интерферому [34].

Продукция IFN I типа при пневмококковой инфекции осуществляется не только макрофагами и дендритными клетками, но и эпителиоцитами респираторного тракта. ДНК-индуцированная продукция IFN- β зависит от функционирования адаптерной молекулы STING [33].

Начальный период острых инфекционных заболеваний респираторного тракта характеризуется продукцией IFN- β , транскрипция генов которого обусловлена транскриптивной активностью конститутивно экспрессированного интерферон-регуляторного фактора IRF3 эпителиоцитами слизистой оболочки и альвеолярными макрофагами. Интерферон IFN- β , аутокринным и паракринным образом действуя на клетки мишени, индуцирует синтез IRF7, обуславливающего продукцию IFN- α . В связи с этим повышение концентрации IFN- α ($\alpha 2$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 8$) наблюдается в более позднем периоде развития инфекционного процесса. Ранняя продукция IFN- α осуществляется плазматическими дендритными клетками после возбуждения TLR7, TLR9, так как они конститутивно экспрессируют IRF-7 [1].

Действие IFN I типа при пневмококковой инфекции приводит к изменению профиля продуцируемых хемокинов: увеличивается продукция CCL5 (RANTES) и подавляется синтез CXCL1, CCL2, как в инфицированных клетках, так и в соседних альвеолярных эпителиальных клетках легкого [28]. Хемокин CCL5 способствует рекрутированию макрофагов, NK-клеток, взаимодействию дендритных клеток с T-лимфоцитами, дифференцировке CD4+Th1-клеток, играет существенную роль в сааногенезе пневмококковой инфекции. Экспериментальная блокада CCL5 приводит к резкому, примерно в 104 раза, увеличению количества КОЕ бактерий *Streptococcus pneumoniae*, в частности штамма EF3030 [9]. Снижение продукции CXCL1, CCL2 может неблагоприятно сказаться на активности рекрутирования нейтрофилов.

Интерфероны I типа регулируют миграцию бактерий *Streptococcus pneumoniae* через эпителиальный и эндотелиальный барьеры: как рецептор-опосредованный эндоцитоз и трансцитоз, так и парацеллюлярную миграцию [75]. IFN- β подавляет экспрессию PAFR и активирует экспрессию компонентов плотных контактов, снижая вероятность бактериальной инвазии [75]. Однако избыточная продукция IFN I типа, подавляющая секрецию хемокинов, рекрутирующих нейтрофилов, может способствовать инвазивному течению заболевания. Искусственная индукция интерфероновой ответа сопровождается снижением уровня выживаемости и увеличением бактериальной нагрузки в ткани легких и крови у мышей, инфицированных штаммом ATCC 6303 *Streptococcus pneumoniae* [58]. Catherine E. Hughes и соавт. [15] продемонстрировали, что бактерии некоторых штаммов *Streptococcus pneumoniae* могут индуцировать сильный интерфероновый ответ в самом начале развития инфекционного процесса, который обуславливает транслокацию бактерий из легочного очага поражения в плевральную полость с последующим развитием инвазивной пневмококковой инфекции.

Интерфероны II типа

IFN- γ

Интерферон- γ (IFN- γ) представляет собой плейотропный цитокин, который оказывает свое влияние, взаимо-

действуя со специфическим рецептором IFNGR1, который экспрессируется большинством типов клеток [6]. IFN- γ играет определенную роль в контроле клеточного цикла, роста и апоптоза клеток, модулирует активность антигенпрезентирующих путей и развитие Th1-хелперов, способствует активности механизмов врожденного и специфического иммунитета. IFN- γ является одним из основных Th1-ассоциированных провоспалительных цитокинов. Под влиянием IFN- γ усиливается продукция интерлейкинов (IL-1 β , IL-6); провоспалительного цитокина TNF- α ; рецептора интерлейкина IL-1 α , хемокина (хемотаксического фактора DC — CCL20, монокина, индуцируемого IFN- γ (MIG/CXCL9), IFN-индуцибельного протеина-10 (IFN-inducible protein-10 — IP-10/CXCL10), IFN-индуцибельного T-клеточного хемоаттрактанта (IFN-inducible T cell- α chemoattractant — I-TAC/CXCL11), тромбоцитарного фактора 4 (CXCL4), CCL5, ENA-78 (epithelial neutrophil-activating peptide-78), моноцитарных хемотаксических протеинов 2 (MCP2) и 3 (MCP3/CCL7), EB11, SCYA2, SCYA5, SCYB10); хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR3 и CCR6) [1,21].

