



## Развитие иммунного ответа при стафилококковой пневмонии (часть 7)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(8):963-976. doi: 10.22141/2224-0551.12.8.2017.119257

**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 врожденными лимфоидными клетками, Т-лимфоцитами. Дана сравнительная характеристика рецепторного аппарата НК-клеток, описаны механизмы киллинга инфицированных клеток иммуноцитами врожденной иммунной системы.

**Ключевые слова:** пневмония; иммунный ответ; *Staphylococcus aureus*; Т-лимфоциты; НК-клетки

### Врожденные лимфоидные клетки

Julia Svedova и соавт. [71] продемонстрировали, что ингаляционное введение энтеротоксина SEA бактерий *Staphylococcus aureus* нокаутным мышам *Tcrβ<sup>-/-</sup>* не сопровождалось высвобождением моноцитов и нейтрофилов в кровь и их рекрутированием в лимфатические узлы до тех пор, пока не было произведено быстрой мобилизации врожденных лимфоидных клеток. Врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells — ILC) предотвращают бактериальную транслокацию за пределы эпителиального барьера, индуцируют продукцию IgA в слизистых оболочках и действуют как регуляторы активности иммунной системы. Интересно, что комменсальные бактерии вызывают пролиферацию ILC. Морфологически ILC-клетки подобны лимфоцитам и продуцируют высокие уровни, в зависимости от типа, Th<sub>1</sub>-, Th<sub>2</sub>- и Th<sub>17</sub>-ассоциированных цитокинов. В настоящее время различают три типа ILC: ILC1, ILC2 и ILC3 (табл. 1) [56, 63].

Человеческие ILC1-клетки представлены тремя субпопуляциями: НК-клетками, ILC1-клетками с низкой или отсутствующей экспрессией CD127 (CD127<sup>-</sup>) и ILC1-клетками с высокой экспрессией CD127 (CD127<sup>+</sup>). В легочной ткани фенотип клеток

CD127<sup>-</sup>ILC1 характеризуется сигнатурами CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>NKp44<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup> (клетки с интраэпителиальной локализацией) и CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>NKp44<sup>-</sup>CD103<sup>-</sup>. Клетки CD127<sup>+</sup>ILC1 характеризуются фенотипом Lin<sup>-</sup>CD127<sup>+</sup>CRTH2<sup>+</sup>CD117<sup>-</sup>NKp44<sup>-</sup>. Данные клетки экспрессируют T-bet, но не экспрессируют хемокиновый рецептор CCR6, CD103 или CD25 [13, 17, 38].

Натуральные киллеры, краткая характеристика которых представлена в табл. 2, при бактериальных инфекциях осуществляют киллинг инфицированных клеток.

Maren von Köckritz-Blickwede и соавт. [78] продемонстрировали, что НК-клетки практически не влияют на течение инфекционного процесса, вызванного бактериями *Staphylococcus aureus*. Однако, согласно результатам исследования Cherrie-Lee Small и соавт. [70], при стафилококковой пневмонии не только значительно увеличивается представительство НК-клеток в очаге поражения, но и НК-клетки мобилизуются в люмен респираторного тракта. Мыши, обедненные НК-клетками, более восприимчивы к бактериям *Staphylococcus aureus*, чем мыши дикого типа. По мнению Hui Zhao и соавт. [83], снижение представительства НК-клеток в ткани легкого, как и ингибция фагоцитоза

Таблица 1. Краткая характеристика ILC-клеток [13, 34, 56]

Маркеры	ILC1				ILC2				ILC3				CD4 <sup>+</sup> /LTI					
	сNK		CD127 <sup>-</sup> (ieILC1)		ILC2		exILC2		exILC3		NCR <sup>+</sup> (ILC22)			NCR <sup>-</sup> (ILC17)				
	Ч	М	Ч	М	Ч	М	Ч	М	Ч	М	Ч	М		Ч	М			
<b>1</b>	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
<b>Факторы транскрипции</b>																		
T-bet	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-
EOMES	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GATA-3	Low	Low	-	?	Low	Low	+	+	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
RORγt	-	-	-	-	-	-	-/+	-	-/+	?	-/+	-/+	+	+	+	+	+	+
<b>Поверхностные протеины</b>																		
CD127	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CD161	Low	0	Low	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0
CD117	-	-	-	?	-	+	+/-	+/-	-	?	-	-	+	+	+	-	+	+
Thy1	0	-	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+	0	+
KLRB1	0	+	0	+	0	+	0	-	0	?	0	+	0	+	0	+	0	-
NKG2A	+	+	+	+	-	-	-	-	?	?	-	-	-	-	-	-	-	-
NKp46	+	+	+	+	-	-	-	-	?	?	-	+	+	+	-	-	-	-
NKp44	+/-	0	+	0	-	0	-	0	-	0	-	0	+	0	-	0	-	0
IL12RB1	+	+	+	+	+	+	?	?	+	+	+	+	+	?	+	?	?	?
CD25	+	+	?	?	-	?	+	+	?	+	-	-	+	+	+	+	+	+
CD122	+	+	+	+	?	+	?	Low	?	?	+	+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+	-/+
CRTH2	-	-	?	?	-	?	+	+	-	?	-	?	-	?	-	?	-	?
ST2	-	-	?	?	?	?	+	+	+	Low	-	-	-	?	?	?	?	?
IL-17RB	-	-	?	?	-	?	+	+	+	?	-	-	-	-	?	-	-	-
KLRG1	+	+	?	?	+	-	+	+	?	?	?	-	?	-	?	-	?	-
ICOS	-	Low	?	?	?	?	+	+	?	?	?	?	+	+	+	+	?	?
CCR6	-	-	-	?	?	?	+	-	?	?	?	-	+	-	+	-	+	+
IL23R	-	-	-	-	-	-	-	-	?	?	-	-	+	+	+	+	+	+
IL1R1	-	-	-	?	?	?	+	?	+	+	-	?	+	+	+	+	+	+
MHC II класс	-	-	?	?	?	?	+	+	+	?	-	-	+	-	?	+	?	+
CD4	-	-	?	?	?	+	-	-	?	?	-	-	-	-	-	-	-	+/-
<b>Продуцируемые цитокины</b>																		
TNF	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
IL-2	-		0	0	+	+	+	+	0	0	0	0	+	+	+	0	0	0
IFN- $\gamma$	+		+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	0	0
IL-4	-		0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IL-5	-		0	0	0	0	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0
IL-6	+		0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0
IL-8/CXCL8	+		0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	-	-	-	-	+	+
IL-9	-		0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IL-10	-		0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IL-13	-		0	0	0	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	0	0
IL-17A	-		0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
IL-17F	-		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	+	+	0	0
IL-22	-		0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GM-CSF	+		0	0	0	-	+	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+

Примечания: Ч — человеческие; М — мышинные; Low — низкая экспрессия.

у альвеолярных макрофагов, является механизмом, лежащим в основе повышенной восприимчивости к бактериям *Staphylococcus aureus* и развития стафилококковой пневмонии. Авторы продемонстрировали достоверный приток NK1.1<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup> NK-клеток в просвет респираторного тракта крыс после заражения бактериями *Staphylococcus aureus* и способность NK-клеток индуцировать активность фагоцитоза у альвеолярных макрофагов во время пневмонии, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus*. Роль NK-клеток в патогенезе стафилококковой пневмонии представлена на рис. 1.

Клетки ILC2 идентифицированы в легких плода и взрослых, а также в бронхоальвеолярной лаважной жидкости человека. Фенотип данных клеток в респираторном тракте характеризуется сигнатурой Lin<sup>-</sup>CD127<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>CRTH2<sup>+</sup>. Маркер CRHT2 специфичен для человека, мышинные ILC2 его не экспрессируют. Клетки ILC2 также экспрессируют ICOS, CD25 и ST2. Среди ILC2 различают две субпопуляции клеток: с высокой и низкой экспрессией KLRG1 [3, 12].

Клетки ILC3 кластеризованы на две основные группы: фетальные клетки LTi и постнатальные (взрослые) ILC3. Фетальные клетки LTi, прототипные ILC3, идентифицируют как CD127<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>-клетки. Человеческие фетальные LTi-клетки впервые были обнаружены в 2009 году как клетки с фенотипом Lin<sup>-</sup>ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>. Постнатальные ILC3 определены как CD45<sup>+</sup>Lin<sup>-</sup>Thy1<sup>+</sup>ROR $\gamma$ t<sup>+</sup>-клетки, которые также частично экспрессируют CCR6 и NKp46. Постнатальные ILC3 являются наиболее гетерогенной популяцией ILC. В зависимости от уровня экспрессированного NK-рецептора, например NKp44, NKp46 или NKp30, ILC3 разделены на NCR-ILC3 и NCR<sup>+</sup>ILC3. В легких человека ILC3 идентифицированы как клетки с фенотипом Lin<sup>-</sup>CD127<sup>+</sup>CRTH2-CD117<sup>+</sup> и являются NCR<sup>-</sup> или NCR<sup>+</sup> [13, 55].

Клетки ILC1 преимущественно продуцируют IFN- $\gamma$ ; ILC2 в ответ на влияние IL-25 и IL-33 высвобождают Th<sub>2</sub>-ассоциированные цитокины (IL-5, IL-9 и IL-13); ILC3 продуцируют IL-17 и IL-22. Считают, что ILC1-клетки в основном определяют развитие IFN- $\gamma$ -опосредованного воспаления респираторного и пищеварительного тракта; ILC2-клетки, продуцируя Th<sub>2</sub>-ассоциированные цитокины, участвуют в патогенезе аллергических заболеваний респираторного тракта; ILC3-клетки, секретируя IL-22, играют ключевую роль в развитии псориаза [5, 49].

