



Развитие иммунного ответа при стафилококковой пневмонии (часть 6)

Резюме. В статье на основании литературных данных продемонстрирована роль клеточных реакций в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*. Описаны механизмы взаимодействия *Staphylococcus aureus* с тучными клетками, нейтрофилами и дендритными клетками респираторного тракта. Дана сравнительная характеристика нейтрофильного и макрофагального фагоцитоза.

Ключевые слова: пневмония; *Staphylococcus aureus*; фагоцитоз; нейтрофилы

Тучные клетки

Тучные клетки представляют собой резидентные фагоциты, способные осуществлять внутриклеточный киллинг активированными кислородсодержащими метаболитами (АКМ), внеклеточный киллинг, используя формирование внеклеточных ловушек и высвобождение антимикробных пептидов. Кроме того, тучные клетки обладают уникальной способностью быстро высвобождать такие вазоактивные и иммуностимулирующие медиаторы, как фактор некроза опухоли β (TNF- β), гистамин, триптаза и химаза, во внеклеточную среду, в том числе и во время пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus* [3, 33].

Нейтрофилы

Нейтрофилы рекрутируются при помощи цитокинов и хемокинов в очаг поражения легких, а нейтрофильное представительство в легочном инфильтрате является отличительной чертой раннего воспалительного ответа на инфицирование золотистым стафилококком [31].

A.N. Spaan и соавт. [39] считают, что нейтрофилы как эффекторные клетки, которые хорошо оснащены для выполнения вне- и внутриклеточного киллинга, играют ключевую роль в неспецифической защите макроорганизма от золотистого стафилококка (табл. 1).

При изучении стафилококковой инфекции Y. Tsuda и соавт. [45] выделили три субпопуляции нейтрофилов: 1) нейтрофилы в покое с фенотипом CD49^d-CD11b⁻, не продуцирующие существенного количества цитокинов и хемокинов; 2) нейтрофилы 1-го типа (N₁) с фенотипом CD49^d+CD11b⁻, продуцирующие IL-12 и CCL3; 3) нейтрофилы 2-го типа (N₂) с фенотипом CD49^d-CD11b⁺, продуцирующие IL-10 и CCL2.

Роль различных нейтрофильных субпопуляций в развитии стафилококковой инфекции представлена в табл. 3.

Также различают нейтрофилы, циркулирующие в периферическом русле крови, и нейтрофилы, находящиеся в селезенке. I. Puga [29] показала, что нейтрофилы в физиологических условиях локализуются в перимаргинальной зоне селезенки, а во время системного инфекционного процесса они преимущественно концентрируются в маргинальной зоне и могут появляться в фолликулярной зоне селезенки. Фенотип нейтрофилов селезенки или нейтрофилов хелперов В-клеток (B cell-helper neutrophils — N_{BH} cells) отличается от фенотипа циркулирующих конвенциональных нейтрофилов (conventional neutrophils — N_C). Клетки N_{BH}, в свою очередь, образуют две субпопуляции нейтрофилов — N_{BH1} и N_{BH2} (табл. 4). Нейтрофилы N_C

Таблица 1. Антибактериальное оснащение нейтрофилов [38]

Гранулы	Нейтрофильные факторы	Функция
1	2	3
Первичные азурофильные гранулы	Нейтрофильная эластаза (neutrophil elastase — NE)	Деградирует коллаген IV и эластин в экстрацеллюлярном матриксе
		Усиливает экспрессию TLR4 моноцитами
		Ремоделирование тканей
	Дефензины	Порообразование в стенке микробов, индукция миграции наивных Т-клеток и незрелых DC
		Индукция хемотаксиса CD4 ⁺ - и CD8 ⁺ -клеток
	Миелопероксидаза (myeloperoxidase)	Продукция АКМ
		Способствует транслокации NE в ядро клетки
		Индукцирует образование хлорноватистой кислоты
	Лизоцим (lysozyme)	Расщепляет пептидогликановые полимеры стенок бактериальных клеток
	Бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток (bactericidal/permeability increasing protein — BPI)	Участвует в киллинге грамотрицательных бактерий
		Нейтрализует LPS
	Протеиназа-3 (proteinase-3)	Вызывает активацию эпителиальных, эндотелиальных клеток, макрофагов, лимфоцитов и тромбоцитов
	Катепсин (cathepsin G)	Киллинг патогенов
		Дегградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса
Вызывает активацию эпителиальных, эндотелиальных клеток, макрофагов, лимфоцитов и тромбоцитов		
Азуроцидин (azurocidin)	Индукция хемотаксиса CD4 ⁺ - и CD8 ⁺ -клеток	
	Антимикробное действие	
Витронектин (vitronectin)	Способствует адгезии и миграции нейтрофилов через взаимодействие с интегринами	
	Подавляет апоптоз нейтрофилов	
Вторичные специфические гранулы	Лактоферрин (lactoferrin)	Оказывает широкий спектр бактерицидной активности
		Ингибирует рост бактерий путем связывания железа
	Коллагеназа (collagenase/MMP-1 и -8)	Дегградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса
	М-фиколин (M-ficolin)	Взаимодействует с PAMP бактерий и активирует лектиновый путь каскада системы комплемента
	Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (neutrophil gelatinase associated lipocalin)	Антибактериальная активность за счет секвестрации железосидерофорных комплексов
		Связывает ионы железа и ингибирует рост бактерий за счет секвестрации железа
	LL-37	Антимикробный пептид, индуцирует хемотаксис нейтрофилов, Т-клеток и моноцитов
	Флавоцитохром b ₅₅₈ (flavocytochrome b ₅₅₈)	Антиоксидант
	Лизоцим	Связывает LPS и уменьшает продукцию цитокинов
		Бактерицидная активность по отношению к непатогенным бактериям
	Секреторный лейкоцитарный ингибитор протеазы (secretory leukocyte protease inhibitor)	Нейтрализует эластазу и катепсин G, активирует MMP
	Пентраксин-3 (pentraxin-3)	Антимикробное действие
Рекогниция микробов		
НАДФ-оксидаза	Активация нейтрофилов и последующая генерация АКМ	
Лейколизин (leukolysin/MMP-25)	Дегградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса	

Окончание табл. 1

1	2	3
Третичные (желати- назные) гранулы	Желатиназы (gelatinases A and B/ MMP-2 and -9)	Деградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса Ремоделирование тканей
	Флавоцитохром b ₅₅₈	Антиоксидант
	Аргиназа-1 (arginase-1)	Подавляет пролиферацию Т-клеток
	Лейколизин	Деградация протеинов экстрацеллюлярного матрикса
Секреторные вези- кулы	β_2 -интегрин CD11b/CD18 (β_2 -integrin CD11b/CD18 — Mac-1, CR3)	Стимулирует апоптоз нейтрофилов
	Бактериальные формил-пептиды (formylated bacterial peptides)	G-PCR Провоспалительные агенты

Таблица 2. Характеристика нейтрофильных субпопуляций [45, 50]