IFN- γ играет ключевую роль в защите организма от *Streptococcus pneumoniae*. Во время пневмококковой пневмонии 98% из всех IFN- γ -экспрессирующих клеток представлены нейтрофилами. Для пневмококковой инфекции характерна IL-12-независимая продукция IFN- γ . Причем IFN- γ продуцируют только те нейтрофилы, которые рекрутированы в ткань легкого в течение первых 24 часов инфекционного процесса и не находились в очаге поражения на протяжении первых шести часов после инфицирования *Streptococcus pneumoniae*. Ни циркулирующие нейтрофилы, ни нейтрофилы в пределах легочных микрососудов не продуцируют IFN- γ . Необходимо отметить, что индуцированная продукция IFN- γ характерна для *Streptococcus pneumoniae*-индуцированного ответа. Так, установлено, что у мышей во время пневмонии, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, нейтрофилы продуцируют IFN- γ , в то время как при заболеваниях, индуцированных синегнойной или кишечной палочкой, нейтрофилы не продуцируют IFN- γ [35].

John C. Gomez и соавт. [49] установили основные сигнальные пути нейтрофилов, которые участвуют в активации продукции IFN- γ при пневмококковой пневмонии. Согласно их представлениям, распознавание PAMP *Streptococcus pneumoniae* при помощи PRR приводит к активации адаптерной молекулы MyD88, которая возбуждает каскад сигнального пути: киназы семейства Src Lyn/Fgr/Hck/Rac2/НАДФН-оксидаза. Супероксидный анион-радикал, генерируемый НАДФН-оксидазой, активирует продукцию IFN- γ без участия фактора транскрипции NF-E2-связанного с фактором-2 (NF-E2-related factor-2 — Nrf2).

Дефицит IFN- γ сопровождается выраженным нарушением бактериального клиренса. Продемонстрировано, что на фоне пневмококковой пневмонии у мышей с нокаутом гена *Ifng* количество КОЕ бактерий *Streptococcus pneumoniae* в восемь раз превышает число КОЕ, наблюдаемое у мышей дикого типа. Проведенные исследования показали, что одним из механизмов, с помощью которых IFN- γ способствует бактериальному клиренсу, является индукция образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular trap — NET) [35]. Механизм NET — один из самых эффективных способов бактериального клиннга [69,77].

IFN- γ принимает участие в формировании последующей лимфоцитарной инфильтрации, регулируя рекрутинг клеток в очаг поражения после миграции нейтрофилов.

Так, IFN- γ способствует экспрессии хемокина CXCL11 в первые 24 часа развития пневмококковой пневмонии. Хемокин CXCL11, взаимодействуя с рецептором CXCR3, привлекает CD4⁺Th1-хелперы и CD8⁺-цитотоксические лимфоциты [22,49].

Значение антимикробных пептидов при пневмококковой пневмонии

Активация TLR2-зависимых путей приводит к продукции эпителиальными клетками респираторного тракта человека антимикробных пептидов (АМП), в частности β -дефензинов (human β -defensin — hBD), оказывающих выраженное бактерицидное действие на *Streptococcus pneumoniae* [11,45]. Продукция hBD2, hBD3, hBD4 инду-

цируется TLR-ассоциированным возбуждением [63]. Антимикробные пептиды осуществляют противомикробную защиту с помощью неокислительного киллинга бактерий. Согласно модели Шайа—Мацузаки—Хуанга, взаимодействие АМП с бактериальной мембраной представляет три последовательных шага: 1) кумуляция молекул АМП на внешней поверхности мембраны за счет электростатических взаимосвязей; 2) проникновение АМП в липидный бислой мембраны; 3) дестабилизация бактериальной мембраны с организацией пор в стенке бактерии [3,71].

Возбуждение NF- κ B-ассоциированных сигнальных путей *Streptococcus pneumoniae* сопровождается повышением активности синтеза hBD-2, а активация AP-1-ассоциированных путей приводит к усилению синтеза hBD-3 [67].

ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. — Киев : Приватна друкарня ФО-II Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
- Абатуров А. Е. Современные представления о гомеостазе железа у человека / А. Е. Абатуров // Современная педиатрия. — 2007. — № 1 (14). — С. 105—112.
- Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н.Ю. Завгородняя. — Одесса : «Издательство ВМВ», 2011. — 266 с.
- Acquisition of pneumococci specific effector and regulatory Cd4+ T cells localising within human upper respiratory-tract mucosal lymphoid tissue / J. Pido-Lopez, W. W. Kwok, T. J. Mitchell [et al.] // PLoS Pathog. — 2011. — Vol. 7 (12):e1002396. doi: 10.1371/journal.ppat.1002396.
- Arend W. P. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines / W. P. Arend, G. Palmer, C. Gabay // Immunol Rev. — 2008. — Vol. 223. — P. 20—38. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
- Blouin C. M. Interferon gamma receptor: the beginning of the journey / C. M. Blouin, C. Lamaze // Front Immunol. — 2013. — Sep. 3; 4: 267. doi: 10.3389/fimmu.2013.00267.
- Brenner D. Regulation of tumour necrosis factor signalling: live or let die / D. Brenner, H. Blaser, T. W. Mak // Nat. Rev. Immunol. — 2015. — Vol. 15 (6). — P. 362—74. doi: 10.1038/nri3834.
- Cayrol C. The IL-1-like cytokine IL-33 is inactivated after maturation by caspase-1 / C. Cayrol, J. P. Girard // Proc. Natl. Acad. Sci U S A. — 2009. — Jun 2. — Vol. 106 (22). — P. 9021—6. doi: 10.1073/pnas.0812690106.
- CCL5-independent helper T lymphocyte responses to immunodominant pneumococcal surface protein A epitopes / R. Singh, S. Singh, D. E. Briles [et al.] // Vaccine. — 2012. — Feb. 1. — Vol. 30 (6). — P. 1181—90. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.020.
- Cherayil B. J. Pathophysiology of Iron Homeostasis during Inflammatory States // J. Pediatr. — 2015. — Vol. 167 (4 Suppl). — P. 15—9. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.015.
- 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.
- Couper K. N. IL-10: the master regulator of immunity to infection / K. N. Couper, D. G. Blount, E. M. Riley // J. Immunol. — 2008. — May 1. — Vol. 180 (9). — P. 5771—7. doi: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
- Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling / Y. Chung, S. H. Chang, G. J. Martinez [et al.] // Immunity. — 2009. — Apr. 17. — Vol. 30 (4). — P. 576—87. doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.007.
- Decker T. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection / T. Decker, M. Muller, S. Stockinger // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5 (9). — P. 675—87. doi:10.1038/nri1684.
- Development of primary invasive pneumococcal disease caused by serotype 1 pneumococci is driven by early increased type I interferon response in the lung / C. E. Hughes, R. M. Harvey, C. D. Plumtre [et al.] // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82 (9). — P. 3919—26. doi: 10.1128/IAI.02067-14.
- Difference in Resistance to Streptococcus pneumoniae Infection in Mice / D. G. Jeong, E. S. Jeong, J. H. Seo [et al.] // Lab. Anim. Res. — 2011. — Vol. 27 (2). — P. 91—8. doi: 10.5625/lar.2011.27.2.91.
- Dinarello C. A. IL-1: discoveries, controversies and future directions / C. A. Dinarello // Eur. J. Immunol. — 2010. — Vol. 40 (3). — P. 599—606. doi: 10.1002/eji.201040319.
- Dinarello C. A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process / C. A. Dinarello // Am. J. Clin. Nutr. — 2006. — Vol. 83 (2). — P. 447—455. PMID: 16470011.
- Dinarello C. A. The many worlds of reducing interleukin-1 / C. A. Dinarello // Arthritis Rheum. — 2005. — Vol. 52 (7). — P. 1960—7. doi: 10.1002/art.21107.
- Early production of tumor necrosis factor-alpha by Gr-1 cells and its role in the host defense to pneumococcal infection in lungs / M. Hatta, N. Yamamoto, A. Miyazato [et al.] // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2010. — Vol. 58 (2). — P. 182—92. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00616.x.
- Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon gamma / B. Saha, S. Jyothi Prasanna, B. Chandrasekar, D. Nandi // Cytokine. — 2010. — Vol. 50 (1). — P. 1—14. doi: 10.1016/j.cyto.2009.11.021.
- Groom J. R. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions / J. R. Groom, A. D. Luster // Immunol. Cell. Biol. — 2011. — Vol. 89 (2). — P. 207—15. doi: 10.1038/icb.2010.158.
- Gu C. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling / C. Gu, L. Wu, X. Li // Cytokine. — 2013. — Vol. 64 (2). — P. 477—85. doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.022.
- Hepatic acute phase proteins — regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF- κ B-dependent signaling / J. G. Bode, U. Albrecht, D. Haussinger [et al.] // Eur. J. Cell Biol. — 2012. — Vol. 91 (6—7). — P. 496—505. doi: 10.1016/j.jcb.2011.09.008.
- Hepcidin and Host Defense against Infectious Diseases / K. Michels, E. Nemeth, T. Ganz, B. Mehrad // PLoS Pathog. — 2015. — Aug. 20. — Vol. 11 (8):e1004998. doi: 10.1371/journal.ppat.1004998.
- Hepcidin induction by pathogens and pathogen-derived molecules is strongly dependent on interleukin-6 / R. Rodriguez, C.L. Jung, V. Gabayan [et al.] // Infect. Immun. — 2014. — Vol. 82 (2). — P. 745—52. doi: 10.1128/IAI.00983-13.
- Hunter C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones // Nat Immunol. — 2015. — Vol. 16 (5). — P. 448—57. doi: 10.1038/ni.3153.
- IL-17 and Th17 Cells / T. Korn, E. Bettelli, M. Oukka, V. K. Kuchroo // Annu. Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 27. — P. 485—517. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
- IL-18 improves the early antimicrobial host response to pneumococcal pneumoniae / F. N. Lauw, J. Branger, S. Florquin [et al.] // J. Immunol. — 2002. — Jan. 1. — Vol. 168 (1). — P. 372—8. doi: 10.4049/jimmunol.168.1.372.
- IL-1 β processing in host defense: beyond the inflammasomes / M. G. Netea, A. Simon, F. van de Veerdonk [et al.] // PLoS Pathog. — 2010. — Feb. 26. — Vol. 6 (2):e1000661. doi: 10.1371/journal.ppat.1000661.
- IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. Gabayan [et al.] // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113 (9). — P. 1271—6. doi: 10.1172/JCI200420945.