Jonathan S. Silver и соавт. [68, 69] показали, что клетки ILC1, продуцирующие большое количество IFN- $\gamma$ , участвуют в защите макроорганизма от внутри- и внеклеточных патогенов, в том числе и от бактерий *Staphylococcus aureus*. Развитие инфекционного процесса сопровождается увеличением представительства T-bet<sup>+</sup>ILC1 в очаге поражения легких и повышением уровня экспрессии ими рецепторов IL-12R и IL-18R (IL-12R $\beta$ 2 и IL-18R $\alpha$ ). В

сочетании с увеличением количества ILC1 происходит быстрое (в течение двух дней после заражения) снижение представительства резидентных ILC2-клеток и уровня экспрессии фактора транскрипции GATA3. У ILC2-клеток наблюдается уменьшение экспрессии ST2, CD25 (IL-2R $\alpha$ ), IL-7R $\alpha$ , индуцибельного костимулятора (ICOS) и рецептора фактора стволовых клеток c-kit (CD117). Представляет интерес тот факт, что снижение экспрессии GATA3 отрицательно коррелирует с повышением уровня IL-18R $\alpha$ . Авторы считают, что при инфицировании легкого ILC2-клетки мигрируют в очаг поражения и под воздействием провоспалительных цитокинов IL-12 и IL-18, продуцируемых DC и макрофагами, преобразуются в ILC1-клетки.

Клетки ILC3 играют важную роль в поддержании барьерной функции слизистой оболочки. Во время бактериальной пневмонии цитокины IL-1 $\beta$  и IL-23, продуцируемые PAMP-индуцированными DC и макрофагами, активируют пульмональные ILC3. Активированные ILC3 высвобождают IL-17, IL-22, IL-8/CXCL8, IL-2, TNF- $\alpha$  и лимфотоксин LT $\alpha_1\beta_2$  (lymphotoxin-alpha 1 beta 2). Цитокины IL-22 и IL-17 активируют эпителиоциты и вызывают у них секрецию антимикробных пептидов [2, 76]. Также IL-17 индуцирует продукцию IL-12 DC, ингибирует IL-10, усиливает цитодифференцировку наивных T-лимфоцитов в Th<sub>17</sub>-клетки. Пульмональные резидентные Th<sub>17</sub>-клетки индуцируют секрецию лигандов хемокинового рецептора CXCR3, рекрутируя Th<sub>1</sub>-клетки во время инфекционно-воспалительного процесса. Цитокин IL-22 участвует в репарации эпителия респираторного тракта [52]. Цитокины IL-2 и IL-8/CXCL8 вербуют нейтрофилы в очаг поражения легкого. Лимфотоксин LT $\alpha_1\beta_2$  стимулирует экспрессию ICAM-1 и VCAM-1 мезенхимальными стволовыми клетками [1, 16].

Возможная роль врожденных лимфоидных клеток в легочной ткани во время стафилококковой инфекции представлена на рис. 2.

## T-лимфоциты

Активация и пролиферация T-клеток считается основным компонентом воспалительного процесса, вызванного энтеротоксинами бактерий *Staphylococcus aureus* [27]. Установлено, что во время острой стафилококковой инфекции после контакта с бактериями происходит активная пролиферация T-клеток, а при хронической инфекции данный ответ полностью отсутствует. Однако во время хронической стафилококковой инфекции значение вклада T-клеток в элиминацию бактерий *Staphylococcus aureus* существенно снижается [84]. Продемонстрировано, что у экспериментальных животных, дефицитных по T-, B- и NK-клеткам, не отмечается критического дефекта элиминации бактерий *Staphylococcus aureus* во время хронического течения заболевания, а T-клетки оказываются необязательным компонентом бактериального клиренса при стафилококковой инфекции [78]. Глубокая супрессия T-клеток при хронической стафилококковой инфекции обусловлена преимущественно влиянием клеток-супрессоров миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells — MDSC) и незначительным действием Treg-клеток [72].

T-лимфоциты характеризуются наличием на поверхности мембраны T-клеточного рецептора (T cell receptors — TCR), который состоит из двух цепей: чаще всего из  $\alpha$ - и  $\beta$ - или из  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей, в связи с чем различают  $\alpha\beta$ T- и  $\gamma\delta$ T-клетки [4]. Среди  $\alpha\beta$ T-клеток выделяют клетки, характеризующиеся экспрессией инвариантной или полуинвариантной  $\alpha$ -цепи TCR: инвариантные ассоциированные T-клетки, связанные со слизистыми оболочками (mucosal-associated invariant T cells — MAIT), инвариантные натуральные киллерные T-клетки (invariant natural killer T cells — iNKT). Инвариантные  $\alpha\beta$ T-клетки и  $\gamma\delta$ T-клетки представляют популяцию врожденных T-лимфоцитов, быстро реагирующих на инфицирование, — активация данных клеток занимает менее двух часов (табл. 3) [37].

**Таблица 2. Краткая характеристика рецепторного фенотипа NK-клеток [67]**

Рецептор	Функция	Лиганд
KLRK1 (killer cell lectin like receptor K1), прежнее название — NKG2D (natural killer group 2D)	Стимуляция	MICA/B и ULBP у человека; RAE-1 и H60 у мышей
KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors)	Изотипзависимое действие: KIR2DS2 стимулируют, KIR2DL1/2/3 ингибируют	Различные молекулы I класса HLA — A/B/C
Гетеродимер CD94/NKG2	Изотипзависимое действие: KLRC2 стимулируют, KLRC1 ингибируют	HLA — E
KLRB1 (killer cell lectin-like receptor B1, синонимы: у людей — CD161, у мышей — NK1.1)	Стимуляция	CLEC2D (C-type lectin domain family 2 member D)
KLRG1 (killer cell lectin-like receptor G1)	Ингибирование	Кадгерин
2B4 (CD244)	Стимуляция или ингибирование	CD48
CD160 (BY55)	Стимуляция или ингибирование	HLA-C

## Т-клетки врожденной иммунной системы

### $\alpha\beta$ Т-клетки

#### МАИТ-клетки

Отличительной чертой МАИТ-клеток человека является их способность экспрессировать полуинвариантный рецептор TCR, который содержит инвариантную  $\alpha$ -цепь TRAV1-2-TRAJ33 ( $V\alpha 7.2$ - $J\alpha 33$ ), преимущественно ассоциированную с  $\beta$ -цепями TRBV20 ( $V\beta 2$ ) или TRBV6 ( $V\beta 13$ ) [35].

Фенотипически МАИТ-клетки характеризуются сигнатурой  $CD3^+V\alpha 7.2^+CD161^{++}$  и либо  $CD8^+$ , либо дважды отрицательным маркером ( $CD4^-CD8^-$ ). Также МАИТ-клетки коэкспрессируют IL-18R и CD26. В периферической крови взрослых МАИТ-клетки приобретают фенотип клеток эффекторной

памяти ( $CD45RO^+CD62L^{lo}CD95^{hi}CD122^{int}CD127^{int}$ ) и экспрессируют хемокиновые рецепторы (CCR5, CCR6, CXCR6 и CCR9). Необходимо отметить, что МАИТ-клетки не экспрессируют CCR7, который является маркером для возвращения клеток в лимфатические узлы [26]. Клетки данной субпопуляции Т-лимфоцитов в основном расположены в слизистых оболочках и периферической крови, могут находиться в тканях легких, кишечника и печени. У людей доля МАИТ-клеток составляет от 1 до 10 % общей популяции  $CD3^+$ Т-клеток, циркулирующих в периферическом русле крови [12, 82]. У пациентов с пневмонией во время фазы разгара значительно уменьшается присутствие МАИТ-клеток в периферическом русле крови [48]. По мнению Anda Meierovics и соавт. [53], причина снижения содер-

Таблица 3. Характеристика основных популяций Т-лимфоцитов человека [37]

Популяции Т-клеток	Репертуар TCR	Рестрикция активности	TCR-лиганды	Маркеры и субпопуляции	Частота встречаемости и локализация	Кинетика ответа
<b><math>\alpha\beta</math>Т-клетки адаптивной иммунной системы</b>						
Конвенциональные Т-клетки	Высокая вариабельность. Разнообразие $\alpha\beta$ TCR	MHC I и II класса. Высокая полиморфность	Процессированные пептиды	$CD4^+$ (MHC II) $CD8^+$ (MHC I) $CD4^-CD8^-$	Кровь, лимфоидная ткань	Поздний ответ (после клональной экспансии). Продукция цитокинов, цитотоксическая активность ( $CD8^+$ )
<b><math>\alpha\beta</math>Т-клетки врожденной иммунной системы</b>						
МАИТ-клетки	Полуинвариантная цепь, инвариантная $\alpha$ -цепь $V\alpha 7.2$ - $J\alpha 33$ . Ограниченное число $\beta$ -цепей	MR1	Не переработанные метаболиты витамина B <sub>2</sub> (аналоги птерина)	Патогенраспознающая и иммуномодулирующая субпопуляции	Слизистые оболочки легких, желудка, печень (1–10% мононуклеарные клетки периферической крови)	Промежуточный ответ. Продукция цитокинов, цитотоксическая активность
iNKT-клетки	Полуинвариантная цепь, инвариантная $\alpha$ -цепь $V\alpha 24$ - $J\alpha 18$ (у человека). Ограниченное число $\beta$ -цепей	CD1d	Глико- и фосфолипиды	NKR $CD4^+$ / $CD8$ несколько субпопуляций на основе CD4, CD8, KLRB1 и IL-25R	Слизистые оболочки, печень, кровь (0,1–0,01% мононуклеарные клетки периферической крови)	Ранняя цитокиновая продукция, цитотоксическая активность
<b><math>\gamma\delta</math>Т-клетки (врожденной иммунной системы)</b>						
$\gamma\delta$ Т-клетки	Полуинвариантная или вариантная. Ограниченное количество $\gamma$ - и $\delta$ -цепей	MHC-связанный (CD1d, CD1c и MICA/B), MHC-несвязанный (включая вирусные гликопротеины, комплекс F1-АТФазы) ответ	Фикоэритрин, гликолипиды (сульфатиды и $\alpha$ -GalCer ( $V\delta 1+$ клетки), рецептор эндотелиального протеина С и другие	NKR $CD4^+ CD8^+$ (70% $CD4^-CD8^-$ , 30% $CD8^+\alpha\alpha$ )	Слизистые оболочки, кровь (2–10% Т-клетки, в основном $V\gamma 9V\delta 2$ )	Ранняя цитокиновая продукция, высокая цитотоксическая активность

жания MAIT-клеток в периферическом русле крови связана с миграцией данных клеток в инфицированный очаг легкого.

