

УДК: 616.24-002:616.98:612.017

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина, Л.Л. Петренко

Развитие иммунного ответа при пневмококковой пневмонии (часть 1)

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.4(76):47-56; doi10.15574/SP.2016.76.47

В статье представлена роль пневмококковой инфекции в структуре острых бактериально-ассоциированных заболеваний респираторного тракта у детей и механизмы формирования иммунного ответа, направленные на эрадикацию внеклеточного возбудителя. На основании анализа литературных источников дано современное представление о функционировании молекулярных механизмов рекогниции пневмококковых патоген-ассоциированных молекулярных структур и индукции внутриклеточных сигнальных путей возбуждения эффекторных клеток респираторного тракта. Продемонстрировано, что для инициации воспалительного процесса при пневмококковой инфекции необходимо, как минимум, два сигнала, один из которых активирует образ-распознающие рецепторы, а второй обуславливает формирование и активацию инфламмасомы.

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

Введение

Пневмококк является распространенным патогеном человеческой популяции. В структуре острых бактериально-ассоциированных заболеваний респираторного тракта пневмококк устойчиво занимает первое место на протяжении многих лет. Пневмококковые инфекции достаточно часто сопровождаются развитием осложнений и могут привести к летальному исходу. Согласно мировым статистическим данным, ежегодно регистрируется до 1,2 миллиона летальных исходов пневмококк-ассоциированных заболеваний у детей [3,4,7,81]. Пневмококки являются синантропными бактериями, которые бессимптомно колонизируют носоглотку человека и прекращают свое функционирование, как правило, через несколько недель после первичного инфицирования. У детей до двухлетнего возраста не менее одного раза отмечается эпизод бессимптомного носительства *Streptococcus pneumoniae* в носоглотке [45]. Однако, при определенных условиях, бактерии *Streptococcus pneumoniae* могут мигрировать из носоглотки в легкие и индуцировать развитие пневмонии, особенно у детей до 5-летнего возраста [7]. В настоящее время идентифицировано около 90 серотипов *Streptococcus pneumoniae*. Разнообразие серотипов пневмококка лежит в основе полиморфизма клинических проявлений пневмококковых инфекций. Так, серотипы пневмококков 3, 6А и В, 9N, 19F ассоциируются с повышенным риском летального исхода пневмонии, а серотипы 1, 7F и 8 индуцируют развитие заболеваний с более благоприятным течением [5]. Однако развитие ответной реакции на инфицирование различными серотипами пневмококка имеет общие патогенетические характеристики. Одним из первых актов защитной реакции является распознавание пневмококковых патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen associated molecular patterns – PAMP) образ-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors – PRR). Различают несколько семейств PRR, участвующих в распознавании PAMP грамположительных бактерий: Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor – TLR), NOD-подобные рецепторы (Nod-like receptors – NLR), ДНК-сенсоры. TLR участвуют в распознавании широкого спектра PAMP бактерий, NLR являются внутриклеточными рецепторами рекогниции бактериальных PAMP; ДНК-сенсоры – внутриклеточными рецепторами распознавания ДНК [9,30,33,41,55].

Взаимодействие PAMP микроорганизмов с PRR макроорганизма возбуждает внутриклеточные молекулярные сигнальные пути, которые приводят к активации опреде-

ленных факторов транскрипции. После транслокации в ядро клетки факторы транскрипции усиливают экспрессию генов, которые ответственны за синтез плейотропных провоспалительных цитокинов, в частности TNF, IL-1. Цитокины IL-1 семейства представляют одну из ключевых групп солутабных медиаторов, которые определяют развитие процесса воспаления. Основная продукция IL-1 β , преимущественно, осуществляется моноцитами периферической крови и тканевыми макрофагами, хотя продуцировать этот цитокин способны очень многие типы клеток человеческого организма. Высвобожденный из продуцирующей клетки IL-1 β преимущественно находится в мембраносвязанном состоянии. Это обеспечивает способность активированных макрофагов индуцировать пролиферацию Т-клеток посредством клеточных контактов при невозможности определить присутствие IL-1 β в циркуляторном русле. Под влиянием действия IL-1 β усиливается продукция IL-2 и его рецепторов, что обуславливает Т-клеточную пролиферацию. Также IL-1 β и индуцируемый им колониестимулирующий фактор GM-CSF способствуют увеличению представительства нейтрофилов в периферическом русле крови. Минимальное увеличение уровня концентрации IL-1 β вызывает усиление синтеза IL-6, который индуцирует матuration В-клеток, других провоспалительных цитокинов; повышение продукции острофазовых белков, таких как С-реактивный белок, сывороточный амилоид А; выработку лейкоцитами и эндотелиоцитами молекул адгезии, хемокинов; активацию системы коагуляции крови, приводит к снижению уровня концентрации сывороточного железа, цинка [2,8,12,32].

Цитокины IL-1 семейства (IL-1 β , IL-18) продуцируются в биологически не активной форме. Интенсивность синтеза мРНК проформ данных цитокинов обусловлена уровнем активности TLR-зависимого сигнала. Провоспалительную активность они приобретают только после взаимодействия с каспазой 1, протеолитическая активность которой реализуется на платформе мультимолекулярных формирований протеинов семейства NLR – инфламмасом. Функционирование инфламмасом ассоциировано с индуктивным действием молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением или смертью клетки (damage-associated molecular patterns – DAMP) [38,61].

Таким образом, для инициации процесса воспаления необходимо, как минимум, два сигнала, один из которых активирует PRR (в частности TLR), а другой, свидетельствуя о повреждении клеток, обуславливает формирование инфламмасомы [32].

Таблица 1

Характеристика суперсемейств PRR, участвующих в распознавании PAMP грамположительных бактерий [1]

PPR	Локализация	Активаторы	Адаптерные молекулы	Факторы транскрипции	Эффекторные цитокины
TLR	Мембраны клетки, мембраны эндосом	PAMP	MyD88	NF-κB AP-1	Провоспалительные цитокины
NLR	Цитоплазма	PAMP (пептидогликаны)	MyD88	NF-κB	IL-1β, IL-18
ДНК сенсоры	Цитоплазма	дцДНК	STING	IRF NF-κB	Провоспалительные цитокины

Адекватный PRR-ассоциированный ответ организма обуславливает эффективную эрадикацию патогенного инфекционного агента, репарацию поврежденных тканей и выздоровление пациента. Однако дефицитное или избыточное возбуждение рецепторов при взаимодействии с лигандами может стать основной причиной хронизации воспаления или обусловить развитие острого системного воспалительного ответа с неконтролируемым течением заболевания [1].

Рекогниция патоген-ассоциированных структур *Streptococcus pneumoniae*

Краткая характеристика сенсоров PAMP *Streptococcus pneumoniae* представлена в таблице 1.

Toll-подобные рецепторы

Рецепторы TLR относятся к большому суперсемейству трансмембранных сигнальных PRR I типа — рецепторы IL-1R/TLR, эволюционно неизменных от червя *Caenorhabditis elegans* до млекопитающих. Идентифицировано 10 типов TLR у человека и 13 типов у мышей. Филогенетические исследования показали, что семейство TLR людей организовано 5 субсемействами — TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6 и TLR10), TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 (TLR7, TLR8 и TLR9). Субсемейство TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6 и TLR10) участвует в распознавании липопептидов; TLR3 — в рекогниции двуцепочечных РНК; TLR4 — во взаимодействии с LPS; TLR5 — в распознавании флагеллина, TLR7 (TLR7, TLR8 и TLR9) — в рекогниции внутриклеточно расположенных нуклеиновых кислот [17].