32. Improved host defense against pneumococcal pneumoniae in platelet-activating factor receptor-deficient mice / A. W. Rijneveld, S. Weijer, S. Florquin [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Feb. 15. — Vol. 189 (4). — P. 711—6. doi: 10.1086/381392.
33. 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.
34. INTERFEROME: the database of interferon regulated genes / S. A. Samarajiva, S. Forster, K. Auchetti, P. J. Hertzog // *Nucleic Acids Res.* — 2009. — Jan; 37(Database issue):D852—7. doi: 10.1093/nar/gkn732.
35. Interferon- γ production by neutrophils during bacterial pneumoniae in mice / M. Yamada, J.C. Gomez, P.E. Chugh [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — May 15. — Vol. 183 (10). — P. 1391—401. doi: 10.1164/rccm.201004—0592OC.
36. Interleukin-1 promotes coagulation, which is necessary for protective immunity in the lung against *Streptococcus pneumoniae* infection / H. Yang, H. J. Ko, J. Y Yang [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2013. — Jan. 1. — Vol. 207 (1). — P. 50—60. doi: 10.1093/infdis/jis651.
37. Interleukin-10 Family and Tuberculosis: An Old Story Renewed / A. E. Abdalla, N. Lambert, X. Duan, J. Xie // *Int. J. Biol. Sci.* — 2016. — Vol. 12 (6). — P. 710—7. doi: 10.7150/ijbs.13881.
38. Interleukin-10 plays a key role in the modulation of neutrophils recruitment and lung inflammation during infection by *Streptococcus pneumoniae* / H. F. Penalzoza, P. A. Nieto, N. Munoz-Durango [et al.] // *Immunology.* — 2015. — Vol. 146 (1). — P. 100—12. doi: 10.1111/imm.12486.
39. Interleukin-17A mediates acquired immunity to pneumococcal colonization / Y. J. Lu, J. Gross, D. Bogaert [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2008. — Sep. 19. — Vol. 4 (9):e1000159. doi: 10.1371/journal.ppat.1000159.
40. Interleukin-18 protects splenectomized mice from lethal *Streptococcus pneumoniae* sepsis independent of interferon-gamma by inducing IgM production / Kuranaga N., Kinoshita M., Kawabata T. [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Oct. 1. — Vol. 194 (7). — P. 993—1002. doi: 10.1086/507428.
41. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumoniae / T. van Der Poll, C. V. Keogh, X. Guirao [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 176. — P. 439—444. doi: 10.1086/514062.
42. Joyce E. A. *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal colonization induces type I interferons and interferon-induced gene expression / E. A. Joyce, S. J. Popper, S. Falkow // *BMC Genomics.* — 2009. — Aug. 27. — Vol. 10. — P. 404. doi: 10.1186/1471—2164—10—404.
43. Kadioglu A. The innate immune response to pneumococcal lung infection: the untold story / A. Kadioglu, P. W. Andrew // *Trends Immunol.* — 2004. — Vol. 25 (3). — P. 143—9. doi: 10.1016/j.it.2003.12.006.
44. Lack of Proinflammatory Cytokine Interleukin-6 or Tumor Necrosis Factor Receptor-1 Results in a Failure of the Innate Immune Response after Bacterial Meningitis / L. J. Albrecht, S. C. Tauber, J. Merres [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2016; 2016:7678542. doi: 10.1155/2016/7678542.
45. LaRock C. N. Cationic antimicrobial peptide resistance mechanisms of streptococcal pathogens / C. N. LaRock, V. Nizet // *Biochim Biophys Acta.* — 2015. — Vol. 1848(11 Pt B). — P. 3047—54. doi: 10.1016/j.bbame.2015.02.010.
46. Lemon J. K. Sensing of interleukin-1 cytokines during *Streptococcus pneumoniae* colonization contributes to macrophage recruitment and bacterial clearance / J. K. Lemon, M. R. Miller, J. N. Weiser // *Infect. Immun.* — 2015. — Vol. 83 (8). — P. 3204—12. doi: 10.1128/IAI.00224—15.
47. Lung NF- κ B activation and neutrophil recruitment require IL-1 and TNF receptor signaling during pneumococcal pneumoniae / M. R. Jones, B. T. Simms, M. M. Lupa [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — Dec. 1. — Vol. 175 (11). — P. 7530—5. PMID: 16301661.
48. Ma K. Pathogenetic and Therapeutic Applications of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in Major Depressive Disorder: A Systematic Review / K. Ma, H. Zhang, Z. Baloch // *Int. J. Mol. Sci.* — 2016. — May 14. — Vol. 17 (5). pii: E733. doi: 10.3390/ijms17050733.
49. Mechanisms of interferon- γ production by neutrophils and its function during *Streptococcus pneumoniae* pneumoniae / J. C. Gomez, M. Yamada, J. R. Martin [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2015. — Vol. 52 (3). — P. 349—64. doi: 10.1165/rccm.2013—0316OC.