Маркеры	Субпопуляции нейтрофилов		
	Нейтрофилы покоя	N ₁ -тип	N ₂ -тип
Ядро	Круглое	Мультилобулярное	Кольцевидное
<i>Продуцируемые цитокины</i>			
IL-1 β	+	+	+
IL-4	-	-	+
IL-10	-	-	+
IL-12	-	+	-
TNF- α	+	+	+
<i>Продуцируемые хемокины</i>			
CCL2	-	-	+
CCL3	-	+	-
CCL5	+	+	+++
CXCL1	+	+++	+++
<i>Эффекторные молекулы</i>			
АКМ	+	+++	+++
Миелопероксидаза	+	+++	+
Щелочная фосфатаза	+	+	+
Аргиназа	+	+	+++
<i>TLR</i>			
TLR2	+	+	+
TLR4	+	+	+
TLR5		+	
TLR7			+
TLR8		+	
TLR9	+		+
<i>Поверхностные молекулы</i>			
ICAM1	-	-	+
CD49d	-	+	-
ICAM1	-	+	-
<i>Индущирующие макрофаги</i>			
M ₁	-	+	-
M ₂	-	-	+
<i>Функции</i>			
Антибактериальная	-	↑	↓
Влияние на опухоли	-	Противоопухолевая актив- ность	Проопухолевая активность

Таблица 3. Роль нейтрофильных субпопуляций при MRSA-инфекции [45]

Субпопуляция нейтрофилов	Течение стафилококковой инфекции	Реакция	Системные эффекты
N ₁	Синдром системного воспалительного ответа легкой и средней тяжести	1. Индукция классического пути активации макрофагов. 2. Продукция IL-12 и CCL3. 3. Экспрессия TLR2, TLR4, TLR5, TLR8 и интегрин α 4	Защита от MRSA-инфекции
N ₂	Тяжелый синдром системного воспалительного ответа	1. Индукция альтернативного пути активации макрофагов. 2. Продукция IL-10 и CCL2. 3. Экспрессия TLR2, TLR4, TLR7, TLR9 и интегрин α M	Восприимчивость к MRSA-инфекции

Таблица 4. Характеристика циркулирующих и селезеночных нейтрофилов [50]

Параметр	Субпопуляции нейтрофилов		
	N _c	N _{вн1}	N _{вн2}
1	2	3	4
Локализация	Периферическое русло крови	Перимаргинальная зона селезенки	Перимаргинальная зона селезенки
<i>Поверхностные молекулы</i>			
CD11b	+	++	++
CD15	+++	++	+
CD16 (Fc γ R)	+++	++	+
CD24	+	++	+++
CD27	+/-	+++	+/-
CD40L	+/-	+++	+/-
CD54 (ICAM-1)	+	+	+
CD62L (L-селектин)	+	-	+
CD62P (P-селектин)	+	+/-	+/-
CD86 (B7-2)	-	+	-
CD95 (Fas)	+	++	+/-
CD102 (ICAM-2)	+++	+	++
HLA-I	+	+	++
HLA-II	-	+	+/-
<i>Цитокины и хемокины</i>			
IL-1 β	+/-	++	++
IL-4	+/-	+++	
IL-6	+/-	++	++
IL-8/CXCL8	+/-	+	+
IL-10	+/-	++	+
IL-12	+/-	+	+
IL-21	+/-	++	++
TNF- α	+/-	+	+
BAFF	+/-	+	+
APRIL	+/-	+	+
CXCL12	+/-	++	+
CXCL13	+/-	++	+

Окончание табл. 4

1	2	3	4
<i>Разные молекулы</i>			
Аргиназа-1	+/-	+	+
RALDH1	+/-	++	
iNOS	+/-	+	+
IDO	+/-	+	+
SOCS1	+/-	++	+
Bcl-2	+/-	+	+/-
Bcl-xL	+/-	++	+
Mcl-1	+/-	+	+
Bad	+/-	-	
Bak1	+	-	-
Активация В-клеток маргинальной зоны	-	+	+

высоко экспрессируют молекулы CD15 и CD16; $N_{\text{ВН}}1$ -клетки отличаются промежуточным уровнем экспрессии CD15 и CD16, а $N_{\text{ВН}}2$ -клетки характеризуются низким уровнем экспрессии CD15 и CD16 [50].

Исследования функциональных особенностей выделенных субпопуляций нейтрофилов позволят обеспечить новое понимание вклада нейтрофилов в патогенез инфекционно-воспалительных заболеваний и станут основой для разработки новых способов лечения, направленных на дифференцированную модуляцию активности различных субпопуляций нейтрофилов для достижения эффективного клиренса патогенных агентов [36].

О. Каменева и соавт. [16] подчеркивает, что в естественных условиях стафилококковой инфекции рекрутинг нейтрофилов в очаг поражения происходит в виде двух волн. Первая волна обусловлена притоком нейтрофилов из периферической крови, как правило, за счет действия эпителиальных цитокинов (IL-1 β и TNF), а вторая осуществляется за счет мобилизации нейтрофилов из костного мозга. Зрелые нейтрофилы экспрессируют Ly6G^{hi}, CXCR2, CXCR4 и локализуются в красной пульпе селезенки и костном мозге. Удержание в континууме костного мозга и высвобождение из него регулируются экспрессируемыми на нейтрофилах рецепторами хемокинов CXCR2 и CXCR4. Активация CXCR4 лигандом CXCL12, в основном экспрессированным остеобластами, удерживает нейтрофилы в костном мозге, а возбуждение CXCR2 лигандами CXCL1 и CXCL2, которые преимущественно экспрессируются эндотелиальными клетками, обуславливает высвобождение нейтрофилов из костного мозга. При физиологических условиях активность CXCR4/CXCL12 преобладает над активностью CXCR2-ассоциированных сигнальных путей и обуславливает то, что большую часть своей жизни нейтрофилы проводят в костном мозге, и только около 2 % нейтрофилов находятся в периферическом русле крови

[30, 31, 35, 40]. Во время воспаления нейтрофилы из костного мозга мобилизуются в кровь и мигрируют в сторону источника продукции СХС-хемокинов и других медиаторов воспаления, высвобождаемых пораженными клетками или активными иммунными клетками. Многие медиаторы, высвобождаемые самими нейтрофилами, являются нейтрофильными хемоаттрактантами, поэтому нейтрофилы могут рекрутировать другие нейтрофилы (табл. 5) [35].

Компоненты стафилококковой стенки, в первую очередь пептидогликаны (peptidoglycan — PGN), активируют продукцию компонента комплемента C5a, который обладает мощной способностью привлекать нейтрофилы. Бактериальные токсины (например, N-формил-пептиды или фенолсольютабные модулины) золотистого стафилококка способны непосредственно вербовать нейтрофилы [28].

Одновременно нейтрофилы попадают в региональные лимфатические узлы [17], где они поддерживают дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th₁- и Th₁₇-клетки [22]. В лимфоузлах активированные нейтрофилы непосредственно ингибируют дифференцировку наивных В-клеток в секретирующие антитела клетки за счет продукции TGF- β_1 [16].

Для обеспечения миграции нейтрофилов из кровеносного русла необходима активация молекул адгезии на эндотелиоцитах. Данная нейтрофильная миграция в основном происходит в посткапиллярных венулах [35].

Нейтрофилы играют ключевую роль в процессе саногенеза стафилококковой пневмонии. Так, при фармакологическом истощении нейтрофильной популяции уровень летальности при стафилококковой пневмонии у мышей достигает 90 %. У мышей с нейтрофильным истощением снижен уровень активности бактериального клиренса, но, как ни странно, это не сопровождается увеличением риска возникновения бактериемии [32].