Исследования взаимосвязи TLR-ассоциированных сигнальных путей и пневмококковых инфекций продемонстрировали неоспоримую роль TLR в патогенезе заболеваний, вызванных *Streptococcus pneumoniae*. Так, у детей с генетически обусловленным дефицитом компонентов TLR-ассоциированных сигнальных путей развитие пневмококковой пневмонии сопровождается высоким риском осложненного течения. Пневмококковая пневмония практически у половины детей с дефицитом IL-1R-ассоциированного с киназой 4 (interleukin 1 receptor associated kinase 4 — IRAK-4) и с дефицитом адаптерного протеина MyD88 (myeloid differentiation primary response 88) имеет тяжелое и осложненное течение [49].

Рецепторы TLR являются ключевым компонентом механизмов врожденного иммунитета, реагирующих на инфицирование *Streptococcus pneumoniae*. Распознавание PAMP *Streptococcus pneumoniae* зависит от функционирования нескольких TLR: TLR2, TLR4 и TLR9 [32]. На поверхности клеточной мембраны эпителиоцитов и иммуноцитов рецепторы TLR2 распознают липопротеины и пептидогликаны (PGN) клеточной стенки пневмококка [13], TLR4 — пневмолизин и эндопептидазу О пневмококка [51,62], а эндосомально расположенный TLR9 участвует в рекогниции пневмококковой ДНК, попавшей внутрь клетки макроорганизма [33].

TLR2

Бактериальные липопротеины и PGN грамположительных патогенных микроорганизмов, в том числе и

Streptococcus pneumoniae, являются ключевыми лигандами TLR2 [68], большинство из которых определяют уровень бактериальной вирулентности [18].

Активация пневмококковыми PAMP TLR2 индуцирует выраженный NF-κB-опосредованный провоспалительный ответ, который сопряжен с тяжестью течения заболевания [8]. Также TLR2-ассоциированное возбуждение обуславливает индукцию механизмов адаптивного иммунитета [85]. Компоненты клеточной стенки — липопротеины и PGN — могут стимулировать воспалительные реакции и TLR2-независимым путем [68]. На экспериментальных моделях было установлено, что TLR2 принимают участие на разных этапах развития пневмококковой инфекции [8]. Так, продемонстрирована саногенетическая роль TLR2 как на ранних, так и на поздних стадиях колонизации *Streptococcus pneumoniae*. На ранней стадии активация TLR2 способствует колонизации *Streptococcus pneumoniae* за счет индукции нарушений плотных контактов между эпителиоцитами слизистой оболочки, вызванных снижением продукции клаудинов 7 и 10 [27]. Во время поздней стадии колонизации активация TLR2 способствовала ускорению эрадикации *Streptococcus pneumoniae*. У гомозиготных мышей с нокаутным геном Tlr2 (Tlr2^{-/-}) наблюдалось резкое снижение клиренса *Streptococcus pneumoniae*. По мнению М.С. Annemarie van Rossum и соавт. [82], для эффективного клиренса *Streptococcus pneumoniae* необходима активация именно TLR2, а не TLR4. У мышей Tlr2^{-/-} пневмококковая пневмония протекает с менее выраженным повышением содержания IL-1, IL-6 и умеренной нейтрофильной реакцией [77]. Интраназальное введение пневмококковой липотейхоевой кислоты индуцирует TLR2-ассоциированную продукцию TNF-α, IL-1β, IL-6 и хемокина CXCL2 (GROβ, MIP-2α), рекрутирующего нейтрофилы. Однако необходимо отметить, что уровень летальности при пневмококковой пневмонии у мышей Tlr2^{-/-} не отличался от уровня летальности у мышей дикого типа [8,58].

Липопротеины *Streptococcus pneumoniae* являются основными факторами, способствующими развитию макрофагальной TLR- и NF-κB-опосредованной воспалительной реакции. Пневмококк (штамм WT TIGR4) индуцирует выраженные изменения экспрессии генов макрофагов, повышая уровень активности более 900 генов. В транскрипционном ответе макрофагов на инфицирование *Streptococcus pneumoniae* преобладает транскрипция генов, зависимых от TLR2-возбуждения, и основными TLR2-зависимыми генами являются гены, кодирующие провоспалительные протеины. Уровень содержания IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α во время пневмококковой инфекции преимущественно связан с активацией TLR2 липопротеинами клеточной мембраны инфекта. Активация TLR2 пневмококком увеличивает активность TLR4-, пневмолизин- и NOD2-зависимых воспалительных сигнальных путей [50,76]. Активация гетеродимера TLR2/TLR1 сопровождается увеличением секреции IL-17. TLR2 играет непосредственную роль в клеточной дифференциации наивных Т-клеток в Th17-клетки даже без участия Т-клеточного рецептора (TCR) [69].

Возбуждение TLR2 сопровождается продукцией анти-микробных пептидов (АМП) [34].

TLR4

Основной сенсор липополисахаридов грамотрицательных бактерий TLR4 может участвовать в рекогниции (Pneumolysin – PLY) и эндопептидазы O (endopeptidase O – PepO) пневмококка [62,67]. Исследования значения PLY-TLR4-ассоциированного возбуждения при пневмококковой инфекции демонстрируют неоднозначные результаты. Так, Richard Malley и соавт. [53] установлено, что у гомозиготных мышей Tlr4^{-/-} пневмококковая инфекция сопровождается более высоким уровнем колонизации и риска развития инвазивного заболевания, чем у мышей дикого типа. В то же время M.C. Annemarie van Rossum и соавт. [82] продемонстрировали однотипность течения пневмококковой инфекции у мышей Tlr4^{-/-} и мышей дикого типа. Считают, что TLR4 играет лишь второстепенную роль в развитии пневмококковой пневмонии [26].

Пневмолизин грамположительных бактерий относится к семейству холестерин-зависимых цитолизин [42] и является одним из ключевых факторов вирулентности практически всех серотипов *Streptococcus pneumoniae* [52]. Различные клинические штаммы пневмококка продуцируют отличные молекулы PLY, что определяет клинический полиморфизм пневмококковых инфекций. Пневмолизин изменяет экспрессию генов клеток макроорганизма, в том числе влияя на эпигенетические механизмы, индуцирует апоптоз клеток и принимает участие в формировании пор в цитоплазматической мембране клеток макроорганизма [10,43]. Взаимодействуя с TLR4, PLY индуцирует развитие воспалительного процесса [44]. Экспериментально было установлено, что ингаляционное трахеобронхиальное введение PLY вызывает развитие пневмонии у мышей WT. PLY-индуцированное воспаление легких сопровождается повреждением легочной ткани, нарушением альвеолярно-эндотелиального барьера и развитием отека легких и характеризуется высоким риском летального исхода [57,79].

Исследования *in vitro* показали, что даже низкие дозы PLY индуцируют активность провоспалительных реакций эпителиальных клеток, нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, дендритных клеток [40]. Альвеолярные макрофаги на взаимодействие с PLY реагируют дозозависимой продукцией цитокинов и/или хемокинов. Интраназальное введение высоких доз PLY приводит к TLR4-зависимой продукции интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и хемокина CXCL1 (GRO α , MGSА) [58]. CXCL1 способствует рекрутированию нейтрофилов в легочную ткань, обуславливая активность бактериального клиренса [23]. Пневмолизин, взаимодействуя с TLR4, также приводит к активации JNK/p38 внутриклеточного сигнального каскада, играющего определенную роль в развитии пневмококковой пневмонии [20]. Показано, что активация c-Jun N-терминальной киназы (c-Jun N-terminal kinase – JNK/ mitogen-activated protein kinase 8 – MAPK8) при пневмококковой инфекции стимулирует продукцию IL-8 эпителиальными клетками респираторного тракта [64], а индукция p38 усиливает проявления COX-2-ассоциированного воспаления [65]. Также активация JNK/p38 внутриклеточного сигнального пути индуцирует активирующий транскрипционный фактор 3 (activating transcription factor 3 – ATF3), который в ядре клетки взаимодействует с компонентом c-Jun фактора транскрипции AP-1, вызывающего экспрессию генов IL-6, IL-8, TNF- α [74]. Учитывая, что оба рецептора –

TLR2 и TLR4 – ассоциированы с сигнальным каскадом MyD88-IRAK-TRAF6, активация которого приводит к фосфорилированию NF- κ B и MAPK-киназы, в возбуждении JNK/p38 сигнального пути во время пневмококковой инфекции может принимать участие и TLR2 [22].

