

УДК 611.2-018.7(616.2-002-036.12:616-053.2):(616.982.2+616.983)]612.225

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-149-160

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АТИПИЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ НА РЕСПИРАТОРНЫЙ ЭПИТЕЛИЙ: ИНФЕКЦИОННАЯ И ПОСТИНФЕКЦИОННАЯ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

А.С.Манукян, А.Г.Приходько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Цель – проанализировать и обобщить имеющиеся на сегодняшнем этапе данные литературы о роли атипичных респираторных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*) в развитии гиперреактивности дыхательных путей у детей. В статье представлены основные механизмы, посредством которых *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* могут повреждать клетки респираторного эпителия и способствовать формированию гиперреактивности бронхов. Показано, что повреждение эпителия происходит как напрямую, за счет истощения питательных ресурсов, окислительного стресса и нарушения механизмов восстановления, так и опосредованно, через иммунные механизмы, включая выработку специфических иммуноглобулин Е-антител и дисбаланс цитокинов. Выделены особенности атипичных патогенов, приводящие к развитию тяжелых осложнений: продукция токсина внебольничного респираторного дистресс-синдрома (CARDS TX) *M. pneumoniae*, липополисахарида и белка теплового шока 60 *Ch. pneumoniae*. Отдельный раздел посвящен способности атипичных возбудителей формировать биопленки для повышения выживаемости и патогенности. Подчеркнуто, что поврежденный эпителий, в свою очередь, индуцирует продукцию провоспалительных медиаторов, тем самым усугубляя воспаление дыхательных путей и способствуя в ряде случаев формированию бронхиальной гиперреактивности. Раскрытие механизмов повреждающего воздействия атипичных возбудителей на дыхательные пути, по мнению авторов, позволит разработать новые подходы к диагностике, профилактике и лечению респираторных заболеваний у детей.

Ключевые слова: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, атипичные возбудители, гиперреактивность дыхательных путей у детей, воспаление, цитокиновый дисбаланс.

MECHANISMS OF DAMAGING EFFECTS OF ATYPICAL PATHOGENS ON RESPIRATORY EPITHELIUM: INFECTIOUS AND POST-INFECTIOUS AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS IN CHILDREN

A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. The aim of this review was to analyze and summarize the current literature on the role of atypical respiratory pathogens (*Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*) in the development of airway hyperresponsiveness in children. The article presents the main mechanisms through which *M. pneumoniae* and *Ch. pneumoniae* can damage respiratory epithelial cells and contribute to the formation of bronchial hyperresponsiveness. It is shown that epithelial damage occurs both directly, through the depletion of nutrient resources, oxidative stress, and disruption of repair mechanisms, and indirectly, through immune mechanisms, including the production of specific immunoglobulin E anti-

Контактная информация

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: doctor_manukyan@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: doctor_manukyan@mail.ru

Для цитирования:

Манукян А.С., Приходько А.Г. Механизмы повреждающего воздействия атипичных возбудителей на респираторный эпителий: инфекционная и постинфекционная гиперреактивность дыхательных путей у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.95. С.149–160. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-149-160

For citation:

Manukyan A.S., Prikhodko A.G. Mechanisms of damaging effects of atypical pathogens on respiratory epithelium: infectious and post-infectious airway hyperresponsiveness in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (95):149–160 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-95-149-160

bodies and cytokine imbalance. Key characteristics of atypical pathogens leading to severe complications are highlighted, including: the production of the community-acquired respiratory distress syndrome (CARDS TX) toxin by *M. pneumoniae*, and the production of lipopolysaccharides and heat shock protein 60 (HSP60) by *Ch. pneumoniae*. A separate section is dedicated to the ability of atypical pathogens to form biofilms to enhance survival and pathogenicity. It is emphasized that damaged epithelium, in turn, induces the production of pro-inflammatory mediators, thereby exacerbating airway inflammation and contributing, in some cases, to the development of bronchial hyperresponsiveness. The authors believe that elucidating the mechanisms by which atypical pathogens damage the respiratory tract will facilitate the development of new approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of respiratory diseases in children.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, atypical pathogens, airway hyperresponsiveness in children, inflammation, cytokine imbalance.