Для эффективного взаимодействия нейтрофилов с инфекционными патогенами и возбуждения

фагоцитоза необходимо предварительное связывание бактерий с опсонинами, которые распознаются специфическими рецепторами нейтрофилов. Основными содержащимися в крови опсонинами являются иммуноглобулины и компоненты системы комплемента, которые легко связываются как с бактериями *Staphylococcus aureus*, так и со специфическими иммуноглобулиновыми рецепторами FcR и рецепторами комплемента CRS, расположенными на внешней поверхности цитоплазматической мембраны нейтрофилов (рис. 1) [46].

Нейтрофилы для бактериального киллинга используют механизмы фагоцитоза, нейтрофильные внешние ловушки, АКМ, активированные азотсодержащие метаболиты (ААМ), антимикробные пептиды [20]. Необходимо отметить, что фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов имеет функциональные отличия (табл. 6) [24].

Нейтрофилы характеризуются более быстрым темпом фагоцитоза, более высокой интенсивностью генерации АКМ. Нейтрофилы при интернализации для восстановления цитоплазматической мембраны не используют внутренние мембранные резервы, в то время как макрофаги восполняют интернализированную во время фагоцитоза часть цитоплазма-

тической мембраны внутриклеточной мембраной эндоплазматического ретикулума. Считается, что во время данной замены цитоплазматической мембраны мембраной эндоплазматического ретикулума происходит высвобождение цитокинов [24]. Нейтрофилы способны одновременно поглотить более 50 бактерий. Нейтрофилы являются чрезвычайно эффективными фагоцитами и могут интернализировать IgG-опсонизированные латексные шарики менее чем через 20 секунд после их взаимодействия [46].

Рекрутированные в очаг поражения легких нейтрофилы фагоцитируют инвазивные бактерии и изолируют их в фагосоме, в которой содержатся высокие концентрации антимикробных пептидов, протеолитических ферментов и АКМ, генерируемых НАДФН-оксидазой [6]. Такие АКМ, как H_2O_2 и $HOCl$, антимикробные пептиды и протеолитические ферменты осуществляют внутриклеточный киллинг бактерий *Staphylococcus aureus*. Внеклеточный киллинг бактерий нейтрофилы производят при помощи ААМ и нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) (рис. 2) [20].

В ответ на инфицирование бактериями *Staphylococcus aureus* нейтрофилы очень быстро, в течение 5–60 минут, формируют НВЛ. Установлено,

Таблица 5. Хемокины и медиаторы, рекрутирующие нейтрофилы [35]

Хемоаттрактант	Нейтрофильный рецептор
<i>Хемокины</i>	
CXCL1	CXCR2
CXCL2	CXCR2
CXCL3	CXCR2
CXCL5	CXCR2
CXCL6	CXCR1/CXCR2
CXCL7	CXCR1/CXCR2
CXCL8	CXCR1/CXCR2
CCL3	CCR1
CCL5	?
CCL6	?
CCL7	?
CCL9	?
CXCL12	CXCR4
<i>Пептиды</i>	
C5a	C5aR
C3a	C3aR
Формил-пептиды	FPR1
Pro-Gly-Pro (PGP)	CXCR2
LL37	FPR2
Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor — MIF)	CXCR2
<i>Эйкозаноиды</i>	
Лейкотриен B_4 (LTB_4)	BLT1
Фактор, активирующий тромбоциты (platelet activating factor — PAF)	PAFR

что для формирования НВЛ необходимы живые бактерии. Основным фактором вирулентности, индуцирующим формирование НВЛ, является лейкоцидин Panton Valentine. IgA-опсонизированные бактерии *Staphylococcus aureus* также быстро иници-

ируют образование НВЛ, вероятно, из-за высокого уровня генерации АКМ [1, 7, 28].

Нейтрофилы в отличие от макрофагов способны к фагоцитированию бактерий *Staphylococcus aureus*, ассоциированных с биопленкой [43]. Развивающиеся

Таблица 6. Сравнительная характеристика фагоцитоза нейтрофилов и макрофагов [24]

Параметры и процессы	Нейтрофилы	Макрофаги
Скорость интернализации	Секунды	Минуты
Путь матурации	Неизвестно	Эндосомальный
Активация НАДФ-оксидазы	Мощная внутри- и внеклеточная взрывоподобная генерация H ₂ O ₂	Слабая внеклеточная генерация H ₂ O ₂
Фаголизосомальное pH	pH 7	pH 4–5
Эндоплазматический ретикулум в качестве источника цитоплазматической мембраны	Нет	Вероятно
Реакция актина	Ca ²⁺ -независимая полимеризация	Ca ²⁺ -независимая
	Ca ²⁺ -независимая деполимеризация	

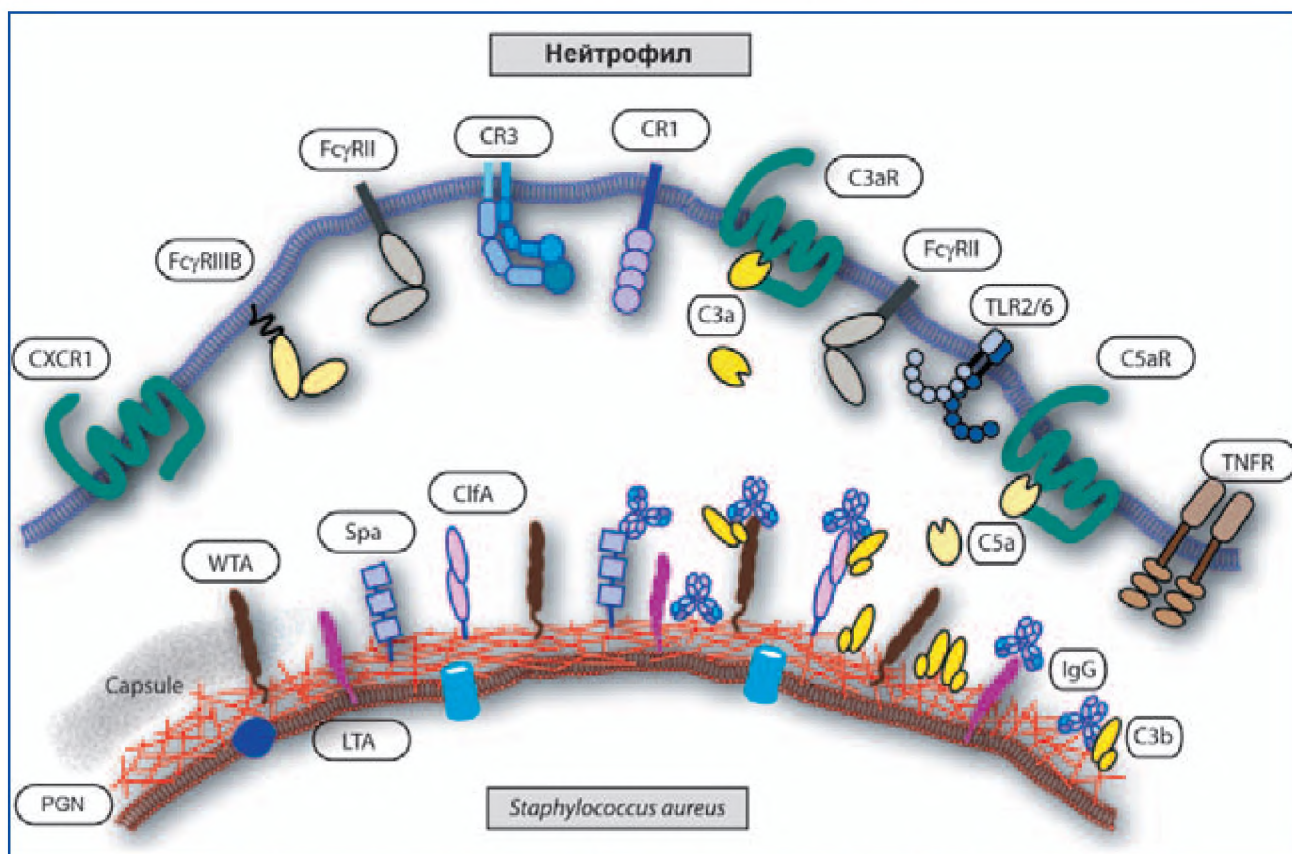


Рисунок 1. Поверхностные взаимодействующие молекулы нейтрофилов и бактерий *Staphylococcus aureus* [46]