Пневмококковая PepO представляет собой металло-эндопептидазу (72 кб) M13 пептидазного семейства, которая способствует уклонению *Streptococcus pneumoniae* от механизмов врожденного иммунитета и принимает участие в инвазии патогена в клетку макроорганизма при помощи связывания с плазминомом, фибронектином, компонентом комплемента C1q [6,63]. TLR4-ассоциированное PepO-возбуждение сопровождается продукцией цитокинов TNF- α , IL-6 и хемокинов CXCL1 и CXCL10 (interferon gamma-induced protein 10 – IP-10). Хемокин CXCL10, связываясь с рецепторами CXCR3 Th1-лимфоцитов, моноцитов, NK-клеток, рекрутирует их в очаг поражения, а также способствует инициации адаптивного иммунного ответа [23].

В развитии пневмококковой пневмонии особую роль играет способность TLR4 взаимодействовать с DAMP, являющимся вторым провоспалительным сигналом, который совместно с PAMP-опосредованной реакцией инициализирует процесс воспаления и активирует механизмы репарации тканей [24].

TLR9

Рецептор TLR9, расположенный в эндосоме, распознает определенную последовательность ДНК микроорганизмов, известную как мотив CpG [55]. Экспериментальная пневмококковая пневмония у мышей отличается более высоким уровнем летальности, чем у мышей дикого типа и мышей с нокаутом генов *Tlr1*, *Tlr2*, *Tlr4* или *Tlr6*. У гомозиготных мышей с нокаутом гена *Tlr9* (*Tlr9*^{-/-}) пневмококковая инфекция протекает с более высоким уровнем бактериальной нагрузки в легочной ткани, но с таким же уровнем содержания провоспалительных цитокинов, который наблюдается у мышей дикого типа. Установлено, что TLR9 играет важную роль в защите организма на ранней стадии пневмококковой инфекции респираторного тракта. Активация макрофагальных TLR9-MyD88-ассоциированных сигнальных путей, участвующих в неспецифической защите, происходит до инфильтрации провоспалительными клетками легочной ткани. Одной из важнейших функций TLR9-зависимых сигнальных путей является индукция фагоцитарной активности резидентных макрофагов [78]. Установлено, что CpG ДНК *Streptococcus pneumoniae*, взаимодействуя с TLR9, приводит к возбуждению NF- κ B-ассоциированного сигнального пути, в результате чего происходит индукция синтеза TNF- α и IL-1 β в клетках легочной ткани *in vivo* [14]. Также CpG ДНК *Streptococcus pneumoniae* TLR9-зависимым образом активирует MyD88-Src каскад, что обуславливает продукцию Kruppel-подобного фактора 4 (Kruppel-like factor 4 – KLF4) в клетках эпителия респираторного тракта человека. Фактор транскрипции KLF4 связывается с промотором гена *IL10*. Нокаут гена *KLF4* блокирует экспрессию IL-10 в пневмококк-инфицированных клетках [75]. Фактор KLF4 регулирует экспрессию IL-10 и в макрофагах [31].

Развитие TLR-ассоциированного цитокинового и антимикробного ответа при пневмококковой пневмонии схематично представлено на рисунке 1.

NOD-подобные рецепторы и инфламмосомы

Семейство NOD (CATERPILLER)-подобных рецепторов человека объединяет 22 интрацеллюлярных иммун-

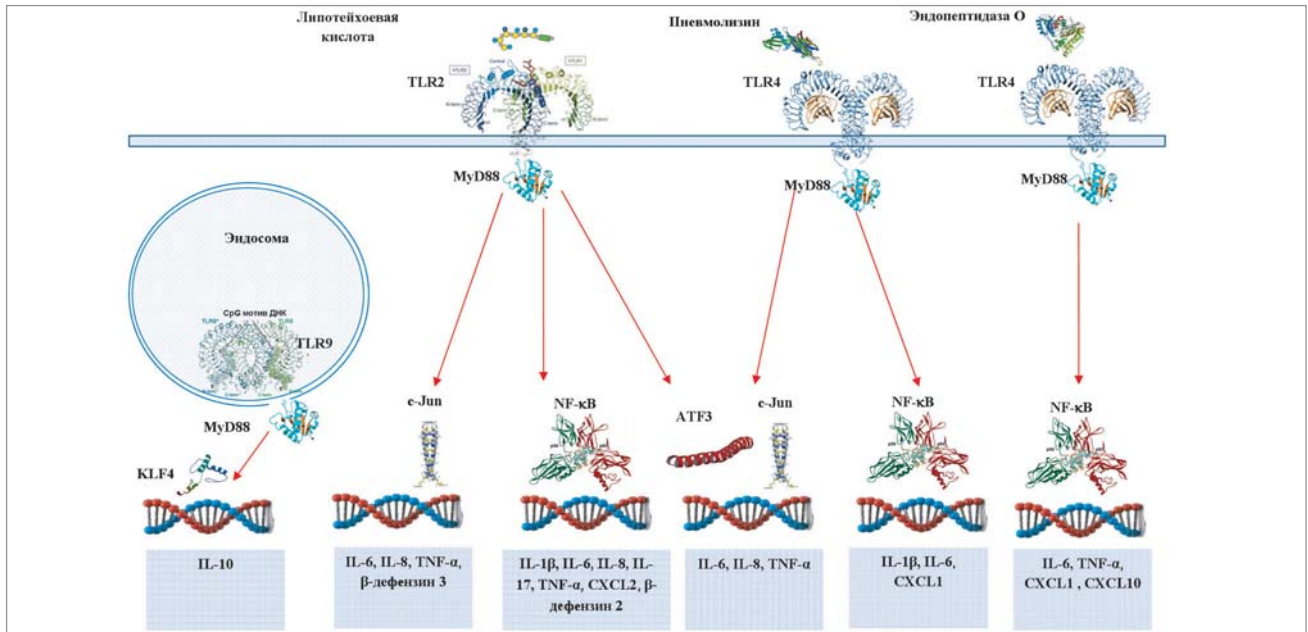


Рис. 1. Развитие TLR-ассоциированного цитокинового и антимикробного ответа при пневмококковой пневмонии

ных протеина, идентифицированных в результате поиска ARAF-подобных молекул, общей чертой которых является наличие доменов NOD/NBD (nucleotide binding oligomerisation domain) и LRR (leucine-rich repeats) повторов, благодаря чему их также называют NOD/NBD-LRR-протеины. Протеины NLR семейства человека участвуют в распознавании внутриклеточно расположенных PAMP инфекционных агентов, в индукции процесса воспаления, развитии иммунного ответа и множестве других физиологических реакций. Однако до настоящего времени физиологическая роль многих протеинов NLR-семейства остается неизвестной [1,37,47].

Протеины NLR-семейства человека образуют несколько филогенетических субсемейств (А-Е): субсемейство NLRP (14 протеинов), субсемейство NLRC (5 протеинов) и субсемейства NLRB, NLRX, NLRA (СИТА). Основным дифференцирующим фактором, разделяющим протеины на субсемейства, является структура

N-терминального домена. Так, протеины субсемейства NLRA содержат кислый трансактивирующий домен; NLRB – BIR домен; NLRC – CARD; NLRP – пириновый домен [72].

Одни представители семейства NLR, в том числе NLR1 и NLR2, участвуют в распознавании PGN инфекционных агентов в цитоплазме клетки. Рецепторы NLR1 и NLR2 участвуют во взаимодействиях с рецептор-взаимодействующим протеином 2 (receptor-interacting protein 2 – RIP2), вызывая активацию генов провоспалительных цитокинов через индукцию фактора транскрипции NF-κB. Представляет интерес, что NLR2 распознает PGN всех групп бактерий, а NLR1 обнаруживает фрагменты PGN, в основном, грамотрицательных бактерий [60]. Причем активация NLRC1/NOD1 приводит к продукции, преимущественно, TNF-α и IL-6, а возбуждение NLRC2/NOD2 обуславливает, преимущественно, синтез TNF-α и IL-1β [29].