Все человеческие MAIT-клетки экспрессируют фактор транскрипции — протеин цинкового пальца промиелоцитарного лейкоза PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger) [61].

Активация клеток MAIT может быть результатом либо TCR-зависимого возбуждения (инициируемого лигандом, который представлен MR1-антиген-презентирующей клеткой), либо TCR-независимого возбуждения [82].

Рецептор TCR MAIT-клеток распознает антигены, которые презентуются высококонсервативной мономерной молекулой MR1 (MHC class I-related protein) главного комплекса гистосовместимости (MHC). В настоящее время установлено, что метаболиты незаменимого витамина B<sub>2</sub> (рибофлавина) являются MR1-зависимыми лигандами для TCR MAIT-клеток. Рибофлавиновые антигены, активирующие MAIT-клетки, генерируются патогенными и комменсальными бактериями [24], TCR-независимым способом MAIT-клетки активируются при помощи цитокинов IL-1β, IL-12, IL-18, IL-23 [26].

Активированные MAIT-клетки участвуют в инфекционном процессе, продуцируя провоспалительные цитокины, активируя иммунциты и лизируя зараженные клетки.

В основном MAIT-клетки продуцируют такие цитокины, как IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-17A, но не секретируют IL-10 [18].

Продемонстрировано, что MAIT-клетки способствуют ранней продукции GM-CSF, который индуцирует дифференцировку CCR2-зависимых моноцитов в moDC в легких во время пневмонии, вызванной *Francisella tularensis* LVS [54].

Киллинг инфицированных клеток MAIT-клетки осуществляют посредством гранзим-перфоринового механизма. Необходимо подчеркнуть, что человеческие MAIT-клетки отличаются уникальным цитотоксическим профилем, который характеризуется низким уровнем экспрессии перфорина в сочетании с высоким уровнем экспрессии гранзимов A и K [45]. Установлено, что MAIT-клетки способны лизировать эпителиальные клетки, инфицированные бактериями [47].

Установлено, что MAIT-клетки принимают активное участие в патогенезе острых инфекций респираторного тракта. Так, показана инфильтра-

**Таблица 4. Характеристика iNKT-клеток I и II типа [12, 21]**

Признак	iNKT-клетки I типа			iNKT-клетки II типа
Рестрикционный элемент	CD1d			CD1d
TCR	Vα24-Jα18 с Vb11 (человеческий). Vα14-Jα18 с Vb8,7 или 2 (мышиний)			Разнообразные, но олигоклональные
Фактор транскрипции	PLZF (↑↑↑)			PLZF (↑)
Распознавание α-GalCer	+			-
Лиганды	α-GalCer			Сульфатиды, лизолецитин сульфатид, Lyso-PC, Lyso-GL1
Представительность	Субпопуляция более представительна, чем iNKT-клетки II типа у мышей			Субпопуляция более представительна, чем iNKT-клетки I типа у человека
Субпопуляции	NKT <sub>1</sub>	NKT <sub>2</sub>	NKT <sub>17</sub>	?

**Таблица 5. Наиболее распространенные липиды макроорганизма, распознаваемые субтипами iNKT [44]**

Липид организма	iNKT-клетки I типа		iNKT-клетки II типа	
	Мышиные	Человеческие	Мышиные	Человеческие
Сульфатиды	-	-	+	+
iGB3	+	-	-	-
GD3	+	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
βGlcCer	+	+	+	Неизвестно
βGalCer	-	-	+	Неизвестно
Лизофосфатидилэтаноламин	-	Неизвестно	+	Неизвестно
Лизофосфатидилхолин	-	±	+	+
Лизосфингомиелин	-	+	-	-
Плазмалоген, лизофосфатидилэтаноламин и лизофосфатидная кислота	+	+	Неизвестно	Неизвестно

ция легочной ткани МАИТ-клетками в острый период и период разгара при пневмонии, вызванной *Francisella tularensis* [54]. У мышей с нокаутным геном *Mr1* наблюдается снижение бактериального клиренса ткани легких при бактериальных пневмониях, в частности вызванных *Francisella tularensis* и *Klebsiella pneumoniae* [29, 53]. Согласно мнению Timothy S.C. Hinks [35], на ранних стадиях ответа иммунной системы во время инфекционного процесса эффекты, ассоциированные с функционированием МАИТ-клеток, могут заметно превалировать над проявлениями реакций конвенциональных пептид-специфичных  $\alpha\beta$ T-клеток.

María A. Johansson и соавт. [39] установили, что компоненты клеточной стенки бактерий *Staphylococcus aureus* активируют МАИТ-клетки в дополнение к  $CD4^+$  и  $CD8^+$ T-клеткам. Энтеротоксины, продуцируемые бактериями *Staphylococcus aureus*, классически считаются индукторами поликлональной активации адаптивных T-клеток. Однако показано, что стафилококковый энтеротоксин SEA индуцирует экспрессию  $IFN-\gamma$  и в МАИТ-клетках. Вероятная роль МАИТ-клеток при развитии стафилококковой пневмонии представлена на рис. 3.

### iNKT-клетки

Клетки iNKT представляют собой клетки памяти, несущие одновременно рецепторы как TCR, так и KLRB1 (killer cell lectin like receptor B1/CD161), характерные для T-лимфоцитов и NK-клеток соответственно. Клетки iNKT несут полуинвариантный TCR, используя который они распознают липидные антигены — как собственные, так и бактериальные. Функционально инвариантные натуральные киллерные T-клетки связывают врожденные и адаптивные реакции иммунной системы. Во время инфекционного процесса iNKT-клетки индуцируют матурацию DC [19, 65].

Среди  $CD1d$ -рестриктированных iNKT-клеток в зависимости от репертуара TCR и антигенного профиля различают два типа лимфоцитов (табл. 4) [9].

Также идентифицированы  $NKT_{FH}$  (фолликулярные хелперные клетки),  $NKT10$  и  $Foxp3^+$  iNKT-клетки. Фолликулярные хелперные клетки  $NKT_{FH}$  дифференцируются после взаимодействия  $NKT_{FH}$ -клеток с B-клетками при инфекционном процессе и индуцируют устойчивый гуморальный ответ [62]. Клетки  $NKT10$  конститутивно продуцируют  $IL-10$ , экспрессию которого регулирует E-протеин E2A, возможно, совместно с  $IRF4$  [81]. В условиях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита стимуляция  $\alpha$ -GalCer приводит к формированию в дренирующих ЦНС лимфатических узлах iNKT клеток, экспрессирующих фактор транскрипции  $Foxp3$ . Более того, как человеческие, так и мышьиные iNKT-клетки, *in vitro* стимулированные  $TGF-\beta$ , могут экспрессировать  $Foxp3$  [11].

Клетки iNKT I типа человека экспрессируют TCR, в котором инвариантная  $\alpha$ -цепь ( $V\alpha 24-J\alpha 18$ ) сочетается с ограниченным репертуаром  $V\beta$ -цепи

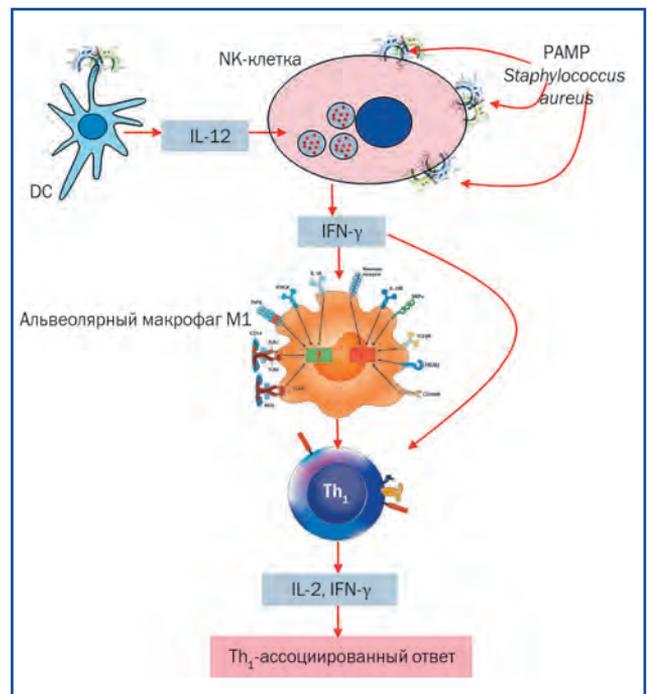
( $V\beta 8.2, V\beta 7$ ). Ключевым отличием iNKT I типа является раннее и быстрое высвобождение цитокинов и хемокинов. Клетки iNKT II типа экспрессируют более разнообразный репертуар TCR и распознают различные липиды, ассоциированные с  $CD1d$  (табл. 5) [44, 64].

Клетки iNKT у человека представляют собой небольшую T-клеточную субпопуляцию, которая составляет примерно 0,01–0,1 % периферических T-клеток [6]. В ткани легких неактивные iNKT-клетки располагаются в крови микроциркуляторного русла, а после активации перемещаются в паренхиму легких [66].

iNKT-клетки могут быть активированы TCR-зависимым и TCR-независимым способом.

Клетки iNKT распознают липидные антигены, в большинстве случаев гликолипиды, которые презентированы молекулой  $CD1d$ . Первым клеточным антигеном, распознаваемым iNKT-клетками, был идентифицирован агеласфин (agelasphin) 9b, выделенный из морской губки *Agelas mauritanicus*. Наиболее известным лигандом TCR iNKT-клеток является  $\alpha$ -галактозилцерамид ( $\alpha$ -galactosylceramide —  $\alpha$ GalCer), чувствительность к которому отличает iNKT-клетки I и II типов [7, 12].