Примечание: несколько групп рецепторов нейтрофилов участвуют в рекогниции бактерий *Staphylococcus aureus*. Таргетными молекулами бактерий *Staphylococcus aureus* являются компоненты клеточной стенки: пептидогликаны (PGN), тейхоевые кислоты (ТА), липотейхоевые кислоты (LTA), компоненты капсулы («серая зона»), а также ассоциированные протеины – Clumping фактор А (ClfA) и поверхностный протеин А. Таргетные молекулы бактерий *Staphylococcus aureus* связываются циркулирующими в крови опсонинами: с Fab (fragment antigen-binding) IgG и компонентом комплемента C3b. Исключением является поверхностный протеин А, который связывается с Fc-фрагментом IgG. Рецепторами нейтрофилов, участвующими в рекогниции опсонизированных бактерий *Staphylococcus aureus*, являются: FcγRII и FcγRIIIB для IgG и CR1 и CR3 для C3b (и iC3b). Например, рецепторы C3aR взаимодействуют с C3a, C5aR – с C5a, CXCR1 – с IL-8/CXCL8, TNFR – с TNF-α.

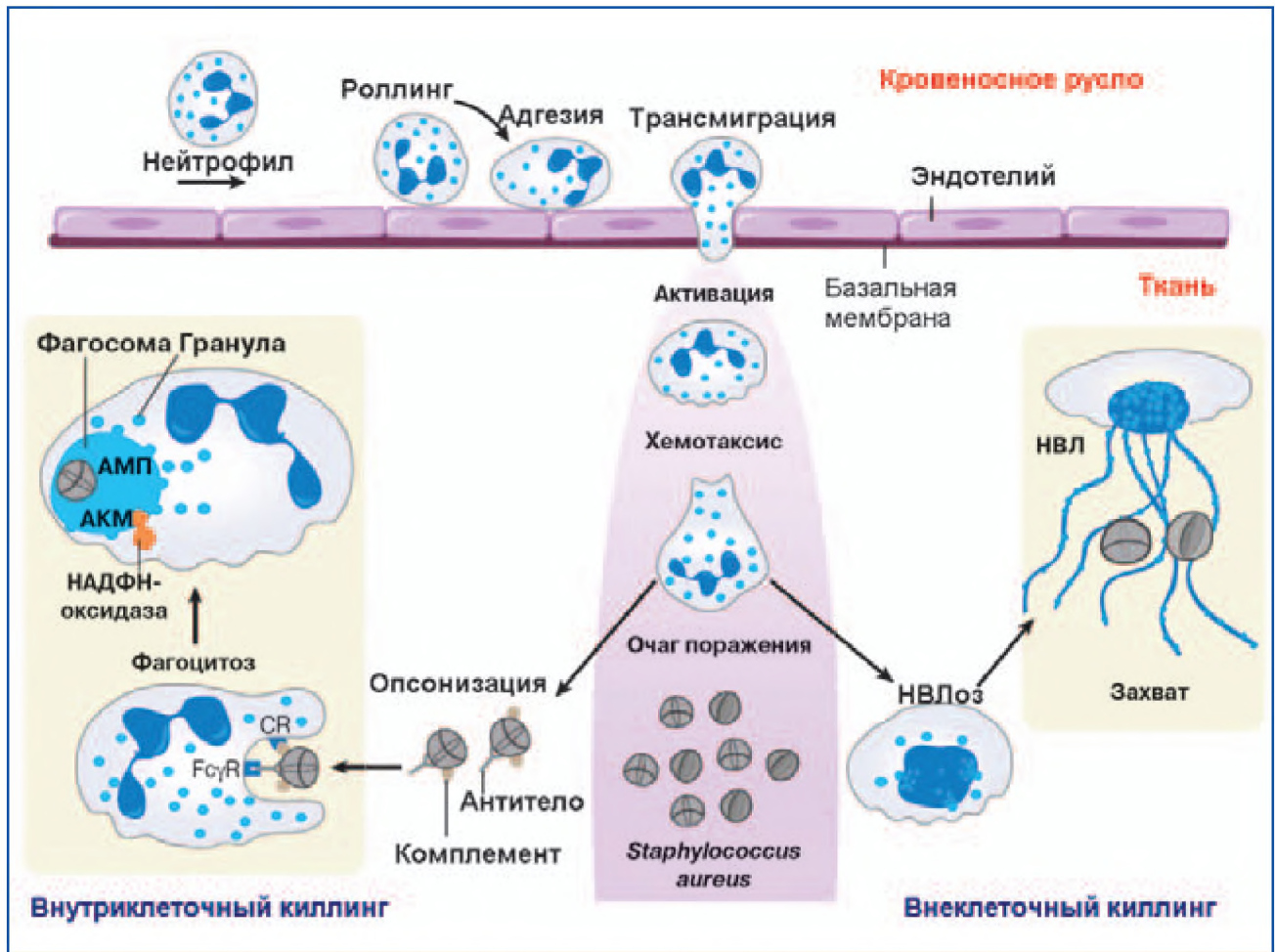


Рисунок 2. Миграция нейтрофилов в очаг поражения и механизмы бактериального киллинга [39]