50. Microbicidal effects of α - and θ -defensins against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / K. P. Tai, K. Kamdar, J. Yamaki [et al.] // *Innate. Immun.* — 2015. — Vol. 21 (1). — P. 17—29. doi:10.1177/175342591351478.
51. Modulation of cytokines and chemokines, limited pulmonary vascular bed permeability, and prevention of septicemia and death with ceftriaxone and interleukin-10 in pneumococcal pneumoniae / E. Wang, M. Simard, N. Quillet [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182 (4). — P. 1255—9. doi: 10.1086/315811.
52. Murugan V. Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease / V. Murugan, M. J. Peck // *Exp. Lung Res.* — 2009. — Vol. 35 (6). — P. 439—85. PMID: 19842832.
53. Palomo J. The interleukin (IL)-1 cytokine family-Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases / J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin // *Cytokine.* — 2015. — Vol. 76 (1). — P. 25—37. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.017.
54. Passive immunization against tumor necrosis factor-alpha impairs host defense during pneumococcal pneumoniae in mice / T. van Der Poll, C. V. Keogh, W. A. Buurman, S. F. Lowry // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1997. — Vol. 155. — P. 603—608. doi: 10.1164/ajrccm.155.2.9032201.
55. Paterson G. K. Pneumococci: immunology of the innate host response / G. K. Paterson, C. J. Orihuela // *Respirology.* — 2010. — Vol. 15 (7). — P. 1057—63. doi: 10.1111/j.1440—1843.2010.01814.x.
56. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis / B. B. Mook-Kanamori, M. Geldhoff, T. van der Poll, D. van de Beek // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2011. — Vol. 24 (3). — P. 557—91. doi: 10.1128/CMR.00008—11.
57. Pneumococcal septic shock is associated with the interleukin-10—1082 gene promoter polymorphism / B. M. Schaaf, F. Boehmke, H. Esnaashari [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Aug. 15. — Vol. 168 (4). — P. 476—80. doi: 10.1164/rccm.200210—1164OC.
58. Poly I: C enhances susceptibility to secondary pulmonary infections by gram-positive bacteria / X. Tian, F. Xu, W. Y. Lung [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7 (9):e41879. doi: 10.1371/journal.pone.0041879.
59. Reduced IL-17A Secretion Is Associated with High Levels of Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage in Fijian Children / E. Hoe, L. K. Boelsen, Z. Q. Toh [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Jun 12. — Vol. 10 (6). — e0129199. doi: 10.1371/journal.pone.0129199.
60. Role of Caspase-1 in experimental pneumococcal meningitis: Evidence from pharmacologic Caspase inhibition and Caspase-1-deficient mice / U. Koedel, F. Winkler, B. Angele [et al.] // *Ann. Neurol.* — 2002. — Vol. 51 (3). — P. 319—29. doi: 10.1002/ana.10103.
61. Role of inflammatory mediators in resistance and susceptibility to pneumococcal infection / A. R. Kerr, J. J. Irvine, J. J. Search [et al.] // *Infect. Immun.* — 2002. — Vol. 70 (3). — P. 1547—57. doi: 10.1128/IAI.70.3.1547—1557.2002.
62. Roles of interleukin-6 and macrophage inflammatory protein-2 in pneumolysin-induced lung inflammation in mice / A. W. Rijneveld, G. P. van den Dobbelsteen, S. Florquin [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Jan. 1. — Vol. 185 (1). — P. 123—6. doi: 10.1086/338008.
63. Salzman N. H. Paneth cell defensins and the regulation of the microbiome: Detente at mucosal surfaces / N. H. Salzman // *Gut. Microbes.* — 2010. — Nov.—Dec. — Vol. 1 (6). — P. 401—406. doi: 10.4161/gmic.1.6.1407.
64. Schape F Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade / F. Schaper, S. Rose-John // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2015. — Vol. 26 (5). — P. 475—87. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004.
65. Signalling or binding: the role of the platelet-activating factor receptor in invasive pneumococcal disease / F. Iovino, M. C. Brouwer, D. et van de Beek [et al.] // *Cell Microbiol.* — 2013. — Vol. 15 (6). — P. 870—81. doi: 10.1111/cmi.12129.
66. Srivastava S. Interleukin-18: biology and role in the immunotherapy of cancer / S. Srivastava, N. Salim, M. J. Robertson // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17 (29). — P. 3353—7. doi: 10.2174/092986710793176348.
67. *Streptococcus pneumoniae* induces human β -defensin-2 and -3 in human lung epithelium / S. Scharf, J. Zahlten, K. Szymanski [et al.] // *Exp. Lung Res.* — 2012. — Vol. 38 (2). — P. 100—10. doi: 10.3109/01902148.2011.652802.