Цитокины врожденных иммунных клеток вместе с сигналами TCR содействуют индукции секреции цитокинов из iNKT-клеток. Учитывая, что клетки iNKT экспрессируют рецепторы для различных цитокинов, включая  $IL-1\beta$ ,  $IL-12$ ,  $IL-18$ ,  $IL-23$ ,  $IL-25$  и  $IL-33$ , они могут быть ими активированы. Различные субпопуляции iNKT-клеток отличаются по уровню представления цитокиновых рецепторов на поверхности

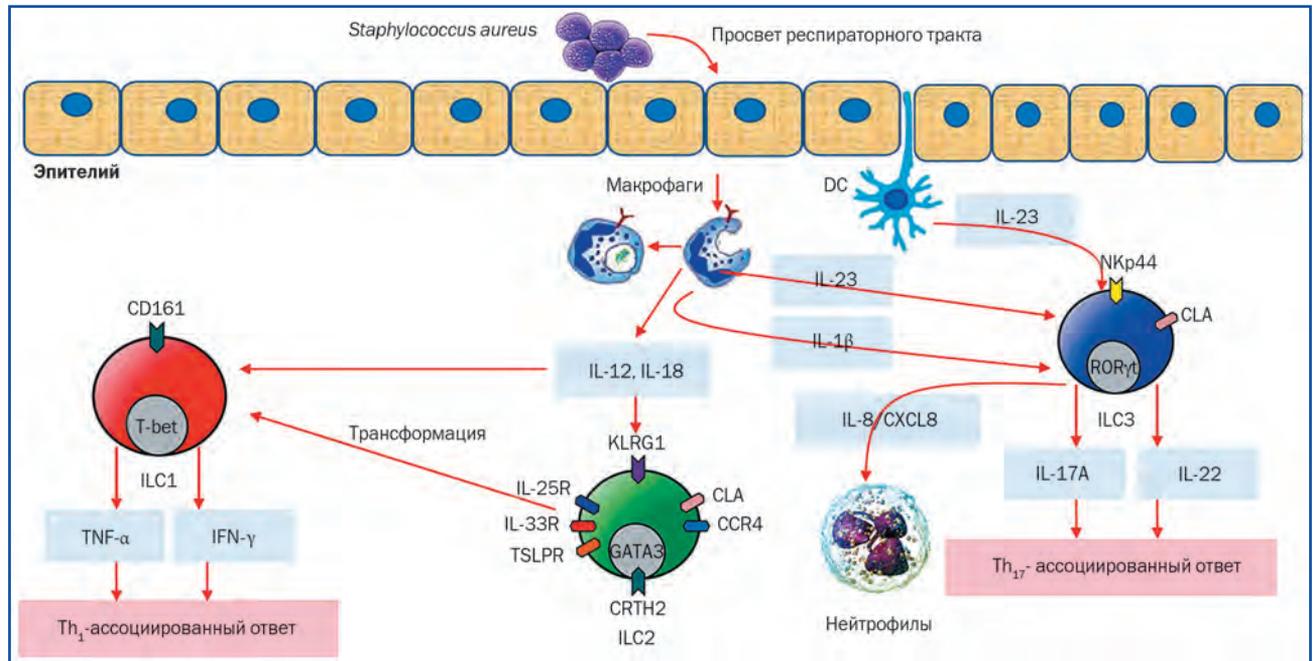


**Рисунок 1. Роль NK-клеток в патогенезе пневмонии, вызванной бактериями *Staphylococcus aureus***

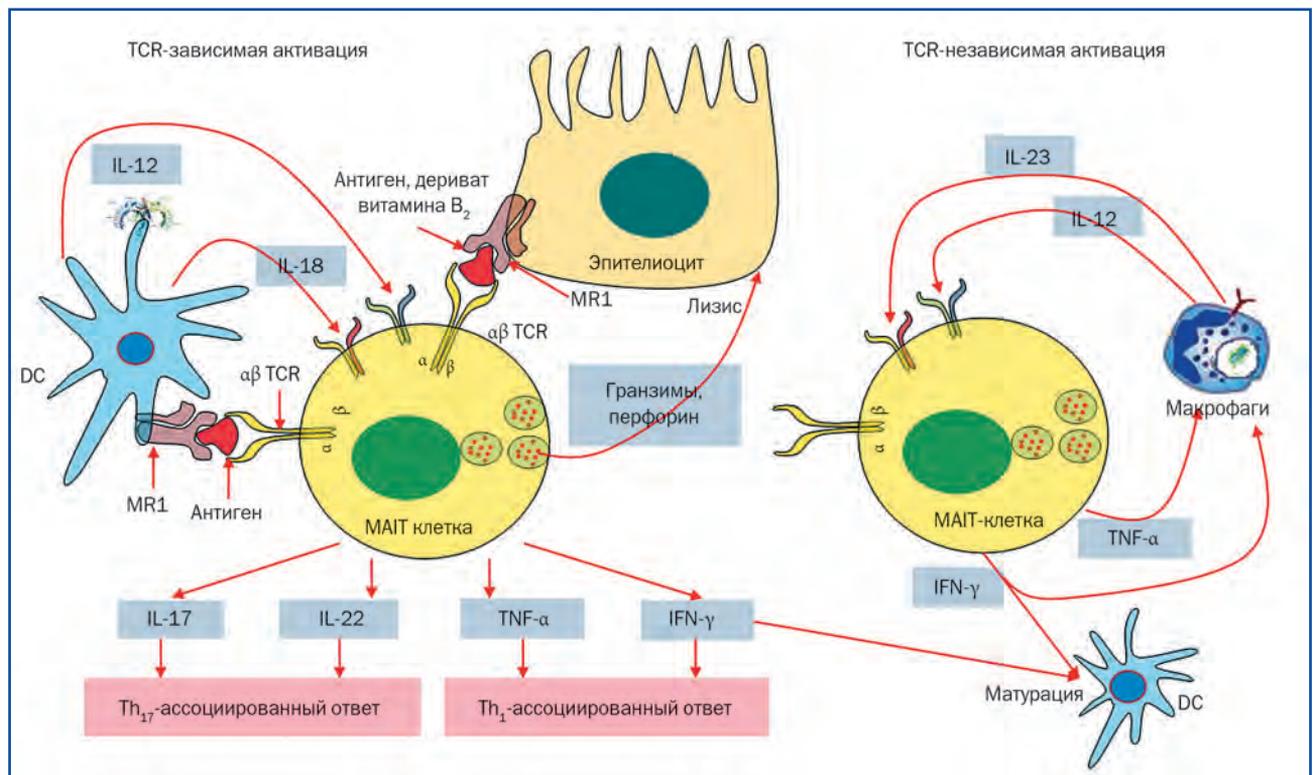
своей мембраны. Так,  $NKT_1$ -клетки преимущественно экспрессируют IL-12R;  $NKT_2$ -клетки — IL-25R, IL-17RB;  $NKT_{17}$ -клетки — IL-1R и IL-23R. Таким образом, iNKT-клетки могут быть активированы TLR-индуцированными цитокинами, продуцируемыми различными иммунными клетками [11, 43].

После активации рецептора TCR клетки iNKT начинают продуцировать провоспалительные ци-

токины и могут проявлять цитотоксическую активность. Так, iNKT-клетки I типа продуцируют  $Th_1$ - и  $Th_2$ -ассоциированные цитокины:  $NKT_1$  высоко экспрессируют фактор транскрипции T-bet и продуцируют  $IFN\gamma$ , IL-13, IL-4;  $NKT_2$ -клетки продуцируют IL-4 и IL-13; а  $NKT_{17}$ -клетки — IL-17A [12]. Клетки  $NKT$  I и II типа активируют антигенпрезентирующие клетки, в том числе DC и В-лимфоциты. Одна-



**Рисунок 2. Роль врожденных лимфоидных клеток в патогенезе пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus***



**Рисунок 3. Роль MAIT-клеток в развитии пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus***

ко клетки NKT II типа возбуждают pDC и оказывают толерогенный эффект на cDC [21].

Согласно результатам экспериментальных исследований, инфекционный процесс, вызванный бактериями *Staphylococcus aureus*, сопровождается активацией iNKT-клеток [10]. Установлено, что iNKT-клетки могут быть активированы негликофинголипидными эндогенными антигенами. Jacqueline L. Nayworth и соавт. [33] продемонстрировали, что активация iNKT-клеток энтеротоксином SEB бактерий *Staphylococcus aureus* в отличие от стимуляции iNKT-клеток  $\alpha$ -галактозилцерамидом не сопровождается возбуждением TCR-ассоциированных сигнальных путей. Авторы считают, что бактериальный энтеротоксин SEB, нацеливающийся на V $\beta$  цепь, возбуждает iNKT-клетки, используя новый путь, который требует взаимодействия с молекулами MHC II класса, но не с молекулой CD1d.

Продемонстрировано, что мыши, лишённые iNKT-клеток I типа, отличаются более низкими уровнями циркулирующих в периферическом русле крови IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  и более высокой степенью выживаемости при индукции системной реакции Шварцмана — Санарелли [22]. Также установлено, что у мышей C57BL/6J с дефицитом J $\alpha$ 18, не имеющих iNKT-клеток I типа, наблюдается более низкий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и более высокая степень выживаемости при экспериментальном полимикробном септическом шоке, чем у мышей дикого типа [36]. Установлено, что iNKT-клетки принимают непосредственное

участие в патогенезе пневмоний, вызванных как грамположительными, так и граммотрицательными бактериями [28].

Возможная роль iNKT-клеток в патогенезе стафилококковой пневмонии представлена на рис. 4.