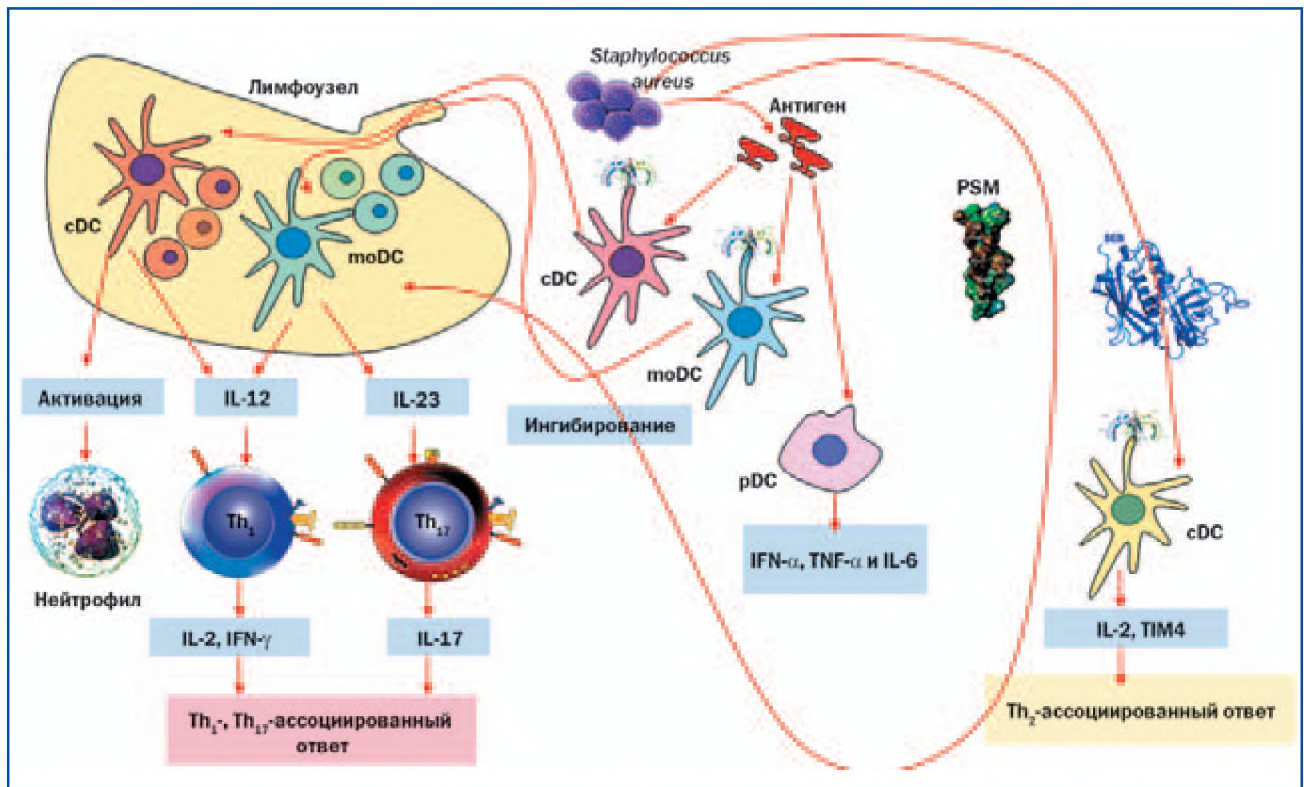


Рисунок 3. Роль дендритных клеток в патогенезе стафилококковой пневмонии

биоопленки более чувствительны к нейтрофильной атаке, чем зрелые биоопленки. Таким образом, чем раньше происходит нейтрофильная атака, тем лучше ее антибактериальный результат [12]. Известно, что формирование биоопленки способствует персистенции бактерий *Staphylococcus aureus* [47].

Нейтрофилы после ликвидации фагоцитированных бактерий погибают путем апоптоза. Поглощение апоптотических клеток макрофагами предопределяет разрешение процесса воспаления и развитие реконвалесценции заболевания [4]. Таким образом, эффероцитоз макрофагами апоптотических нейтрофилов, предотвращая лизис нейтрофилов, подавляет иммунные реакции и обуславливает активацию противовоспалительных сигнальных путей [10].

Бактерицидное действие нейтрофилов обуславливает гибель подавляющего большинства вторгшихся бактерий *Staphylococcus aureus*, однако некоторые бактерии могут уклоняться от механизмов нейтрофильного килинга. Действительно, продемонстрировано, что бактерии *Staphylococcus aureus* подавляют активность нейтрофилов: нарушают хемотаксис, ингибируют активность фагоцитоза, продукцию антимикробных пептидов и др. [42].

Однако бактерии *Staphylococcus aureus*, особенно MRSA, после фагоцитоза могут индуцировать лизис нейтрофилов [9, 44], что является серьезной саногенетической проблемой. Выраженный MRSA-индуцированный лизис нейтрофилов может привести к неблагоприятному течению и летальному исходу заболевания, вызванного *Staphylococcus aureus*.

Бактерии *Staphylococcus aureus* обладают широким спектром механизмов уклонения от антибактериального действия нейтрофилов. А сложность сети

взаимодействий между бактериями золотистого стафилококка и человеческим организмом объективно препятствует получению достоверных результатов при проведении простых экспериментальных исследований инфекционного процесса и затрудняет создание новых терапевтических средств, модулирующих активность нейтрофилов [42].

Таким образом, нейтрофилы являются центральным клеточным компонентом неспецифической системы защиты макроорганизма от бактерий *Staphylococcus aureus*, эффективность функционирования которого определяет течение и исход стафилококковой пневмонии.

Дендритные клетки

Дендритные клетки были идентифицированы как отдельная клеточная субпопуляция, основной функцией которой является презентация антигена, Ральфом Стейнманом в 1973 году. В настоящее время выделено четыре основных субпопуляции DC, которые отличаются друг от друга как фенотипом, так и функциональными возможностями. Различают две субпопуляции конвенциональных или миелоидных DC (conventional DC — cDC), а также плазмацитоидные DC (plasmacytoid DC — pDC) и DC моноцитарного происхождения (monocyte-derived DC — moDC) [11, 27].

Характеристика DC легочной ткани представлена в табл. 7.

Конвенциональные дендритные клетки

Конвенциональные DC (cDC, или миелоидные DC) участвуют в регуляции реакции T-клеток на инфекционный агент, в частности после миграции

Таблица 7. Краткая характеристика DC легочной ткани [48]

Субпопуляции дендритных клеток	Маршрут миграции	Аттрактант	Функциональная специализация
cDC ₁ (BATF3-зависимые): — мышиные: CD103 ⁺ CD11b ⁻ CD207 ⁺ XCR1 ⁺ DNGRI ⁺ — человеческие: CD103 ⁺ CD11b ⁻ CD207 ⁺ XCR1 ⁺ DNGRI ⁺	Из интерстиция легких в медиастиальный лимфоузел	CCR7	Развитие толерантности респираторного тракта к безвредным ингаляционным антигенам; кросс-презентация антигенов кишечной эпителиальной клетки; индуцирование CD8 ⁺ -эффektorных T-клеток
cDC ₂ (IRF4-зависимые): — мышиные: CD11b ⁺ SIRPα ⁺ CX3CR1 ^{mid} — человеческие: CD11b ⁺ SIRPα ⁺ CX3CR1 ^{mid}	Из интерстиция легких в медиастиальный лимфоузел	CCR7	Премирование Th ₂ -клеток
pDC (E2-2-зависимые): — мышиные: CD11c ^{mid} CD11b ⁻ B220 ⁺ PDCA-1 ⁺ LY6C ⁺ SIGLEC H ⁺ — человеческие: CD11c ⁻ CD11b ⁻ CD123 ⁺ CD45RA ⁺ BDCA2 ⁺ BDCA4 ⁺	Из интерстиция легких в медиастиальный лимфоузел	Неизвестно	Индукция Treg-клеток
moDC — мышиные: CD64 ⁺ CD11b ⁺ SIRPα ⁺ MAR-1 ⁺ CX3CR1 ^{mid} LY6C ⁺ — человеческие: CD64 ⁺ CD11b ⁺ SIRPα ⁺ MAR-1 ⁺ CX3CR1 ^{int}	Как правило, не покидают паренхиму легочной ткани	Неизвестно	Продукция провоспалительных цитокинов и презентация антигена в ткани легкого во время вторичного контакта с антигеном. Привлечение моноцитов в очаг поражения. Рестимулирование Th ₁ -клеток памяти в ткани легкого после повторного заражения