68. Structural basis of cell apoptosis and necrosis in TNFR signaling / J. Huang, S. Yu, C. Ji, J. Li // *Apoptosis*. — 2015. — Vol. 20 (2). — P. 210—5. doi: 10.1007/s10495—014—1061—5.
69. Sorensen O. E. Neutrophil extracellular traps — the dark side of neutrophils / O. E. Sorensen, N. Borregaard // *J. Clin. Invest.* — 2016. — May 2. — Vol. 126 (5). — P. 1612—20. doi: 10.1172/JCI84538.
70. Tanaka T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* — 2014. — Sep. 4. — Vol. 6 (10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
71. The Type I IFN response to infection with *Mycobacterium tuberculosis* requires ESX-1-mediated secretion and contributes to pathogenesis / S. A. Stanley, J. E. Johndrow, P. Manzanillo, J. S. Cox // *J. Immunol.* — 2007. — Mar 1. — Vol. 178 (5). — P. 3143—52. doi: 10.4049/jimmunol.178.5.3143.
72. TNF-alpha compensates for the impaired host defense of IL-1 type I receptor-deficient mice during pneumococcal pneumoniae / A. W. Rijneveld, S. Florquin, J. Branger [et al.] // *J. Immunol.* — 2001. — Nov. 1. — Vol. 167 (9). — P. 5240—6. doi: 10.4049/jimmunol.167.9.5240.
73. Trivalent pneumococcal protein recombinant vaccine protects against lethal *Streptococcus pneumoniae pneumoniae* and correlates with phagocytosis by neutrophils during early pathogenesis / Q. Xu, N. Surendran, D. Verhoeven [et al.] // *Vaccine*. — 2015. — Feb. 18. — Vol. 33(8). — P. 993—1000. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.01.014.
74. Tumor necrosis factor-alpha deficiency impairs host defense against *Streptococcus pneumoniae* / D. G. Jeong, J. H. Seo, S. H. Heo [et al.] // *Lab. Anim. Res.* — 2015. — Vol. 31 (2). — P. 78—85. doi: 10.5625/lar.2015.31.2.78.
75. Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal pneumoniae / K. Yamamoto, J. D. Ferrari, Y. Cao [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Sep. 1. — Vol. 189 (5). — P. 2450—9. doi: 10.4049/jimmunol.1200634.
76. Uematsu S. Toll-like receptors and Type I interferons / S. Uematsu, S. Akira // *J. Biol. Chem.* — 2007. — May 25. — Vol. 282 (21). — P. 15319—23. doi: 10.1074/jbc.R700009200.
77. von Kockritz-Blickwede M. Interaction of Bacterial Exotoxins with Neutrophil Extracellular Traps: Impact for the Infected Host / M. von Kockritz-Blickwede, S. Blodkamp, V. Nizet // *Front Microbiol.* — 2016. — Mar. 30. — Vol. 7. — P. 402. doi: 10.3389/fmicb.2016.00402.
78. Weber A. Interleukin-1 (IL-1) pathway / A. Weber, P. Wasiliew, M. Kracht // *Sci. Signal.* — 2010. — Jan. 19. — Vol. 3 (105):cm1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1.
79. Werno A. M. Association between pneumococcal load and disease severity in adults with pneumoniae / A. M. Werno, T. P. Anderson, D. R. Murdoch // *J. Med. Microbiol.* — 2012. — Vol. 61(Pt 8). — P. 1129—35. doi: 10.1099/jmm.0.044107—0.
80. Zhang X. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation / X. Zhang, B. H. Rovin // *Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 394 (2). — P. 231—8. doi: 10.1515/hsz—2012—0217.
81. Zhang X. Hepcidin expression by human monocytes in response to adhesion and pro-inflammatory cytokines / X. Zhang, B. H. Rovin // *Biochim Biophys Acta.* — 2010. — Vol. 1800(12). — P. 1262—7. doi: 10.1016/j.bbagen.2010.08.005.
82. Zhang Z. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice / Z. Zhang, T. B. Clarke // *J. Clin. Invest.* — 2009. — Vol. 119 (7). — P. 1899—909. doi: 10.1172/JCI36731.