Jakub Kwiecinski и соавт. [46] показали, что, несмотря на активацию iNKT-клеток I типа бактериями *Staphylococcus aureus*, не существует достоверной разницы в уровне смертности у мышей,

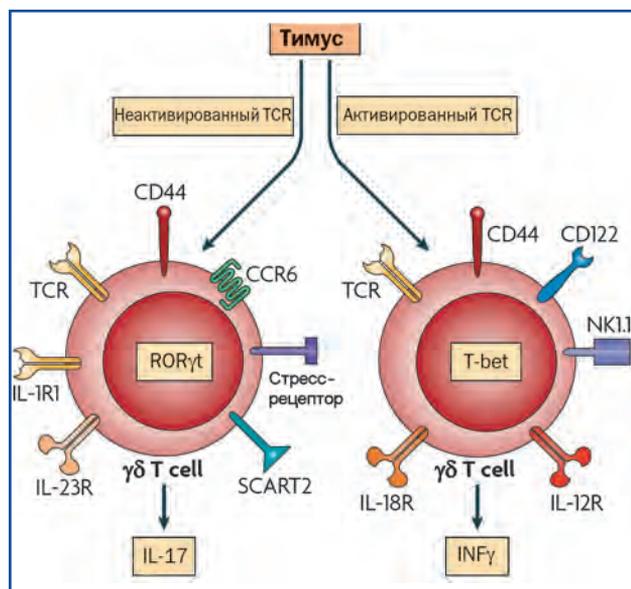


Рисунок 5. Особенности цитокиновой продукции  $\gamma\delta$ -клетками в зависимости от состояния активности TCR [20]

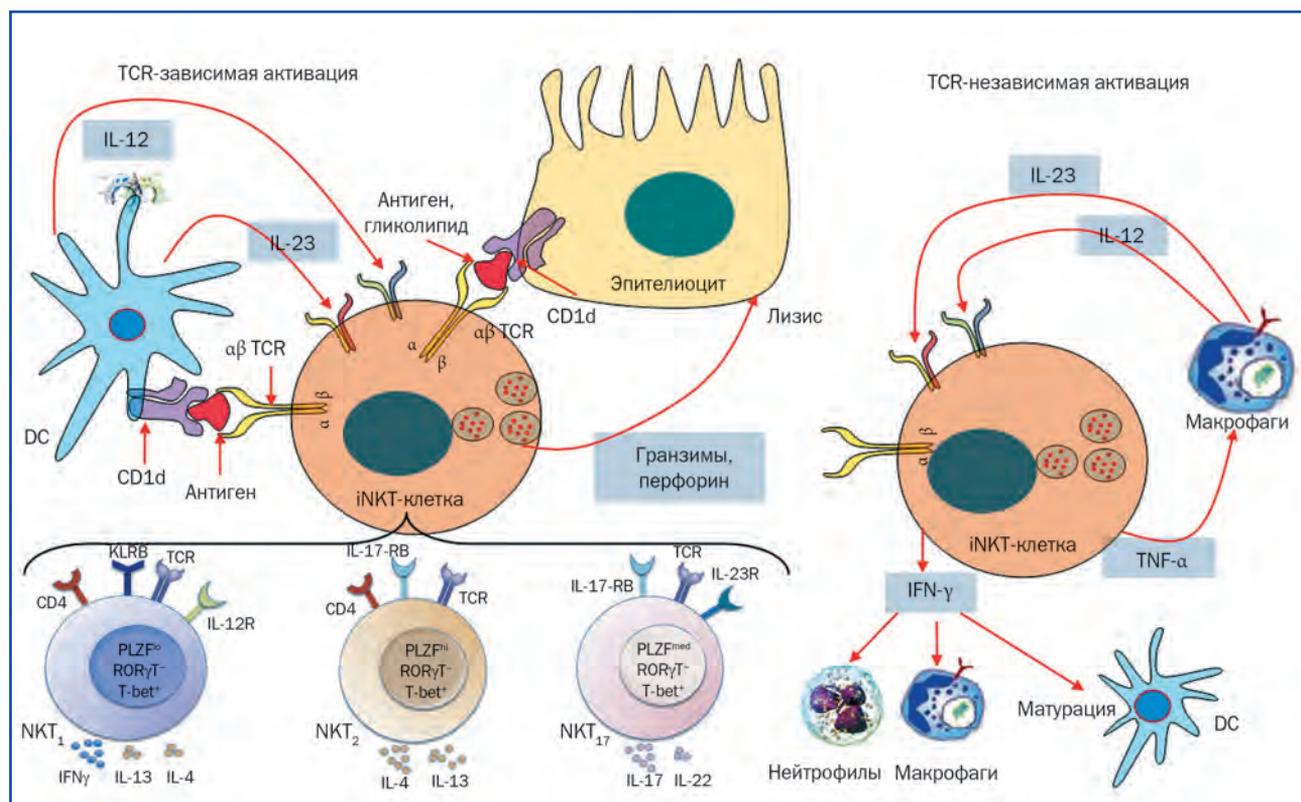


Рисунок 4. Вероятностная роль iNKT-клеток в развитии пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*

лишенных NKT-клеток I типа (*Jα18<sup>-/-</sup>*), или у CD1d-дефицитных мышей по сравнению с мышами дикого типа. Согласно мнению авторов, основанному на результатах данного исследования модели стафилококкового сепсиса, клетки I типа iNKT могут стимулировать развитие эндотоксического шока и полимикробного сепсиса, но iNKT-клетки ни I, ни II типа не играют существенной роли в танатогенезе при стафилококковой инвазивной инфекции.

**γδT-клетки**

Существующие только у приматов γδT-клетки в отличие от αβT-клеток не экспрессируют маркеры CD4 или CD8 и не требуют презентации антигена молекулами MHC [40, 61].

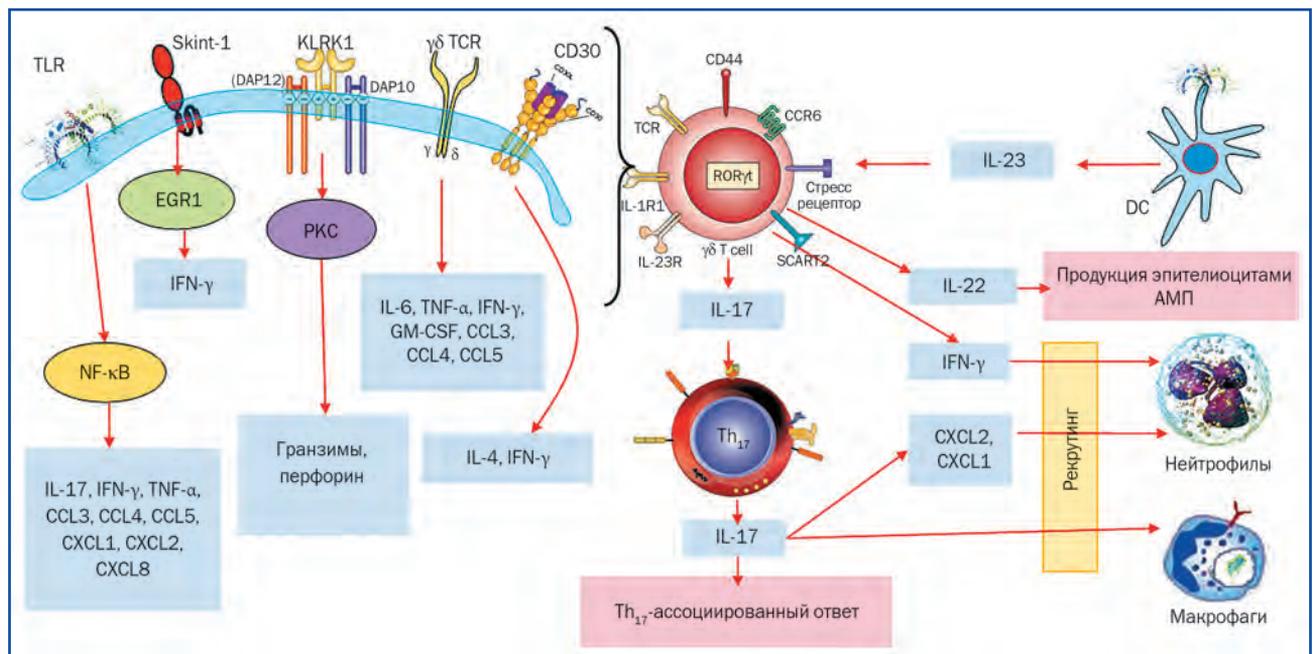
В зависимости от строения TCR γδT-клетки образуют несколько субпопуляций, для которых характерна конкретная локализация пребывания. Так, большинство человеческих γδT-клеток в крови (2–10 % периферических T-клеток) несут на мембране Vγ9Vδ2TCR, а γδT-клетки эпителия и слизистых оболочек — Vδ1Vδ3TCR. В респираторном тракте γδT-клетки представляют малочисленную субпопуляцию, которая равномерно распределена в паренхиматозных и непаренхиматозных регионах легкого [79].

Активация γδT-клеток может осуществляться как зависимым, так и не зависимым от TCR способом, который ассоциирован с возбуждением TLR, KLRK1, лектиновых, интерлейкиновых и других рецепторов [8]. Спектр антигенов, распознаваемых γδTCR, достаточно широк: человеческие Vγ9Vδ2T-клетки реагируют с разнообразными продуктами мевалонатного пути [30]. Vγ9Vδ2T-лимфоциты являются основной субпопуляцией γδT-клеток, которая определяет уровень антибактериальной

защиты. Данные лимфоциты в присутствии антигенпрезентирующих клеток независимо от MHC участвуют в рекогниции фосфорилированных метаболитов пренила, например (E)-4-гидрокси-3-метилбут-2-енил пироглутата ((E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate — HMBPP). Уровень концентрации пренила высоко коррелирует со степенью активации и пролиферации Vγ9Vδ2T-клеток [62]. Решающую роль в активации Vγ9Vδ2T-клеток играет бутирофин-3 BTN3A1 (CD277), который связывается с бактериальными фосфорилированными антигенами, в частности с HMBPP, а рецептор Vγ9Vδ2TCR взаимодействует с комплексом BTN3A1-антиген [32, 77, 80]. Vδ1<sup>+</sup>T-клетки распознают липиды, представленные молекулами CD1 [75], не процессированные протеины, в том числе вирусные белки, фикоэритрин, инсулиновый пептид и индуцированные стрессом молекулы [37].