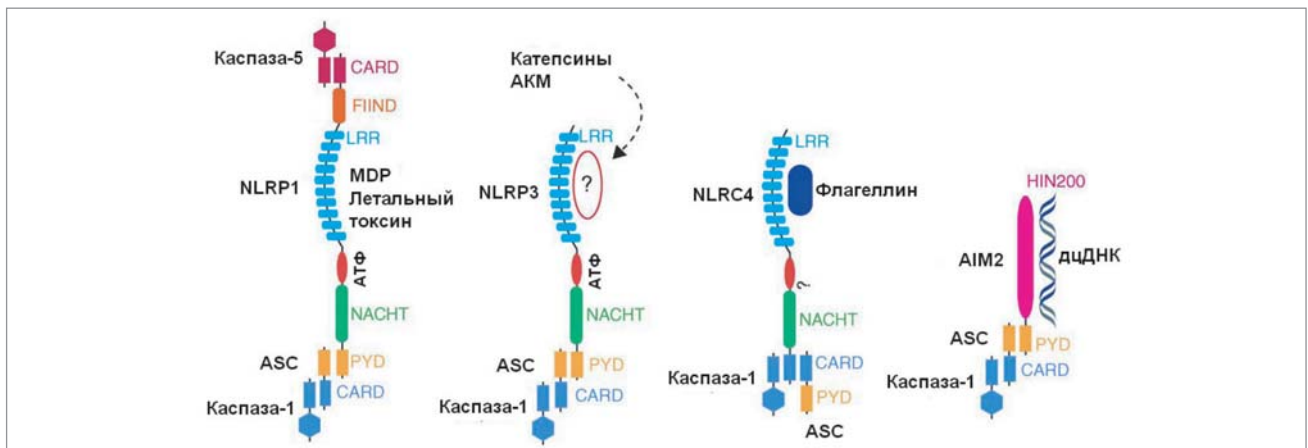


Рис. 2. Архитектура инфламасом [36]

Примечание. В NLRP1-инфламмасоме N-терминальный PYD домен протеина NLRP1 взаимодействует с адаптерной молекулой ASC, а домен CARD – с каспазой-5. Адаптерная молекула ASC с другой стороны связана с каспазой-1. Лигандами NLRP1 инфламмасомы являются мурамилдипептид (MDP) и летальный фактор *Bacillus anthracis*. В NLRP3-инфламмасоме N-терминальная область PYD NLRP3 взаимодействует с адаптерной молекулой ASC, которая с другой стороны связана с каспазой-1. В NLRC4/PAF-инфламмасоме N-терминальный CARD домен протеина NLRC4 непосредственно связан с каспазой-1. В формировании NLRC4/PAF-инфламмасомы также может участвовать NAIP5, который распознает флагеллин. Во время организации AIM2-инфламмасомы протеин AIM2 непосредственно связывает HIN200 доменом дцДНК и PYD доменом – адаптерную молекулу ASC.

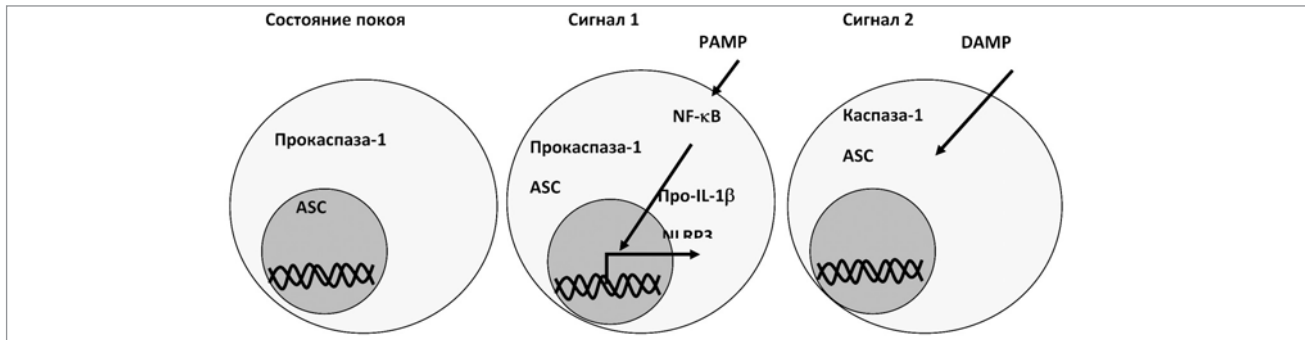


Рис. 3. Активация NLRP3-инфламмосомы [84]

Вторую группу NLR протеинов, участвующих в распознавании PAMP, представляют NLRB1/NAIP, NLRC4, NLRP1 и NLRP3, которые возбуждают сигнальный путь, связанный с апоптоз-ассоциированным протеином, содержащим каспаза-рекрутирующий домен (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain (CARD) — ASC). Показано, что в ответ на провоспалительные стимулы адаптерный протеин ASC самостоятельно или с протеинами семейства NLR (NLRC4, NLRP1 и NLRP3) организует мультимолекулярные комплексы, получившие название инфламмосомы, которые активируют каспазу-1, расщепляющую неактивные проформы IL-1 и IL-18 [73]. Выделяют четыре основных типа инфламмосом — NLRP1, NLRP3, NLRC4/IPAF и AIM2, у которых достаточно точно определены молекулярная архитектура и физиологические функции (рис. 2) [21,83].

Для активации инфламмосом необходимы два сигнала. Полагают, что в физиологических условиях в клетках существует достаточно выраженная экспрессия ASC и каспазы-1 при низком уровне экспрессии NLRP3 и про-IL-1 β , про-IL-18. Возбуждение TLR или рецепторов провоспалительных цитокинов (сигнал 1), которые приводят к активации фактора транскрипции NF- κ B, усиливает продукцию NLRP3 и проформ интерлейкинов (фаза лицензирования инфламмосомы). И только после воздействия триггерного стимула (сигнал 2) — DAMP, пороформирующих токсинов, кристаллов и др. — формируется NLRP3-инфламмосома, обуславливая активацию и продукцию про-IL-1F2(IL-1 β) и про-IL-1F4 (IL-18). Второй провоспалительный сигнал индуцирует олигомеризацию компонентов инфламмосомы, рекрутинг каспазы-1 и активацию каспаза-1-зависимого протеолиза про-IL-1 β и про-IL-18 с формированием их активных биологических форм (рис. 3) [25,84].

По всей вероятности, индукция механизмов, активирующих NLRP3-инфламмосомы, в различных типах клеток имеет свои особенности. Так, например, показано, что активация NLRP3-инфламмосомы в моноцитах, макрофагах или дендритных клетках (DC) отличается, по крайней мере, двумя фундаментальными признаками — характером активности каспазы-1 и наличием высвобождения эндогенной АТФ. По мнению Gang Chen и Joao H. F. Pedra [11], моноцитам присущи конститутивная активность каспазы-1 и наличие возможности высвобождения эндогенной АТФ, а у макрофагов и DC активация каспазы-1 всегда носит индуцибельный характер и они не способны к высвобождению эндогенной АТФ во внеклеточное пространство. Поэтому моноцитам для активации каспазы-1 достаточно одного сигнала, возбуждающего образ-распознающий рецептор, а для макрофагов и дендритных клеток необходимы два сигнала, один из

которых приводит к усилению синтеза проформ интерлейкинов семейства 1, а второй — к активации каспазы-1, преобразующей интерлейкины семейства 1 в активные секретлируемые формы.