Розвиток імунної відповіді при пневмококовій пневмонії. Частина 2

О.Є. Абатуров, О.О. Агафонова, А.О. Нікуліна

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

Стаття присвячена вивченню ролі різних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , інтерферонів I і II типів) у розвитку запального процесу при пневмококовій пневмонії. Представлена характеристика сімейств інтерлейкінів, хемокінів, інтерферонів, що беруть участь у формуванні адекватного запального процесу і неспецифічній імунній відповіді, спрямованій на елімінацію *Streptococcus pneumoniae*. Показано активну участь інтерферонової системи в антибактеріальному захисті (у рекогніції, процесингу, презентації антигену, трансдукції внутрішньоклітинного сигналу, активації факторів транскрипції, продукції цитокінів).

Ключові слова: пневмококова пневмонія, імунна відповідь, цитокіни, інтерферони.

Development of the immune response in pneumococcal pneumoniae (part 2)

AE. Abatur, EA. Agafonova, AA. Nikulina

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

The article studies the role of various cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , interferon type I and II) in the development of inflammation in pneumococcal pneumoniae. The characteristic families of interleukins, chemokines, interferons, involved in the formation of an adequate inflammation and non-specific immune response directed at elimination *Streptococcus pneumoniae*. Shows the active part of the interferon system in antimicrobial protection (in recognition, processing of antigen presentation, intracellular signal transduction, activation of transcription factors, cytokine production).

Key words: pneumococcal pneumoniae, immune response, cytokines, interferons.

Сведения об авторах:

О.Є. Абатуров

О.О. Агафонова

А.О. Нікуліна

Статья поступила в редакцию