γδT-клетки способны продуцировать бактериальному клиренсу, непосредственно продуцируя антимикробные пептиды LL-37, элафин, дефензины [23, 50]. γδT-клетки продуцируют широкий спектр цитокинов, в том числе IL-17 или IFN-γ, TNF-α, и проявляют сильную цитотоксическую активность против инфицированных или трансформированных клеток, используя цитолитические протеины (перфорин и гранзим) [20, 31, 57].

Возбуждение γδT-клеток характеризуется дифференцированным ответом в зависимости от активированного рецептора. Так, активация рецептора γδTCR сопровождается продукцией IFN-γ, TNF-α, CCL3, CCL4, CCL5; активация костимуляторных молекул CD27 и CD30 индуцирует увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, что приводит к секреции IL-4 и IFN-γ; возбуждение Notch вызывает продукцию IL-17, а Skint-1 (selection and upkeep of intraepithelial T cells 1) —



**Рисунок 6. Роль γδT-клеток в развитии пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus***

IFN- $\gamma$ ; активация рецептора KLRK1 индуцирует секрецию гранзимов и перфорина; а TLR — провоспалительных цитокинов и хемокинов [60].

Считают, что  $\delta$ T-клетки являются основными продуцентами провоспалительных цитокинов: IFN- $\gamma$  и IL-17. Продукция данных цитокинов зависит от активации рецептора  $\gamma\delta$ TCR:  $\gamma\delta$ T-клетки с активированным TCR преимущественно секретируют IFN- $\gamma$ , а  $\gamma\delta$ T-клетки с неактивированным или слабо активированным TCR продуцируют IL-17. Таким образом, наивные  $\gamma\delta$ T-клетки продуцируют IL-17, а антигениндуцированные  $\gamma\delta$ T-клетки — IFN- $\gamma$  (рис. 5) [20].

Показано, что активация TCR возбуждает фактор раннего ответа 3 (early growth response 3 — EGR3), что, в свою очередь, подавляет экспрессию фактора транскрипции ROR $\gamma$ t и, как следствие, продукцию IL-17  $\gamma\delta$ T-клетками [73]. В то же время фактор Egr3 способствует пролиферации  $\gamma\delta$ T-клеток и продукции IL-17 [59]. Rose M. Parkinson и соавт. [59] продемонстрировали, что у мышей с избыточной экспрессией Egr3 наблюдается пятикратное увеличение количества  $\gamma\delta$ T-клеток в ткани легких и селезенки по сравнению с мышами дикого типа, что подчеркивает значение фактора транскрипции Egr3 в поддержании популяции  $\gamma\delta$ T-клеток. У мышей с избыточной экспрессией Egr3 отмечается высокий уровень активности воспаления и степени фиброза легких. Трансгенные мыши отличаются более низкой выживаемостью от мышей дикого типа, экспрессирующих нормальные уровни Egr3. Авторы считают, что IL-17-продуцирующие  $\gamma\delta$ T-клетки в легких выполняют ключевую провоспалительную роль, однако чрезмерная активация данных клеток может привести к неблагоприятному течению воспаления.

Известно, что  $\gamma\delta$ T-клетки играют существенную роль в раннем периоде иммунного ответа на патогенные микроорганизмы, так как  $\gamma\delta$ T-клетки рекрутируют нейтрофилы, DC и макрофаги [42, 51, 58].

Через 6 часов после инфицирования респираторного тракта бактериями *Staphylococcus aureus* в ткани легкого абсолютное количество  $\gamma\delta$ T-клеток увеличивается в 6 раз. Увеличение представительства  $\gamma\delta$ T-клеток в пневмоническом очаге обусловлено пролиферацией резидентных пульмональных  $\gamma\delta$ T-клеток и рекрутированием из периферической крови циркулирующих  $\gamma\delta$ T-клеток в ткань легкого [15].

Истощение  $\gamma\delta$ T-клеток приводит к нарушению защиты макроорганизма от бактерий *Streptococcus pneumoniae* [41] и *Klebsiella pneumoniae* [74].

Установлено, что интраназальная инстилляционная сублетальной дозы ( $5 \times 10^8$  КОЕ) бактерий *Staphylococcus aureus* сопровождается у мутантных гомозиготных мышей с делецией гена *Tcr* (*Tcr $\delta^{-/-}$* ) более высокой бактериальной нагрузкой в ткани легких и селезенки через 24 и 48 часов после инфицирования, чем у мышей дикого типа. Вероятно, нарушение бактериального клиренса обусловлено тем, что отсутствие  $\gamma\delta$ T-клеток нарушает рекрутирование CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>high</sup>-нейтрофилов в легкие после заражения *Staphylococcus aureus* [15].

Ping Cheng и соавт. [15] считают, что в ткани легкого  $\gamma\delta$ T-клетки обеспечивают раннюю продукцию IL-17, который индуцирует экспрессию таких нейтрофилрекрутирующих хемокинов, как CXCL2, CXCL1, во время развития стафилококковой пневмонии. У мышей *Tcr $\delta^{-/-}$*  через 6 ч после инфицирования *Staphylococcus aureus* наблюдается низкая экспрессия данных хемокинов, а также цитокинов GM-CSF, IL-6 и TNF- $\alpha$  в отличие от мышей дикого типа. Представляет интерес то, что инфицирование мутантных мышей *Tcr $\delta^{-/-}$*  летальной дозой ( $5 \times 10^9$  КОЕ) бактерий *Streptococcus pneumoniae* сопровождается развитием более легкого течения пневмонии, чем у мышей дикого типа. В то же время необходимо отметить, что уровень летальности не зависит от активности  $\gamma\delta$ T-клеток. Таким образом, отсутствие  $\gamma\delta$ T-клеток приводит к снижению

**Таблица 6. IL-17-продуцирующие клетки врожденной иммунной системы [20]**

Тип клеток	Индукующий лиганд и его рецептор	Эффекторный цитокин	Локализация клеток	Факторы транскрипции
CD3 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup> $\gamma\delta$ T-клетки	IL-23–IL-23R; IL-1–IL-1R; RAE1 или MICA–KLRK1; $\beta$ -глюкан-деклин 1; PAMP–TLR	IL-17	Слизистые, кожа	ROR $\gamma$ t, RUNX1, AHR и IRF4?
CD1d <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> KLRB1 <sup>-</sup> iNKT-клетки	IL-23–IL-23R; Гликолипид-CD1d	IL-17	Печень, легкие и кожа	ROR $\gamma$ t
CD3 <sup>-</sup> NKp46 <sup>+</sup> -клетки	IL-23–IL-23R; RAE1 или MICA–KLRK1; IL-15–IL-15R	IL-17	Слизистые, кожа	ROR $\gamma$ t, AHR, IRF4 и ID2
CD3 <sup>-</sup> CD4 <sup>+</sup> KIT <sup>+</sup> THY1 <sup>+</sup> LTI-подобные клетки	IL-23–IL-23R; IL-7–IL-7R; PAMP–TLR	IL-17 и IL-23	Собственная пластинка слизистых оболочек, селезенка	ROR $\gamma$ t, ID2, AHR и STAT3
THY1 <sup>+</sup> SCA1 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> CD4 <sup>-</sup> KIT <sup>-</sup> -клетки	IL-23–IL-23R; IL-7–IL-7R	IL-17, IL-23, IFN- $\gamma$	Собственная пластинка слизистых оболочек	ROR $\gamma$ t и T-bet (AHR <sup>-</sup> )
GR1 <sup>+</sup> CD11b <sup>+</sup> -клетки	PAMP–TLR	IL-17	Легкие и почки	?

ефективності бактеріального кліренса, но прештвует тжести поражения легких во время стафилококковой инфекции [15].

Участие  $\gamma\delta$ T-клеток в патогенезе стафилококковой пневмонии схематически представлено на рис. 6.

Представляет интерес тот факт, что на фоне применения антибиотиков наблюдается сопряженное сокращение не только количества резидентных бактерий, но и представительства  $\gamma\delta$ T-клеток, продуцирующих IL-17, в ткани легких экспериментальных мышей [14]. Уменьшение представительства  $\gamma\delta$ T-клеток не зависит от видовой принадлежности подавляемой резидентной флоры. Отсутствие или снижение численности комменсальных бактерий способствует снижению представительства IL-17-продуцирующих  $\gamma\delta$ T-клеток. В результате антибиотикосенсибирированного подавления активности IL-17-продуцирующих  $\gamma\delta$ T-клеток у мышей увеличивается вероятность развития опухолей легких.

Таким образом,  $\gamma\delta$ T-клетки в легких, по видимому, являются активными представителями первой линии неспецифической защиты от инвазивных бактериальных патогенов, в том числе и от бактерий *Staphylococcus aureus*.