RIP2-ассоциированная индукция воспаления

Установлено, что NLR2 в цитоплазме клетки распознает фрагменты PGN *Streptococcus pneumoniae*, что приводит, за счет активации фактора транскрипции NF- κ B, к усилению продукции IL-1 β , хемокина CCL2 (MCP-1), рекрутирующего макрофаги. Увеличение представительства макрофагов способствует подавлению пневмококковой колонизации [16]. NLR2-ассоциированный сигнальный путь является ключевым фактором активации продукции матриксной металлопептидазы 9 (matrix metalloproteinase 9 — MMP-9), высокий уровень содержания которой характерен для инфекций, вызванных грамположительными, но не грамотрицательными возбудителями. Marloes Vissers и соавт. [54] считают, что *Streptococcus pneumoniae* может использовать индукцию MMP-9 для повышения вирулентности и инвазивности. В то же время Tijmen J. Hommes и соавт. [56] не выявили существенного значения NLR2-зависимых путей в развитии воспаления при пневмококковой инфекции.

ASC-ассоциированная индукция воспаления

Основным пневмококковым триггером инфламмосом макрофагов является PLY [51,71]. Согласно современным представлениям, в развитии пневмококк-ассоциированного воспаления принимают участие два типа инфламмосом — NLRP3 и AIM2, каспаза-1 которых преобразует про-IL-1 β и про-IL-18 в их биоактивные формы (рис. 4) [35,46]. Пневмококковые серотипы дифференцированно активируют инфламмосома-зависимую продукцию IL-1 β в клетках ткани легкого человека. Пневмококковые серотипы 2, 3, 6B, 9N, продуцирующие гемолитические формы PLY, активируют NLRP3 инфламмосому, а серотипы 1 и 8, продуцирующие гемолитические формы токсинов, характеризуются слабой способностью индуцировать инфламмосома-зависимую продукцию IL-1 β [59]. Активация AIM2 инфламмосомы обусловлена взаимодействием с ДНК *Streptococcus pneumoniae* [24]. Продемонстрировано, что у гомозиготных нокаутных мышей NLRP3^{-/-} отмечаются как более высокая восприимчивость к *Streptococcus pneumoniae*, так и более высокий уровень колонизации пневмококком. Однако клетки NLRP3^{-/-} и мыши NLRP3^{-/-} сохраняют способность продуцировать значительные количества активного IL-1 β на фоне инфицирования *Streptococcus pneumoniae* [24,51]. В то время как гомозиготные нокаутные мыши ASC^{-/-}, то есть лишённые адаптерной молекулы, которая является компонентом и NLRP3, и AIM2 инфламмосом, отлича-

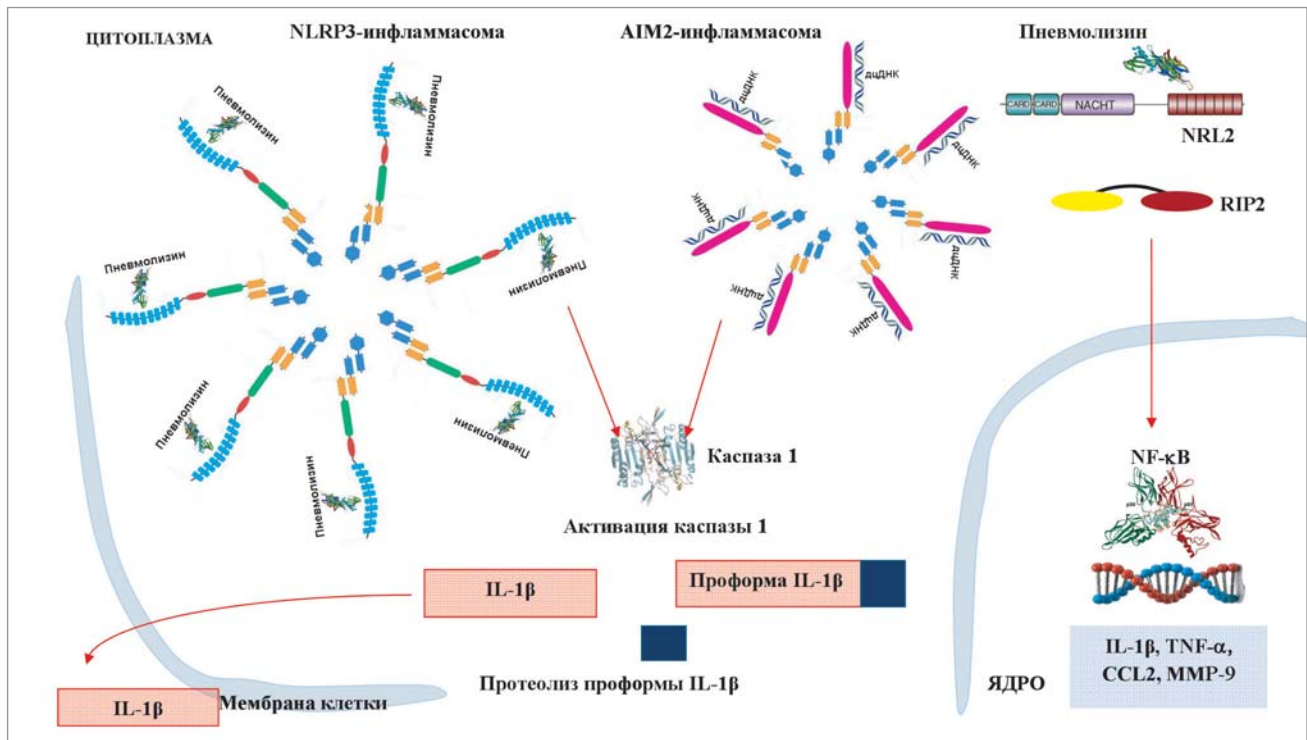


Рис. 3. Активация NLRP3-инфламмосомы [84]

ются более высокой восприимчивостью к *Streptococcus pneumoniae* и более низким уровнем IL-1 β по сравнению с мышами дикого типа и NLRP3^{-/-} мышами [15,46].

ДНК-сенсоры

Рекогниция внеядерно расположенных нуклеиновых кислот — один из древнейших механизмов защиты от внутриклеточных инфекционных агентов. Обнаружение ДНК внутри клетки млекопитающих вызывает быструю активацию врожденной иммунной системы и приводит к продукции интерферонов, провоспалительных цитокинов и хемокинов [39]. До недавнего времени единственным известным сенсором внеядерно расположенных молекул ДНК являлся TLR9. Однако было установлено, что ответная продукция интерферона на внутриклеточное введение ДНК стимулируется в TLR- и Myd88-дефицитных клетках, что позволило сделать предположение о существовании специфических цитоплазматических рецепторов, распознающих ДНК [70].

Группа цитоплазматических сенсоров ДНК представлена: ДНК-зависимым активатором IFN регуляторных факторов (DNA dependent activator of IFN regulatory factors — DAI), ДНК-зависимой РНК-полимеразой III (РНКП III), IFN- γ -индуцибельным фактором 16 (IFN gamma inducible factor 16 — IFI16), DExD/H-бокс хеликазы 41 (DExD/H-box helicase 41 — DDX41), MRE11 (meiotic recombination 11 homologue A), ДНК-протеинкиназой (DNA protein kinase — DNA-PK) и циклической ГМФ-АМФ-синтазой (cyclic GMP-AMP synthase — c-GAS), а также AIM2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абатуров А. Е. Инициация воспалительного процесса при вирусных и бактериальных заболеваниях, возможности и перспективы медикаментозного управления / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. — Харьков : ООО «С.А.М.», 2011. — 392 с.
2. Введение в иммунологию инфекционного процесса для педиатров и врачей общей практики — семейной медицины / А. Е. Абатуров, Е. А. Агафонова, О. Н. Герасименко, Е. Л. Кривуша. — Киев : ООО «Джулия Принт», 2012. — 176 с.
3. Пневмококковая пневмония у детей: уроки повседневной практики / Л. С. Намазова-Баранова, Т. В. Куличенко, А. Е. Малахова [и др.] // Вопросы совр. педиатрии. 2012. — Т. 11. № 4. — С. 65—72.