в регионарный лимфатический узел, презентируют антиген Т-лимфоцитам и предопределяют канализированность цитодифференцировки наивных Т-клеток. D. Schindler и соавт. [37] установили, что cDC₁ мобилизуются и активно привлекаются в инфицированную ткань во время инфекционного процесса, вызванного бактериями *Staphylococcus aureus*. Авторами было показано, что cDC₁ играют ключевую роль в процессе специфического клиренса бактерий золотистого стафилококка, и истощение данной клеточной субпопуляции у экспериментальных животных увеличивает вероятность развития бактериемии и танатогенеза у мышей, инфицированных *Staphylococcus aureus*. Также трансфер cDC₁ инфицированным *Staphylococcus aureus* мышам способствует улучшению бактериального клиренса. Однако cDC₁ не играют существенной роли в непосредственном бактериальном киллинге, а бактерии *Staphylococcus aureus* выживают и даже могут размножаться в cDC₁. Представляет интерес тот факт, что нейтрофилы, выделенные из легких мышей с пониженным содержанием DC, содержат значительно более высокие количества внутриклеточных жизнеспособных бактерий *Staphylococcus aureus*, чем нейтрофилы, изолированные от мышей с нормальным содержанием DC. Авторы считают, что способность рекрутированных нейтрофилов выполнять внутриклеточный киллинг бактерий *Staphylococcus aureus* зависит от наличия DC. С учетом того, что DC являются основным источником IL-12, дефицит DC может привести к недостаточности IL-12, который играет ключевую роль в сано-генезе стафилококковой пневмонии [19, 23].

Jun-O Jin [15] продемонстрировал, что BDCA1⁺cDC представляют собой уникальную субпопуляцию, которая может индуцировать иммунные ответы против бактерий *Staphylococcus aureus*. Клетки BDCA1⁺cDC могут поглощать бактерии *Staphylococcus aureus* и усиливать как экспрессию костимулирующих молекул, так и продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, клетки BDCA1⁺cDC в ответ на инфицирование *Staphylococcus aureus* экспрессируют высокие уровни молекул главного класса гистосовместимости (major histocompatibility complex — МНС) I и II класса, способствуют пролиферации CD4⁺Th₁⁻, CD8⁺Tc₁-Т-клеток и продукции IFN- γ . Интересен тот факт, что способность данных cDC активировать Th₁-реакцию связана с высоким уровнем экспрессии TLR2 и сквенджер-рецептора А (scavenger receptor А — SR-A), в то время как у BDCA3⁺CD16⁺cDC экспрессия SR-A крайне низкая.

pDC

Плазмацитоидные DC (pDC) представляют собой основные продуценты IFN- α в организме человека [41]. pDC являются субпопуляцией лейкоцитов, несущих на поверхности своей цитоплазматической мембраны Fc γ - и Fc ϵ -рецепторы, возбуждение которых оказывает разнонаправлен-

ное действие на чувствительность эндосомальных TLR к внутриклеточно локализованным микробным нуклеиновым кислотам. Патогенные бактерии индуцируют pDC, что сопровождается секрецией IFN- α , TNF- α и IL-6 [21]. *Staphylococcus aureus*-индуцированная секреция IFN- α pDC обусловлена активацией TLR7 и TLR9 нуклеиновыми кислотами патогена. Вызывает интерес то, что другие внеклеточные бактерии (коагулазоотрицательные стафилококки) в отличие от золотистого стафилококка не приводят к продукции IFN- α плазмацитоидными DC. Активация pDC происходит антигенспецифическим способом, то есть для индукции синтеза IFN- α необходимы специфические антистафилококковые антитела, принадлежащие к IgG. Так, быстрое проникновение бактерий *Staphylococcus aureus* в pDC опосредуется IgG. Отсутствие IgG или нейтрализация рецептора Fc γ RIIA на pDC блокирует бактериальный эндоцитоз и, таким образом, предотвращает доступ бактериальных нуклеиновых кислот к эндосомным TLR, что предупреждает продукцию IFN- α . Считают, что активацию pDC опосредуют специфические антитела, принадлежащие к подклассам IgG: IgG₁ и IgG₃. Из-за постоянного взаимодействия организма человека и бактерий *Staphylococcus aureus* в сыворотке крови человека обычно содержатся антистафилококковые антитела, принадлежащие к IgG, что объясняет предрасположенность pDC реагировать образованием IFN- α . В обычных условиях pDC участвуют во вторичной реакции организма на патоген, то есть активация pDC инициируется поглощением стафилококковых иммунных комплексов, связанных с IgG или IgE. Однако поверхностный протеин А (surface protein А — SpA) бактерий *Staphylococcus aureus* может активировать pDC и при отсутствии специфических антител. *Staphylococcus aureus*-индуцированная активация pDC усиливает экспансию поликлональных В-клеток и способствует пролиферации супрессивных IL-10-продуцирующих В-клеток. Известно, что истощение В-клеток сопровождается увеличением продукции IFN γ в ответ на инфицирование бактериями *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus*-индуцированная активация pDC может способствовать пролиферации IL-10-продуцирующих Трег-клеток. Таким образом, активация pDC является элементом вторичного иммунного ответа на бактерии *Staphylococcus aureus*. В то же время бактерии *Staphylococcus aureus* используют pDC для индукции антигеннезависимой дифференцировки IL-10-продуцирующих плазмокластов, уклоняясь от механизмов элиминации макроорганизма [2, 25].

Установлено, что индукция синтеза IFN- α pDC лигандом TLR9 CpG ДНК способствует выздоровлению от пневмонии, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus* [34]. Представляет интерес тот факт, что агонисты TLR7 и TLR9, вызывающие продукцию IFN- α , подавляют продукцию IL-17 [5]. Ингибирующее действие IFN- α на продукцию

8. This textbook chapter is a comprehensive review of the cell and molecular biology of human neutrophils. — Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014.

7. Delgado-Rizo V. Neutrophil Extracellular Traps and Its Implications in Inflammation: An Overview / V. Delgado-Rizo, M.A. Marín-Guzmán, L. Iniguez-Gutierrez et al. // *Front. Immunol.* — 2017, Feb 6. — 8. — 81. — doi: 10.3389/fimm.2017.00081.

8. Frodermann V. A modulatory interleukin-10 response to staphylococcal peptidoglycan prevents Th1/Th17 adaptive immunity to *Staphylococcus aureus* / V. Frodermann, T.A. Chan, S. Seyedhosseini et al. // *J. Infect. Dis.* — 2011, Jul 15. — 204(2). — 253-62. — doi: 10.1093/infdis/jtr276.

9. Greenlee-Wacker M., DeLeo F.R., Nauseef W.M. How methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* evade neutrophil killing // *Curr. Opin. Hematol.* — 2015 Jan. — 22(1). — 30-5. — doi: 10.1097/MOH.0000000000000096.

10. Greenlee-Wacker M.C. Clearance of apoptotic neutrophils and resolution of inflammation // *Immunol. Rev.* — 2016 Sep. — 273(1). — 357-70. — doi: 10.1111/imr.12453.

11. Guillemin M. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny / M. Guillemin, F. Ginhoux, C. Jakubick et al. // *Nat. Rev. Immunol.* — 2014 Aug. — 14(8). — 571-8. — doi: 10.1038/nri3712.

12. Günther F. Host defense against *Staphylococcus aureus* biofilms infection: phagocytosis of biofilms by polymorphonuclear neutrophils (PMN) / F. Günther, G.H. Wabnitz, P. Stroh et al. // *Mol. Immunol.* — 2009 May. — 46(8-9). — 1805-13. — doi: 10.1016/j.molimm.2009.01.020.