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

## References

- Ahn YO, Weeres MA, Neulen ML, et al. Human group3 innate lymphoid cells express DR3 and respond to TL1A with enhanced IL-22 production and IL-2-dependent proliferation. *Eur J Immunol*. 2015 Aug;45(8):2335-42. doi: 10.1002/eji.201445213.
- Archer NK, Adappa ND, Palmer JN, et al. Interleukin-17A (IL-17A) and IL-17F Are Critical for Antimicrobial Peptide Production and Clearance of *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization. *Infect Immun*. 2016 Nov 18;84(12):3575-3583. doi: 10.1128/IAI.00596-16.
- Aron JL, Akbari O. Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma. *Allergy*. 2017 Feb 4. doi: 10.1111/all.13139.
- Attaf M, Legut M, Cole DK, Sewell AK. The T cell antigen receptor: the Swiss army knife of the immune system. *Clin Exp Immunol*. 2015 Jul;181(1):1-18. doi: 10.1111/cei.12622.
- Bekeredjian-Ding I, Stein C, Uebele J. The Innate Immune Response Against *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015 Dec 15. doi: 10.1007/82\_2015\_5004.
- Berzins SP, Smyth MJ, Baxter AG. Presumed guilty: natural killer T cell defects and human disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):131-42. doi: 10.1038/nri2904.
- Birkholz AM, Kronenberg M. Antigen specificity of invariant natural killer T-cells. *Biomed J*. 2015 Dec;38(6):470-83. doi: 10.1016/j.bj.2016.01.003.
- Born WK, Kemal Aydintug M, O'Brien RL. Diversity of  $\gamma\delta$  T-cell antigens. *Cell Mol Immunol*. 2013 Jan;10(1):13-20. doi: 10.1038/cmi.2012.45.
- Brennan PJ, Brigl M, Brenner MB. Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions. *Nat Rev Immunol*. 2013 Feb;13(2):101-17. doi: 10.1038/nri3369.
- Brigl M, Brenner MB. How invariant natural killer T cells respond to infection by recognizing microbial or endogenous lipid antigens. *Semin Immunol*. 2010 Apr;22(2):79-86. doi: 10.1016/j.smim.2009.10.006.
- Buechel HM, Stradner MH, D'Cruz LM. Stages versus subsets: Invariant Natural Killer T cell lineage differentiation. *Cytokine*. 2015 Apr;72(2):204-9. doi: 10.1016/j.cyt.2014.12.005.
- Chandra S, Kronenberg M. Activation and Function of iNKT and MAIT Cells. *Adv Immunol*. 2015;127:145-201. doi: 10.1016/bs.ai.2015.03.003.
- Cheng H, Jin C, Wu J, Zhu S, Liu YJ, Chen J. Guards at the gate: physiological and pathological roles of tissue-resident innate lymphoid cells in the lung. *Protein Cell*. 2017 Dec;8(12):878-895. doi: 10.1007/s13238-017-0379-5.
- Cheng M, Qian L, Shen G, et al. Microbiota modulate tumoral immune surveillance in lung through a  $\gamma\delta$ T17 immune cell-dependent mechanism. *Cancer Res*. 2014 Aug 1;74(15):4030-41. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2462.
- Cheng P, Liu T, Zhou WY, et al. Role of gamma-delta T cells in host response against *Staphylococcus aureus*-induced pneumonia. *BMC Immunol*. 2012 Jul 9;13:38. doi: 10.1186/1471-2172-13-38.
- Cording S, Medvedovic J, Cherrier M, Eberl G. Development and regulation of ROR $\gamma$ t(+) innate lymphoid cells. *FEBS Lett*. 2014 Nov 17;588(22):4176-81. doi: 10.1016/j.febslet.2014.03.034.
- Cortez VS, Colonna M. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. *Immunol Lett*. 2016 Nov;179:19-24. doi: 10.1016/j.imlet.2016.07.005.
- Cowley SC. MAIT cells and pathogen defense. *Cell Mol Life Sci*. 2014 Dec;71(24):4831-40. doi: 10.1007/s00018-014-1708-y.
- Crosby CM, Kronenberg M. Invariant natural killer T cells: front line fighters in the war against pathogenic microbes. *Immunogenetics*. 2016 Aug;68(8):639-48. doi: 10.1007/s00251-016-0933-y.
- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010 Jul;10(7):479-89. doi: 10.1038/nri2800.
- Dhodapkar MV, Kumar V. Type II NKT Cells and Their Emerging Role in Health and Disease. *J Immunol*. 2017 Feb 1;198(3):1015-1021. doi: 10.4049/jimmunol.1601399.
- Dieli F, Sireci G, Russo D, et al. Resistance of natural killer T cell-deficient mice to systemic Shwartzman reaction. *J Exp Med*. 2000 Dec 4;192(11):1645-52. PMID: 11104806.
- Dudal S, Turriere C, Bessoles S, et al. Release of LL-37 by activated human V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cells: a microbicidal weapon against *Bruceella suis*. *J Immunol*. 2006 Oct 15;177(8):5533-9. doi: 10.4049/jimmunol.177.8.5533.
- Eckle SB, Corbett AJ, Keller AN, et al. Recognition of Vitamin B Precursors and Byproducts by Mucosal Associated Invariant T Cells. *J Biol Chem*. 2015 Dec 18;290(51):30204-11. doi: 10.1074/jbc.R115.685990.
- Espinosa E, Belmont C, Pont F, et al. Chemical synthesis and biological activity of bromohydrin pyrophosphate, a potent stimulator of human gamma delta T cells. *J Biol Chem*. 2001 May 25;276(21):18337-44. doi: 10.1074/jbc.M100495200.
- Franciszkiwicz K, Salou M, Legoux F, et al. MHC class I-related molecule, MRI, and mucosal-associated invariant T cells. *Immunol Rev*. 2016 Jul;272(1):120-38. doi: 10.1111/imr.12423.
- Fraser JD, Proft T. The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev*. 2008 Oct;225:226-43. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00681.x.
- Gao Y, William AP. Role of Innate T Cells in Anti-Bacterial Immunity. *Front Immunol*. 2015 Jun 11;6:302. doi: 10.3389/fimmu.2015.00302.
- Georgel P, Radosavljevic M, Macquin C, Bahram S. The non-conventional MHC class I MR1 molecule controls infection by *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Mol Immunol*. 2011 Feb;48(5):769-75. doi: 10.1016/j.molimm.2010.12.002.
- Gober HJ, Kistowska M, Angman L, Jenö P, Mori L, De Libero G. Human T cell receptor gammadelta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J Exp Med*. 2003 Jan 20;197(2):163-8. doi: 10.1084/jem.20021500.
- Hao J, Wu X, Xia S, et al. Current progress in  $\gamma\delta$  T-cell biology. *Cell Mol Immunol*. 2010 Nov;7(6):409-13. doi: 10.1038/cmi.2010.50.
- Harly C, Guillaume Y, Nedellec S, et al. Key implication of CD277/butyrophilin-3 (BTN3A) in cellular stress sensing by a major human  $\gamma\delta$  T-cell subset. *Blood*. 2012 Sep 13;120(11):2269-79. doi: 10.1182/blood-2012-05-430470.