4. Распространенность пневмококковых пневмоний и отитов у детей младшего возраста (предварительные данные) / С. М. Харит, С. В. Сидоренко, А. А. Рулева [и др.] // Вопросы совр. педиатрии. — 2011. — Т. 10, № 6. — С. 103—107.
5. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis / D. M. Weinberger, Z. B. Harboe, E. A. Sanders [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2010. — Vol. 51 (6). — P. 692—9. doi: 10.1086/655828.
6. Binding of *Streptococcus pneumoniae* endopeptidase O (PepO) to complement component C1q modulates the complement attack and promotes host cell adherence / V. Agarwal, M. Sroka, M. Fulde [et al.] // J. Biol. Chem. — 2014. — Vol. 289 (22). — P. 15833—44. doi: 10.1074/jbc.M113.530212.
7. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates / K. L. O'Brien, L. J. Wolfson, J. P. Watt [et al.] // Lancet. — 2009. — Vol. 374 (9693). — P. 893—902. doi: 10.1016/S0140—6736(09)61204—6.
8. Calbo E. Of mice and men: innate immunity in pneumococcal pneumonia / E. Calbo, J. Garau // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2010. — Vol. 35 (2). — P. 107—13. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.002.
9. Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease / X. Cao // Nat. Rev. Immunol. — 2016. — Vol. 16 (1). — P. 35—50. doi: 10.1038/nri.2015.8
10. Cassidy S. K. More than a pore: the cellular response to cholesterol-dependent cytolysins / S. K. Cassidy, M. X. O'Riordan // Toxins (Basel). — 2013. — Vol. 5 (4). — P. 618—36. doi: 10.3390/toxins5040618.
11. Chen G. The inflammasome in host defense / G. Chen, J. H. Pedra // Sensors (Basel). — 2010. — Vol. 10 (1). — P. 97—111. doi: 10.3390/s100100097.
12. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation / L. Ferrero-Miliani, O.H. Nielsen, P.S. Andersen, S.E. Girardin // Clin Exp Immunol. 2007 Feb;147(2):227—35. doi: 10.1111/j.1365—2249.2006.03261.x.
13. Comparison of lipoteichoic acid from different serotypes of *Streptococcus pneumoniae* / C. Draing, M. Pfitzenmaier, S. Zummo [et al.] // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281 (45). — P. 33849—59. doi: 10.1074/jbc.M602676200.
14. CpG oligonucleotide activates Toll-like receptor 9 and causes lung inflammation in vivo / P. Knuefermann, G. Baumgarten, A. Koch [et al.] // Respir. Res. — 2007. — Vol. 8. — P. 72. doi: 10.1186/1465—9921—8—72.
15. Critical roles of ASC inflammasomes in caspase-1 activation and host innate resistance to *Streptococcus pneumoniae* infection / R. Fang, K. Tsuchiya, I. Kawamura [et al.] // J. Immunol. 2011. — Vol. 187 (9). — P. 4890—9. doi: 10.4049/jimmunol.1100381.
16. Davis K. M. Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice / K. M. Davis, S. Nakamura, J. N. Weiser // J. Clin. Invest. — 2011. — Vol. 121 (9). — P. 3666—76. doi: 10.1172/JCI57761.
17. Divergent functions of Toll-like receptors during bacterial lung infections / P. Baral, S. Batra, R. L. Zemans [et al.] // Am. J. Respir. Crit Care Med. — 2014. — Vol. 190 (7). — P. 722—32. doi: 10.1164/rccm.201406—1101PP.
18. Effects of deletion of the *Streptococcus pneumoniae* lipoprotein diacylglyceryl transferase gene *lgt* on ABC transporter function and on growth in vivo / S. Chimalapati, J. M. Cohen, E. Camberlein [et al.] // PLoS One. — 2012. — Vol. 7 (7). e41393. doi: 10.1371/journal.pone.0041393.
19. Epicutaneous immunization with phosphorylcholine conjugated to bovine serum albumin (PC-BSA) and TLR9 ligand CpG alleviates pneumococcal pneumonia in mice / M. Majewska-Szczepanik, N. Yamamoto, P. W. Askenase, M. Szczepanik // Pharmacol Rep. — 2014 Vol. 66 (4). — P. 570—5. doi: 10.1016/j.pharep.2014.02.023.
20. EstA protein, a novel virulence factor of *Streptococcus pneumoniae*, induces nitric oxide and pro-inflammatory cytokine production in RAW 264.7 macrophages through NF-kappaB/MAPK / E. H. Kang, E. Gebru, M. H. Kim [et al.] // Microb Pathog. — 2009. — Vol. 47 (4). — P. 196—201. doi: 10.1016/j.micpath.2009.07.002.
21. Fitzgerald K. A. NLR-containing inflammasomes: central mediators of host defense and inflammation / K. A. Fitzgerald // Eur. J. Immunol. — 2010. — Vol. 40 (3). — P. 595—8. doi: 10.1002/eji.201040331.
22. GHIP in *Streptococcus pneumoniae* is involved in antibacterial resistance and elicits a strong innate immune response through TLR2 and JNK/p38MAPK / J. Dong, J. Wang, Y. He [et al.] // FEBS J. — 2014. — Vol. 281 (17). — P. 3803—15. doi: 10.1111/febs.12903.
23. Griffith J. W. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity / J. W. Griffith, C. L. Sokol, A. D. Luster // Annu Rev Immunol. — 2014. — Vol. 32. — P. 659—702. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713—120145.
24. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury / Y. Imai, K. Kuba, G. G. Neely [et al.] // Cell. — 2008. — Vol. 133 (2). — P. 235—49. doi: 10.1016/j.cell.2008.02.043.
25. Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury / C. Michaudel, A. Couturier-Maillard, P. Chenuet [et al.] // Am. J. Clin. Exp. Immunol. — 2016. — Vol. 5 (1). — P. 33—40.
26. Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 / M. Klein, B. Obermaier, B. Angele [et al.] // J. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 198 (7). — P. 1028—36. doi: 10.1086/591626.
27. Invasive bacterial pathogens exploit TLR-mediated downregulation of tight junction components to facilitate translocation across the epithelium / T. B. Clarke, N. Francella, A. Huegel, J. N. Weiser // Cell Host Microbe. — 2011. — Vol. 9 (5). — P. 404—14. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.012.
28. IRAK-4 deficiency as a cause for familial fatal invasive infection by *Streptococcus pneumoniae* / S. Grazioli, S. J. Hamilton, M. L. McKinnon [et al.] // Clin. Immunol. — 2016.—Vol. 163. — P. 14—6. doi: 10.1016/j.clim.2015.12.007.
29. Kedziora S. Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odpornosci / S. Kedziora, R. Slotwinski // Postepy Hig. Med. Dosw. (online). — 2009. — Vol. 63. — P. 30—38.
30. Kim Y. K. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases / Y. K. Kim, J. S. Shin, M. H. Nahm // Yonsei Med. J. — 2016. — Vol. 57 (1). — P. 5—14. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.5.
31. KLF4 regulates the expression of interleukin-10 in RAW264.7 macrophages / J. Liu, H. Zhang, Y. Liu [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2007. — Vol. 362 (3). — P. 575—81. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.157.
32. Koppe U. Recognition of *Streptococcus pneumoniae* by the innate immune system / U. Koppe, N. Suttorp, B. Opitz // Cell Microbiol. — 2012. — Vol. 14 (4). — P. 460—6. doi: 10.1111/j.1462—5822.2011.01746.x.
33. Kumar H. Pathogen recognition by the innate immune system / H. Kumar, T. Kawai, S. Akira // Int. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 30 (1). — P. 16—34. doi: 10.3109/08830185.2010.529976.
34. 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.
35. LaRock C. N. Inflammasome /IL-1 β Responses to Streptococcal Pathogens / C. N. LaRock, V. Nizet // Front Immunol. — 2015. — Vol. 6. — P. 518. doi: 10.3389/fimmu.2015.00518.
36. Latz E. The inflammasomes: mechanisms of activation and function / E. Latz // Curr Opin Immunol. — 2010. — Vol. 22 (1). — P. 28—33. doi: 10.1016/j.coi.2009.12.004.
37. Lich J. D. CATERPILLER (NLR) family members as positive and negative regulators of inflammatory responses / J. D. Lich, J. P. Ting // Proc Am. Thorac. Soc. — 2007. — Vol. 4 (3). — P. 263—6. PMID: 17607010.
38. Liu Q. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation / Q. Liu, J. L. Ding // Immunol Cell Biol. — 2016. — Feb 10. doi: 10.1038/icc.2016.18.
39. Mansur D. S. Intracellular sensing of viral DNA by the innate immune system / D. S. Mansur, G. L. Smith, B. J. Ferguson // Microbes Infect. — 2014. — Vol. 16 (12). — P. 1002—12. doi: 10.1016/j.micinf.2014.09.010.