13. Honda T. Neutrophil left shift and white blood cell count as markers of bacterial infection / T. Honda, T. Uehara, G. Matsunoto, S. Arai, M. Sugano // *Chin. Chim. Acta.* — 2016, Jun 1. — 457. — 46-53. — doi: 10.1016/j.cca.2016.03.017.

14. Hong S.J. Wall teichoic acid is an essential component of *Staphylococcus aureus* for the induction of human dendritic cell maturation / S.J. Hong, S.K. Kim, E.B. Ko et al. // *Mol. Immunol.* — 2017 Jan. — 81. — 135-142. — doi: 10.1016/j.molimm.2016.12.008.

15. Jin J.O. BDCAL-positive dendritic cells (DCs) represent a unique human myeloid DC subset that induces innate and adaptive immune responses to *Staphylococcus aureus* infection / J.O. Jin, W. Zhang, J.Y. Du, Q. Yu // *Infect. Immun.* — 2014 Nov. — 82(11). — 4466-76. — doi: 10.1128/IAI.01851-14.

16. Kamayeva O. Neutrophil recruitment to lymph nodes limits local humoral response to *Staphylococcus aureus* / O. Kamayeva, C. Boularan, J. Kabat et al. // *PLoS Pathog.* — 2015, Apr 17. — 11(4). — 1004827. — doi: 10.1371/journal.ppat.1004827.

17. Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation // *Nat. Rev. Immunol.* — 2013 Mar. — 13(3). — 159-75. — doi: 10.1038/nri3399.

18. Kurokawa K., Takahashi K., Lee B.L. The staphylococcal surface glycoprotein wall teichoic acid (WTA) is crucial for complement activation and immunological defense against *Staphylococcus aureus* infection // *Immunobiology.* — 2016 Oct. — 221(10). — 1091-101. — doi: 10.1016/j.imbio.2016.06.003.

19. Lund L.D., Ingner H., Frøker H. D-Alanylation of Teichoic Acids and Loss of Poly-N-Acetyl Glucosamine in *Staphylococcus aureus* during Exponential Growth Phase Enhance IL-12 Production in Murine Dendritic Cells // *PLoS One.* — 2016, Feb 12. — 11(2). — 0149092. — doi: 10.1371/journal.pone.0149092.

20. McGuinness W.A., Kobayashi S.D., DeLeo F.R. Evasion of Neutrophil Killing by *Staphylococcus aureus* // *Pathogens.* — 2016, Mar 17. — 5(1). — 32. — doi: 10.3390/pathogens5010032.

21. Michea P. Epithelial control of human pDC response to extracellular bacteria / P. Michea, P. Vargas, M.H. Domadaen et al. // *Eur. J. Immunol.* — 2013 May. — 43(5). — 1264-73. — doi: 10.1002/eji.201242990.

22. Navegantes K.C. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity / K.C. Navegantes, R. de Souza Gomes, P.A. Pereira et al. // *J. Transl. Med.* — 2017, Feb 15. — 15(1). — 36. — doi: 10.1186/s12967-017-1141-8.

23. Nguyen Q.T. Role of Interleukin-12 in Protection against Pulmonary Infection with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* / Q.T. Nguyen, Y. Furuya, S. Roberts, D.W. Metzger // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2015 Oct. — 59(10). — 6308-16. — doi: 10.1128/AAC.00968-15.

24. Nordenfelt P., Tapper H. Phagosome dynamics during phagocytosis by neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* — 2011 Aug. — 90(2). — 271-84. — doi: 10.1189/jlb.0810457.

IL-17, вероятно, имеет опосредованный характер и обусловлено тем, что IFN- α индуцирует синтез IL-17-ингибирующего цитокина IL-27 [3].

модс

V. Frodermann и соавт. [8] представили доказательства участия модС в инфекционном процессе, вызванном бактериями *Staphylococcus aureus*. Показано, что РАМР (липопротеины, тейхоевые кислоты и РGN) бактерий *Staphylococcus aureus* активируют CD14- и CD36-независимым способом ТLR2 моноцитов и макрофагов возбудителя РБК-ассоциированный сигнальный путь, который приводит к продукции IL-10, в то время как активация ТLR2 моноцитов и макрофагов способствует продукции IL-12 и IL-23, что индуцирует устойчивый ответ Th¹⁷-Th¹-ответ [8, 14, 18].

Подобно другим бактериям *Staphylococcus aureus* модулируют функцию моноцитов DC за счет киллинга DC, ингибирования Th¹-ответа, индукции пролиферации и Th2-ответов, а также усиление пролиферации В-клеток, продуцирующих IL-10. Так, стафилококковый цитотоксин А/В (LuKAB) опосредует киллинг модС. Энтерококсин В (*Staphylococcus aureus* enterotoxin В — SEВ) способствует пролиферации протоин-4, содержащий домен Т-клеточного иммуноглобулина и мицина (Т cell immunoglobulin mucin domain 4 — ТИМ4), что индуцирует Th²-реакцию. Фенолосвязывающие модулины (phenol soluble modulins) ингибируют секрецию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-12 и -6) и стимулируют секрецию IL-10 IL-10-продуцирующими DC, что подавляет активность Th¹-ответа [49].

Роль дендритных клеток в развитии стафилококковой пневмонии схематично представлена на рис. 3.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Aleyd E. IgA enhances NETosis and release of neutrophil extracellular traps by polymorphonuclear cells via Fc α receptor I / E. Aleyd, M.W. van Hout, S.H. Ganzel et al. // *J. Immunol.* — 2014, Mar 1. — 192(5). — 2374-83. — doi: 10.4049/jimmunol.1300261.

2. Bekeredjian-Ding I. Plasmacytoid Dendritic Cells: Neglected Regulators of the Immune Response to *Staphylococcus aureus* / I. Bekeredjian-Ding, J. Greil, S. Amann, M. Parcina // *Front. Immunol.* — 2014, May 23. — 5. — 238. — doi: 10.3389/fimm.2014.00238.

3. Bekeredjian-Ding I., Stein C., Uebel J. The Innate Immune Response Against *Staphylococcus aureus* // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2015, Dec 15. — doi: 10.1007/82_2015_5004.

4. Bratton D.L., Henson P.M. Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins // *Trends Immunol.* — 2011 Aug. — 32(8). — 350-7. — doi: 10.1016/j.it.2011.04.009.

5. Cai F., Meng J., Luo P., Chen P., FN- α blocks IL-17 production by peripheral blood mononuclear cells in patients with chronic active hepatitis B infection // *BMC Infect. Dis.* — 2014, Feb 1. — 14. — 55. — doi: 10.1186/1471-2334-14-55.

6. DeLeo F.R., Nauseef W.M. Granulocytic phagocytes // Bennett's principles and practice of infectious diseases. — 2011 Aug. — 90(2). — 271-84. — doi: 10.1189/jlb.0810457.