33. Hayworth JL, Mazzuca DM, Maleki Vareki S, Welch I, McCormick JK, Haeryfar SM. CD1d-independent activation of mouse and human iNKT cells by bacterial superantigens. *Immunol Cell Biol*. 2012 Aug;90(7):699-709. doi: 10.1038/icb.2011.90.
34. Hazenberg MD, Spits H. Human innate lymphoid cells. *Blood*. 2014 Jul 31;124(5):700-9. doi: 10.1182/blood-2013-11-427781.
35. Hinks TS. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmunity, immune-mediated diseases and airways disease. *Immunology*. 2016 May;148(1):1-12. doi: 10.1111/imm.12582.
36. Hu CK, Venet F, Heffernan DS, et al. The role of hepatic invariant NKT cells in systemic/local inflammation and mortality during polymicrobial septic shock. *J Immunol*. 2009 Feb 15;182(4):2467-75. doi: 10.4049/jimmunol.0801463.
37. Ivanov S, Paget C, Troitein F. Role of non-conventional T lymphocytes in respiratory infections: the case of the pneumococcus. *PLoS Pathog*. 2014 Oct 9;10(10):e1004300. doi: 10.1371/journal.ppat.1004300.
38. Jiao Y, Huntington ND, Belz GT, Seillet C. Type 1 Innate Lymphoid Cell Biology: Lessons Learnt from Natural Killer Cells. *Front Immunol*. 2016 Oct 12;7:426. doi: 10.3389/fimmu.2016.00426.
39. Johansson MA, Björkander S, Mata Forsberg M, et al. Probiotic Lactobacilli Modulate Staphylococcus aureus-Induced Activation of Conventional a Unconventional T cells and NK Cells. *Front Immunol*. 2016 Jul 11;7:273. doi: 10.3389/fimmu.2016.00273.
40. Kalyan S, Kabelitz D. Defining the nature of human  $\gamma\delta$  T cells: a biographical sketch of the highly empathetic. *Cell Mol Immunol*. 2013 Jan;10(1):21-9. doi: 10.1038/cmi.2012.44.
41. Kirby AC, Newton DJ, Carding SR, Kaye PM. Evidence for the involvement of lung-specific gammadelta T cell subsets in local responses to Streptococcus pneumoniae infection. *Eur J Immunol*. 2007 Dec;37(12):3404-13. doi: 10.1002/eji.200737216.
42. Kirby AC, Newton DJ, Carding SR, Kaye PM. Pulmonary dendritic cells and alveolar macrophages are regulated by gammadelta T cells during the resolution of S. pneumoniae-induced inflammation. *J Pathol*. 2007 May;212(1):29-37. doi: 10.1002/path.2149.
43. Kohlgruber AC, Donado CA, LaMarche NM, Brenner MB, Brennan PJ. Activation strategies for invariant natural killer T cells. *Immunogenetics*. 2016 Aug;68(8):649-63. doi: 10.1007/s00251-016-0944-8.
44. Kumar V, Delovitch TL. Different subsets of natural killer T cells may vary in their roles in health and disease. *Immunology*. 2014 Jul;142(3):321-36. doi: 10.1111/imm.12247.
45. Kurioka A, Ussher JE, Cosgrove C, et al. MAIT cells are licensed through granzyme exchange to kill bacterially sensitized targets. *Mucosal Immunol*. 2015 Mar;8(2):429-40. doi: 10.1038/mi.2014.81.
46. Kwiecinski J, Rhost S, Löfbom L, et al. Sulfatide attenuates experimental Staphylococcus aureus sepsis through a CD1d-dependent pathway. *Infect Immun*. 2013 Apr;81(4):1114-20. doi: 10.1128/IAI.01334-12.
47. Le Bourhis L, Dusseaux M, Bohineust A, et al. MAIT cells detect and efficiently lyse bacterially-infected epithelial cells. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003681. doi: 10.1371/journal.ppat.1003681.
48. Le Bourhis L, Martin E, Péguillet I, et al. Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells. *Nat Immunol*. 2010 Aug;11(8):701-8. doi: 10.1038/ni.1890.
49. Marashian SM, Mortaz E, Jamaati HR, et al. Role of Innate Lymphoid Cells in Lung Disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015 Aug;14(4):346-60. PMID: 26547702.
50. Marischen L, Wesch D, Schröder JM, Wiedow O, Kabelitz D. Human gammadelta T cells produce the protease inhibitor and antimicrobial peptide elafin. *Scand J Immunol*. 2009 Dec;70(6):547-52. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02337.x.
51. Mathews JA, Kasahara DI, Ribeiro L, Wurmbrand AP, Ninin FM, Shore SA.  $\gamma\delta$  T Cells Are Required for M2 Macrophage Polarization and Resolution of Ozone-Induced Pulmonary Inflammation in Mice. *PLoS One*. 2015 Jul 2;10(7):e0131236. doi: 10.1371/journal.pone.0131236.
52. McAleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev*. 2014 Jul;260(1):129-44. doi: 10.1111/immr.12183.
53. Meierovics A, Yankelevich WJ, Cowley SC. MAIT cells are critical for optimal mucosal immune responses during in vivo pulmonary bacterial infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13;110(33):E3119-28. doi: 10.1073/pnas.1302799110.
54. Meierovics AI, Cowley SC. MAIT cells promote inflammatory monocyte differentiation into dendritic cells during pulmonary intracellular infection. *J Exp Med*. 2016 Nov 14;213(12):2793-2809. doi: 10.1084/jem.20160637.
55. Melo-Gonzalez F, Hepworth MR. Functional and phenotypic heterogeneity of group 3 innate lymphoid cells. *Immunology*. 2017 Mar;150(3):265-275. doi: 10.1111/imm.12697.
56. Mjösberg J, Spits H. Human innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1265-1276. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.009.
57. Nada MH, Wang H, Workalemahu G, Tanaka Y, Morita CT. Enhancing adoptive cancer immunotherapy with V $\gamma$ 2V $\delta$ 2 T cells through pulse zoledronate stimulation. *J Immunother Cancer*. 2017 Feb 21;5:9. doi: 10.1186/s40425-017-0209-6.
58. Nakasone C, Yamamoto N, Nakamatsu M, et al. Accumulation of gamma/delta T cells in the lungs and their roles in neutrophil-mediated host defense against pneumococcal infection. *Microbes Infect*. 2007 Mar;9(3):251-8. doi: 10.1016/j.micinf.2006.11.015.
59. Parkinson RM, Collins SL, Horton MR, Powell JD. Egr3 induces a Th17 response by promoting the development of  $\gamma\delta$  T cells. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e87265. doi: 10.1371/journal.pone.0087265.
60. Paul S, Singh AK, Shilpi, Lal G. Phenotypic and functional plasticity of gamma-delta ( $\gamma\delta$ ) T cells in inflammation and tolerance. *Int Rev Immunol*. 2014 Nov-Dec;33(6):537-58. doi: 10.3109/08830185.2013.863306.
61. Rahimpour A, Koay HF, Enders A, et al. Identification of phenotypically and functionally heterogeneous mouse mucosal-associated invariant T cells using MRI tetramers. *J Exp Med*. 2015 Jun 29;212(7):1095-108. doi: 10.1084/jem.20142110.
62. Rampuria P, Lang ML. CD1d-dependent expansion of NKT follicular helper cells in vivo and in vitro is a product of cellular proliferation and differentiation. *Int Immunol*. 2015 May;27(5):253-63. doi: 10.1093/intimm/dxv007.
63. Robinette ML, Colonna M. Immune modules shared by innate lymphoid cells and T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1243-1251. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.006.
64. Rossjohn J, Pellicci DG, Patel O, Gapin L, Godfrey DI. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. *Nat Rev Immunol*. 2012 Dec;12(12):845-57. doi: 10.1038/nri3328.
65. Salio M, Silk JD, Jones EY, Cerundolo V. Biology of CD1d- and MRI-restricted T cells. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:323-66. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120243.
66. Scanlon ST, Thomas SY, Ferreira CM, et al. Airborne lipid antigens mobilize resident intravascular NKT cells to induce allergic airway inflammation. *J Exp Med*. 2011 Sep 26;208(10):2113-24. doi: 10.1084/jem.20110522.
67. Seyda M, Elkhall A, Quante M, Falk CS, Tullius SG. T Cells Go Inmate. *Trends Immunol*. 2016 Aug;37(8):546-56. doi: 10.1016/j.it.2016.06.004.
68. Silver JS, Kearley J, Copenhaver AM, et al. Erratum: Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs. *Nat Immunol*. 2016 Jul 19;17(8):1005. doi: 10.1038/ni0816-1005c.
69. Silver JS, Kearley J, Copenhaver AM, et al. Inflammatory triggers associated with exacerbations of COPD orchestrate plasticity of group 2 innate lymphoid cells in the lungs. *Nat Immunol*. Jun;17(6):626-35. doi: 10.1038/ni.3443.
70. Small CL, McCormick S, Gill N, et al. NK cells play a critical protective role in host defense against acute extracellular Staphylococcus aureus bacterial infection in the lung. *J Immunol*. Apr 15;180(8):5558-68. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5558.
71. Svedova J, Tsurutani N, Liu W, Khanna KM, Vella AT. TNF and CD28 Signaling Play Unique but Complementary Roles in the Systemic Recruitment of Innate Immune Cells after Staphylococcus aureus Enterotoxin A Inhalation. *J Immunol*. 2016 Jun 1;196(11):4510-21. doi: 10.4049/jimmunol.1600113.
72. Tebartz C, Horst SA, Sparwasser T, et al. A major role for myeloid-derived suppressor cells and a minor role for regulatory T cells in immunosuppression during Staphylococcus aureus infection. *J Immunol*. 2015 Feb 1;194(3):1100-11. doi: 10.4049/jimmunol.1400196.

73. Turchinovich G, Hayday AC. Skint-1 identifies a common molecular mechanism for the development of interferon- $\gamma$ -secreting versus interleukin-17-secreting  $\gamma\delta$  T cells. *Immunity*. 2011 Jul 22;35(1):59-68. doi: 10.1016/j.immuni.2011.04.018.
74. Murakami T, Hatano S, Yamada H, Iwakura Y, Yoshikai Y. Two Types of Interleukin 17A-Producing  $\gamma\delta$  T Cells in Protection Against Pulmonary Infection With *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2016 Dec 1;214(11):1752-1761. doi: 10.1093/infdis/jiw443.
75. Uldrich AP, Le Nours J, Pellicci DG, et al. CD1d-lipid antigen recognition by the  $\gamma\delta$  TCR. *Nat Immunol*. 2013 Nov;14(11):1137-45. doi: 10.1038/ni.2713.
76. Van Maele L, Carnoy C, Cayet D, et al. Activation of Type 3 innate lymphoid cells and interleukin 22 secretion in the lungs during *Streptococcus pneumoniae* infection. *J Infect Dis*. 2014 Aug 1;210(3):493-503. doi: 10.1093/infdis/jiu106.
77. Vavassori S, Kumar A, Wan GS, et al. Butyrophilin 3A1 binds phosphorylated antigens and stimulates human  $\gamma\delta$  T cells. *Nat Immunol*. 2013 Sep;14(9):908-16. doi: 10.1038/ni.2665.
78. von Kockritz-Blickwede M, Rohde M, Oehmcke S, et al. Immunological mechanisms underlying the genetic predisposition to severe *Staphylococcus aureus* infection in the mouse model. *Am J Pathol*. 2008 Dec;173(6):1657-68. doi: 10.2353/ajpath.2008.080337.
79. Wands JM, Roark CL, Aydintug MK, et al. Distribution and leukocyte contacts of  $\gamma\delta$  T cells in the lung. *J Leukoc Biol*. 2005 Nov;78(5):1086-96. doi: 10.1189/jlb.0505244.
80. Wang H, Morita CT. Sensor Function for Butyrophilin 3A1 in Prenyl Pyrophosphate Stimulation of human  $V\gamma 2V\delta 2$  T Cells. *J Immunol*. 2015 Nov 15;195(10):4583-94. doi: 10.4049/jimmunol.1500314.
81. Wingender G, Sag D, Kronenberg M. NKT10 cells: a novel iNKT cell subset. *Oncotarget*. 2015 Sep 29;6(29):26552-3. doi: 10.18632/oncotarget.5270.
82. Wong EB, Ndung'u T, Kasproicz VO. The role of mucosal-associated invariant T cells in infectious diseases. *Immunology*. 2017 Jan;150(1):45-54. doi: 10.1111/imm.12673.
83. Zhao H, Li W, Gao Y, Li J, Wang H. Exposure to particulate matter increases susceptibility to respiratory *Staphylococcus aureus* infection in rats via reducing pulmonary natural killer cells. *Toxicology*. 2014 Nov 5;325:180-8. doi: 10.1016/j.tox.2014.09.006.
84. Ziegler C, Goldmann O, Hobeika E, Geffers R, Peters G, Medina E. The dynamics of T cells during persistent *Staphylococcus aureus* infection: from antigen-reactivity to in vivo anergy. *EMBO Mol Med*. 2011 Nov;3(11):652-66. doi: 10.1002/emmm.201100173.

Получено 25.10.2017 ■

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

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

#### Розвиток імунної відповіді при стафілококовій пневмонії (частина 7)

**Резюме.** У статті на підставі літературних даних продемонстровано роль клітинних реакцій у розвитку імунної відповіді при пневмонії, спричиненої *Staphylococcus aureus*. Описано механізми взаємодії *Staphylococcus aureus* із вродженими лімфоїдними клітинами, Т-лімфоцитами.

Наведена порівняльна характеристика рецепторного апарату НК-клітин, описано механізми кінлінга інфікованих клітин імунотцитами вродженої імунної системи.

**Ключові слова:** пневмонія; імунна відповідь; *Staphylococcus aureus*; Т-лімфоцити; НК-клітини

A.E. Abatur, A.A. 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 7)

**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 report describes mechanisms of interaction between *Staphylococcus aureus* and innate lymphoid cells,

T-lymphocytes. The article compares NK-cells receptor systems and describes mechanisms of infected cell killing by the innate immune cells.

**Keywords:** pneumonia; immune response; *Staphylococcus aureus*; T-lymphocytes; NK-cells