40. Marriott H. M. Pneumolysin: a double-edged sword during the host-pathogen interaction / H. M. Marriott, T. J. Mitchell, D. H. Dockrell // *Curr Mol Med.* — 2008. — Vol. 8 (6). — P. 497—509. doi: 0.2174/156652408785747924.
41. McGuire V. A. Subverting Toll-Like Receptor Signaling by Bacterial Pathogens / V. A. McGuire, J. S. Arthur // *Front Immunol.* — 2015. — Vol. 6. — P. 607. doi: 10.3389/fimmu.2015.00607.
42. Mini-review: novel therapeutic strategies to blunt actions of pneumolysin in the lungs / R. Lucas, I. Czikora, S. Sridhar [et al.] // *Toxins (Basel).* — 2013. — Vol. 5 (7). — P. 1244—60. doi: 10.3390/toxins5071244.
43. Mitchell T. J. The biology of pneumolysin / T. J. Mitchell, C. E. Dalziel // *Subcell Biochem.* — 2014. — Vol. 80. — P. 145—60. doi: 10.1007/978-94-017-8881-6_8.
44. MKP1 regulates the induction of MUC5AC mucin by Streptococcus pneumoniae pneumolysin by inhibiting the PAK4-JNK signaling pathway / U. H. Ha, J. H. Lim, H. J. Kim [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2008. — Vol. 283 (45). — P. 30624—31. doi: 10.1074/jbc.M802519200.
45. Musher D. M. Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment / D. M. Musher // *Clin. Infect. Dis.* — 1992 — Vol. 14 (4). — P. 801—7. doi: 10.1093/clinids/14.4.801.
46. NLRP3 and ASC differentially affect the lung transcriptome during pneumococcal pneumonia / M.H. van Lieshout, B. P. Scicluna, S. Florquin, van der Poll T. // *Am. J. Respir. Cell Mol Biol.* — 2014. — Vol. 50 (4). — P. 699—712. doi: 10.1165/rcmb.2013-0015OC.
47. NOD-like receptors: versatile cytosolic sentinels / V. Motta, F. Soares, T. Sun, D. J. Philpott // *Physiol Rev.* — 2015. — Vol. 95 (1). — P. 149—78. doi: 10.1152/physrev.00009.2014.
48. Parker D. Streptococcus pneumoniae DNA initiates type I interferon signaling in the respiratory tract / D. Parker, F. J. Martin, G. Soong [et al.] // *MBio.* — 2011. — Vol. 2 (3):e00016—11. doi: 10.1128/mBio.00016—11.
49. Picard C. Inherited human IRAK-4 deficiency: an update / C. Picard, H. von Bernuth, C. L. Ku // *Immunol Res.* — 2007. — Vol. 38 (1—3). — P. 347—52. PMID: 17917042.
50. Pneumococci induced TLR- and Rac1-dependent NF-kappaB-recruitment to the IL-8 promoter in lung epithelial cells / B. Schmeck, S. Huber, K. Moog [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* — 2006. — Vol. 290 (4). — P. 730—737. doi: 10.1152/ajplung.00271.2005.
51. Pneumolysin activates the NLRP3 inflammasome and promotes proinflammatory cytokines independently of TLR4 / McNeela E. A., Burke A., Neill D. R. [et al.] // *PLoS Pathog.* 2010. — Vol. 6 (11). — P. 1001191. doi: 10.1371/journal.ppat.1001191.
52. Price K. E. Pneumolysin localizes to the cell wall of Streptococcus pneumoniae / K. E. Price, A. Camilli // *J. Bacteriol.* — 2009. — Vol. 191 (7). — P. 2163—8. doi: 10.1128/JB.01489—08.
53. Recognition of pneumolysin by Toll-like receptor 4 confers resistance to pneumococcal infection / R. Malley, P. Henneke, S. C. Morse [et al.] // *Proc. Natl Acad Sci U S A.* — 2003.—Vol. 100 (4). — P. 1966—71. doi: 10.1073/pnas.0435928100.
54. Recognition of Streptococcus pneumoniae and muramyl dipeptide by NOD2 results in potent induction of MMP-9, which can be controlled by lipopolysaccharide stimulation / M. Vissers, Y. Hartman, L. Groh [et al.] // *Infect. Immun.* — 2014. — Vol. 82 (12). — P. 4952—8. doi: 10.1128/IAI.02150—14.
55. Roers A. Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System / A. Roers, B. Hiller, V. Hornung // *Immunity.* — 2016. — Vol. 44 (4). — P. 39—54. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.002.
56. Role of Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing (NOD) 2 in Host Defense during Pneumococcal Pneumonia / T. J. Hommes, M. H. van Lieshout, C. van 't Veer [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10 (12):e0145138. doi: 10.1371/journal.pone.0145138.
57. Role of pneumolysin for the development of acute lung injury in pneumococcal pneumonia / M. Witznath, B. Gutbier, A. C. Hocke [et al.] // *Crit Care Med.* — 2006 Vol. 34 (7). — P. 1947—54.
58. Role of Toll-like receptors 2 and 4 in pulmonary inflammation and injury induced by pneumolysin in mice / M. C. Dessing, R. A. Hirst, A. F. de Vos, T. van der Poll // *PLoS One.* 2009. — Vol. 4 (11). — P. 7993. doi: 10.1371/journal.pone.0007993.
59. Serotype 1 and 8 Pneumococci Evade Sensing by Inflammasomes in Human Lung Tissue / D. Fatykhova, A. Rabes, C. Machnik [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10 (8). e0137108. doi: 10.1371/journal.pone.0137108.
60. Sorbara M. T. Peptidoglycan: a critical activator of the mammalian immune system during infection and homeostasis / M. T. Sorbara, D. J. Philpott // *Immunol Rev.* — 2011. —Vol. 243 (1). — P. 40—60. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01047.x.
61. Storek K. M. Bacterial recognition pathways that lead to inflammasome activation / K. M. Storek, D. M. Monack // *Immunol. Rev.* — 2015. — Vol. 265 (1). — P. 112—29. doi: 10.1111/imr.12289.
62. Streptococcus pneumoniae Endopeptidase O (PepO) Elicits a Strong Innate Immune Response in Mice via TLR2 and TLR4 Signaling Pathways / H. Zhang, L. Kang, H. Yao [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* — 2016. — Vol. 6. —P. 23. doi: 10.3389/fcimb.2016.00023.
63. Streptococcus pneumoniae endopeptidase O (PepO) is a multifunctional plasminogen- and fibronectin-binding protein, facilitating evasion of innate immunity and invasion of host cells / V. Agarwal, A. Kuchipudi, M. Fulde [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288 (10). — P. 6849—63. doi: 10.1074/jbc.M112.405530.
64. Streptococcus pneumoniae induced c-Jun-N-terminal kinase- and AP-1-dependent IL-8 release by lung epithelial BEAS-2B cells / B. Schmeck, K. Moog, J. Zahlten [et al.] // *Respir. Res.* — 2006. — Vol. 7. — P. 98. doi: 10.1186/1465-9921-7-98.
65. Streptococcus pneumoniae induced p38 MAPK- and NF-kappaB-dependent COX-2 expression in human lung epithelium / P. D. N'Guessan, S. Hippenstiel, M. O. Etouem [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol Physiol.* — 2006. — Vol. 290 (6). — P. 1131—8. doi: 10.1152/ajplung.00383.2005.
66. Streptococcus pneumoniae stimulates a STING- and IFN regulatory factor 3-dependent type I IFN production in macrophages, which regulates RANTES production in macrophages, cocultured alveolar epithelial cells, and mouse lungs / U. Koppe, K. Hogner, J. M. Doehn [et al.] // *J. Immunol.* — 2012. — Vol. 188 (2). — P. 811—7. doi: 10.4049/jimmunol.1004143.
67. Streptococcus pneumoniae triggers progression of pulmonary fibrosis through pneumolysin / S. Knippenberg, B. Ueberberg, R. Maus [et al.] // *Thorax.* — 2015. — Vol. 70 (7). — P. 636—46. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206420.
68. Structural reevaluation of Streptococcus pneumoniae Lipoteichoic acid and new insights into its immunostimulatory potency / N. Gisch, T. Kohler, A.J. Ulmer [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288 (22). — P. 15654—67. doi: 10.1074/jbc.M112.446963.
69. Szulc-Limfocyty Th17 w zakazeniach bakteryjnych / L. Szulc-Dabrowska, M. Gierynska, D. Depczynska [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (online).* — 2015. — Vol. 69. — P. 398—417.
70. Takeuchi O. Pattern recognition receptors and inflammation / O. Takeuchi, S. Akira // *Cell.* — 2010. — Vol. 140 (6). — P. 805—20. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
71. The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia / M. Witznath, F. Pache, D. Lorenz [et al.] // *J. Immunol.* — 2011. — Vol. 187 (1). — P. 34—40. doi: 10.4049/jimmunol.1003143.
72. The Nod-like receptor (NLR) family: a tale of similarities and differences / M. Proell, S. J. Riedl, J. H. Fritz [et al.] // *PLoS One.* — 2008. — Vol. 3 (4):e2119. doi: 10.1371/journal.pone.0002119.
73. Tilg H. Interleukin-1 and inflammasomes in ALD/AAH and NAFLD/NASH / H. Tilg, A. R. Moschen, G. Szabo // *Hepatology.* — 2016. — Jan 16. doi: 10.1002/hep.28456.
74. TLR4 mediates pneumolysin-induced ATF3 expression through the JNK/p38 pathway in Streptococcus pneumoniae-infected RAW 264.7 cells / C. T. Nguyen, E. H. Kim, T. T. Luong [et al.] // *Mol Cells.* — 2015. — Vol. 38 (1). — P. 58—64. doi: 10.14348/molcells.2015.2231.
75. TLR9- and Src-dependent expression of Krueppel-like factor 4 controls interleukin-10 expression in pneumonia / J. Zahlten, R. Steinicke,