25. Parcina M. Pathogen-triggered activation of plasmacytoid dendritic cells induces IL-10-producing B cells in response to *Staphylococcus aureus* / M. Parcina, M.A. Miranda-Garcia, S. Durlanik et al. // *J. Immunol.* — 2013, Feb 15. — 190(4). — 1591-602. — doi: 10.4049/jimmunol.1201222.
26. Parker D. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway / D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince // *Physiol. Rev.* — 2016 Jan. — 96(1). — 19-53. — doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
27. Patel V.I., Metcalf J.P. Identification and characterization of human dendritic cell subsets in the steady state: a review of our current knowledge // *J. Investig. Med.* — 2016 Apr. — 64(4). — 833-47. — doi: 10.1136/jim-2016-000072.
28. Pilszczek F.H. A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus* / F.H. Pilszczek, D. Salina, K.K. Poon et al. // *J. Immunol.* — 2010, Dec 15. — 185(12). — 7413-25. — doi: 10.4049/jimmunol.1000675.
29. Puga I. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen / I. Puga, M. Cols, C.M. Barra et al. // *Nat. Immunol.* — 2011, Dec 25. — 13(2). — 170-80. — doi: 10.1038/ni.2194.
30. Rankin S.M. The bone marrow: a site of neutrophil clearance // *J. Leukoc. Biol.* — 2010 Aug. — 88(2). — 241-51. — doi: 10.1189/jlb.0210112.
31. Rigby K.M., DeLeo F.R. Neutrophils in innate host defense against *Staphylococcus aureus* infections // *Semin. Immunopathol.* — 2012 Mar. — 34(2). — 237-59. — doi: 10.1007/s00281-011-0295-3.
32. Robertson C.M. Neutrophil depletion causes a fatal defect in murine pulmonary *Staphylococcus aureus* clearance / C.M. Robertson, E.E. Perrone, K.W. McConnell et al. // *J. Surg. Res.* — 2008 Dec. — 150(2). — 278-85. — doi: 10.1016/j.jss.2008.02.009.
33. Rönnerberg E. Mast cells are activated by *Staphylococcus aureus* in vitro but do not influence the outcome of intraperitoneal *S. aureus* infection in vivo / E. Rönnerberg, C.F. Johnson, G. Calounova et al. // *Immunology.* — 2014 Oct. — 143(2). — 155-63. — doi: 10.1111/imm.12297.
34. Roquilly A. CpG-ODN and MPLA prevent mortality in a murine model of post-hemorrhage-*Staphylococcus aureus* pneumonia / A. Roquilly, L. Gautreau, J.P. Segain et al. // *PLoS One.* — 2010, Oct 7. — 5(10). — 13228. — doi: 10.1371/journal.pone.0013228.
35. Sadik C.D., Kim N.D., Luster A.D. Neutrophils cascading their way to inflammation // *Trends Immunol.* — 2011 Oct. — 32(10). — 452-60. — doi: 10.1016/j.it.2011.06.008.
36. Scapini P. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions / P. Scapini, O. Marini, C. Tecchio, M.A. Cassatella // *Immunol. Rev.* — 2016 Sep. — 273(1). — 48-60. — doi: 10.1111/immr.12448.
37. Schindler D. Dendritic cells are central coordinators of the host immune response to *Staphylococcus aureus* bloodstream infection / D. Schindler, M.G. Gutierrez, A. Beineke et al. // *Am. J. Pathol.* — 2012 Oct. — 181(4). — 1327-37. — doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.039.
38. Selders G.S. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration / G.S. Selders, A.E. Feitz, M.Z. Radic, G.L. Bowlin // *Regen. Biomater.* — 2017 Feb. — 4(1). — 55-68. — doi: 10.1093/rb/rbw041.
39. Spaan A.N. Neutrophils versus *Staphylococcus aureus*: a biological tug of war / A.N. Spaan, B.G. Surewaard, R. Nijland, J.A. van Strijp // *Ann. Rev. Microbiol.* — 2013. — 67. — 629-50. — doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155746.
40. Strydom N., Rankin S.M. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease // *J. Innate Immun.* — 2013. — 5(4). — 304-14. — doi: 10.1159/000350282.
41. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells // *Nat. Rev. Immunol.* — 2015 Aug. — 15(8). — 471-85. — doi: 10.1038/nri3865.
42. Thammavongsa V. *Staphylococcal* manipulation of host immune responses / V. Thammavongsa, H.K. Kim, D. Missiakas, O. Schneewind // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2015 Sep. — 13(9). — 529-43. — doi: 10.1038/nrmicro3521.
43. Thurlow L.R. *Staphylococcus aureus* biofilms prevent macrophage phagocytosis and attenuate inflammation in vivo / L.R. Thurlow, M.L. Hanke, T. Fritz et al. // *J. Immunol.* — 2011, Jun 1. — 186(11). — 6585-96. — doi: 10.4049/jimmunol.1002794.
44. Tong S.Y. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management / S.Y. Tong, J.S. Davis, E. Eichenberger et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2015 Jul. — 28(3). — 603-61. — doi: 10.1128/CMR.00134-14.
45. Tsuda Y. Three different neutrophil subsets exhibited in mice with different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / Y. Tsuda, H. Takahashi, M. Kobayashi et al. // *Immunity.* — 2004 Aug. — 21(2). — 215-26. — doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.006.
46. van Kessel K.P., Bestebroer J., van Strijp J.A. Neutrophil-Mediated Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* // *Front. Immunol.* — 2014, Sep 26. — 5. — 467. — doi: 10.3389/fimmu.2014.00467.
47. Waters E.M. Convergence of *Staphylococcus aureus* Persister and Biofilm Research: Can Biofilms Be Defined as Communities of Adherent Persister Cells? / E.M. Waters, S.E. Rowe, J.P. O'Gara, B.P. Conlon // *PLoS Pathog.* — 2016, Dec 29. — 12(12). — 1006012. — doi: 10.1371/journal.ppat.1006012.
48. Worbs T. Dendritic cell migration in health and disease / T. Worbs, S.I. Hammerschmidt, R. Förster et al. // *Nat. Rev. Immunol.* — 2017 Jan. — 17(1). — 30-48. — doi: 10.1038/nri.2016.116.
49. Wu X., Xu F. Dendritic cells during *Staphylococcus aureus* infection: subsets and roles // *J. Transl. Med.* — 2014, Dec 18. — 12. — 358. — doi: 10.1186/s12967-014-0358-z.
50. Yang F. The Diverse Biological Functions of Neutrophils, Beyond the Defense Against Infections / F. Yang, C. Feng, X. Zhang, J. Lu, Y. Zhao // *Inflammation.* — 2017 Feb. — 40(1). — 311-323. — doi: 10.1007/s10753-016-0458-4.

Получено 11.11.2017 ■

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

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

Розвиток імунної відповіді при стафілококовій пневмонії (частина 6)

Резюме. У статті на підставі літературних даних продемонстрована роль клітинних реакцій у розвитку імунної відповіді при пневмонії, спричиненої *Staphylococcus aureus*. Описані механізми взаємодії *Staphylococcus aureus* з тучними клітинами, нейтрофілами і дендритними клі-

тинами респіраторного тракту. Надана порівняльна характеристика нейтрофільного та макрофагального фагоцитозу.

Ключові слова: пневмонія; *Staphylococcus aureus*; фагоцитоз; нейтрофіли

O.E. Abatur, A.O. Nikulina

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Development of the immune response in pneumonia due to *Staphylococcus aureus* (part 6)

Abstract. The article on the basis of literature data demonstrates the role of cellular reactions in the development of the immune response in pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*. The mechanisms of interaction of *Staphylococcus aureus* with mast cells, neutrophils and dendritic cells

of the respiratory tract are described. A comparative characteristics of neutrophilic and macrophagal phagocytosis is given.

Keywords: pneumonia; *Staphylococcus aureus*; phagocytosis; neutrophils