- W. Bertrams [et al.] // Eur. Respir. J. — 2013 — Vol. 41 (2). — P. 384—91. doi: 10.1183/09031936.00196311.
76. TLR-mediated inflammatory responses to *Streptococcus pneumoniae* are highly dependent on surface expression of bacterial lipoproteins / G. Tomlinson, S. Chimalapati, T. Pollard [et al.] // J. Immunol. — 2014. — Vol. 193 (7). — P. 3736—45. doi: 10.4049/jimmunol.1401413.
77. Toll-like receptor 2 plays a role in the early inflammatory response to murine pneumococcal pneumonia but does not contribute to antibacterial defense / S. Knapp, C. W. Wieland, C. van't Veer [et al.] // J. Immunol. — 2004. — Vol. 172 (5). — P. 3132—8. doi: 10.4049/jimmunol.172.5.3132.
78. Toll-like receptor 9 acts at an early stage in host defence against pneumococcal infection / B. Albiger, S. Dahlberg, A. Sandgren [et al.] // Cell Microbiol. — 2007. — Vol. 9 (3). — P. — 633—44. doi: 10.1111/j.1462—5822.2006.00814.x.
79. Tumor suppressor CYLD regulates acute lung injury in lethal *Streptococcus pneumoniae* infections / J. H. Lim, B. Stirling, J. Derry [et al.] // Immunity. — 2007. — Vol. 27 (2). — P. 349—60. doi: 10.1016/j.immuni.2007.07.011.
80. Type I interferon protects against pneumococcal invasive disease by inhibiting bacterial transmigration across the lung / K. S. LeMessurier, H. Hacker, L. Chi [et al.] // PLoS Pathog. — 2013. — Vol. 9 (11). — P. 1003727. doi: 10.1371/journal.ppat.1003727.
81. van der Poll T. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia / van der Poll T., S. M. Opal // Lancet. — 2009. — Vol. 374 (9700). — P. 1543—56. doi: 10.1016/S0140—6736(09)61114—4.
82. van Rossum A. M. Host and bacterial factors contributing to the clearance of colonization by *Streptococcus pneumoniae* in a murine model / A. M. van Rossum, E. S. Lysenko, J. N. Weiser // Infect. Immun. — 2005. — Vol. 73 (11). — P. 7718—26. doi: 10.1128/IAI.73.11.7718—7726.2005.
83. Vanaja S. K. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights / S. K. Vanaja, V. A. Rathinam, K. A. Fitzgerald // Trends Cell Biol. — 2015. — Vol. 25(5). — P. 308—15. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.009.
84. Williams A. The role of NOD-like Receptors in shaping adaptive immunity / A. Williams, R. A. Flavell, S. C. Eisenbarth // Curr Opin Immunol. — 2010. — Vol. 22 (1). — P. 34—40. doi: 10.1016/j.coi.2010.01.004.
85. Zhang Z. Cellular effectors mediating Th17-dependent clearance of pneumococcal colonization in mice / Z. Zhang, T. B. Clarke, J. N. Weiser // J. Clin. Invest. — 2009. — Vol. 119 (7). — P. 1899—909. doi: 10.1172/JCI36731.

Розвиток імунної відповіді при пневмококовій пневмонії. Частина 1

О.Е. Абатуров, А.О. Нікуліна, Л.Л. Петренко

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

У статті показана роль пневмококової інфекції у структурі гострих бактеріально-асоційованих захворювань респіраторного тракту у дітей та механізми формування імунної відповіді, спрямовані на ерадикацію позаклітинного збудника. На підставі аналізу літературних джерел показано сучасне уявлення про функціонування молекулярних механізмів рекогніції пневмококових патоген-асоційованих молекулярних структур та індукції внутрішньоклітинних сигнальних шляхів збудження ефекторних клітин респіраторного тракту. Продемонстровано, що для ініціації запального процесу при пневмококовій інфекції необхідно, як мінімум, два сигнали, один з яких активує образ-розпізнаючі рецептори, а другий обумовлює формування та активацію інфламасоми.

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

Development of the immune response in pneumococcal pneumonia. Part 1

A.E. Abatur, A.A. Nikulina, L.L. Petrenko

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

The article presents the role of pneumococcal disease in the structure of acute bacterial-associated diseases of the respiratory tract in children and mechanisms of the immune response aimed at the eradication of the extracellular pathogen. Based on the analysis of the literature given the current understanding of the molecular mechanisms of functioning recognition pneumococcal pathogen-associated molecular structures and induction of intracellular signaling pathways driving the effector cells of the respiratory tract. It has been demonstrated that the initiation of inflammation in pneumococcal disease requires at least two signals, one of which activates the pattern-recognition receptors, and causes the formation of the second and inflammasome activation.

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

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.

Нікуліна 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.

Петренко Людмила Леонидовна — к.мед.н. 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 28.04.2016 г.