Гиперреактивность дыхательных путей (ГРДП) у детей – это особое состояние, при котором дыхательные пути становятся чрезмерно чувствительными к различным стимулам, что клинически проявляется свистящим дыханием, приступами удушья, кашлем [1]. В формировании ГРДП важную роль играют как эндогенные, так и экзогенные факторы. К эндогенным относятся генетическая предрасположенность и атопия ребенка, которые повышают риск возникновения ГРДП и ее перехода в бронхиальную астму (БА) [1]. Экзогенные факторы, такие как пренатальное воздействие никотиновых и электронных сигарет, пассивное курение ребёнка, нарушения микробиома дыхательных путей при рождении, загрязненный микроклимат и частые респираторные инфекции в раннем возрасте, могут увеличивать вероятность развития ГРДП [1].

Атипичные возбудители - причина формирования гиперреактивности дыхательных путей у детей

Основной причиной гиперреактивности дыхательных путей и обострений БА, как у детей, так и у взрослых служат вирусные инфекции [2]. Однако, немаловажную роль в формировании данных патологий играют атипичные возбудители. Они могут вызывать рецидивирующий бронхообструктивный синдром и инициировать развитие БА как у детей с атопической предрасположенностью, так и без таковой [3].

Несмотря на отсутствие официального или универсального определения, к атипичным патогенам обычно относят внутриклеточных бактерий, которые не выявляются при стандартном посеве мокроты и обладают повышенной устойчивостью к антибиотикам, подавляющим синтез компонентов клеточной стенки, таким как β -лактамы [4]. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* способны вызывать не только острые респираторные инфекции, но и длительные воспалительные реакции, приводящие к повреждению респираторного эпителия и формированию хронической бронхиальной гиперреактивности [5]. По данным ряда авторов, после перенесенной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae*, число случаев появления рекуррентного свистящего дыхания, связанного с бронхообструкцией и ГРДП у детей, колеблется приблизительно в пределах 13-20% [6]. Однако, частота выявления и тяжесть бронхиальной обструкции варьируются в зависимости от индивиду-

альных особенностей ребёнка [3, 6], региона и конкретных условий, поэтому важно учитывать и клинические характеристики конкретной популяции.

M. pneumoniae в настоящее время признана самым маленьким прокариотическим микроорганизмом (2-5 мкм), способным самостоятельно выживать без клетки-хозяина [3], и одновременно служить ведущим этиологическим агентом, ответственным за внебольничную пневмонию (ВП) у детей [3, 7]. Во всем мире эпидемии пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, возникают с интервалом в 3-7 лет, составляя более 40% случаев ВП у детей в годы эпидемии [7]. *M. pneumoniae* поражает как детей дошкольного и школьного возраста, так и детей раннего возраста, при этом все чаще регистрируются случаи рефрактерной пневмонии, наблюдаются мультисистемные осложнения [8]. *Ch. pneumoniae* является распространенным облигатным внутриклеточным возбудителем респираторных инфекций, которые в большинстве случаев протекают бессимптомно или в легкой форме, но в 30% случаев могут вызывать тяжелые заболевания, включая ВП с нетипичными симптомами [9]. Обе бактерии, обладают атипичной клеточной структурой, имеют способность проникать в клетки респираторного эпителия и альвеолярные макрофаги, вызывать воспалительные реакции и гиперреактивность дыхательных путей в результате прямого и иммуноопосредованного повреждения [10-13].

Учитывая эти аспекты, в настоящее время подробно изучаются механизмы, которыми *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* повреждают клетки респираторного эпителия [14, 15].

Прямое повреждение клеток респираторного эпителия атипичными возбудителями

Прямое повреждение клеток респираторного эпителия возникает вследствие долгого внутриклеточного нахождения возбудителей, истощения питательных веществ, окислительного стресса, бактериальных токсинов, формирования биоплёнок, повышения межклеточной проницаемости, нарушения механизмов восстановления эпителия и индукции апоптоза [10, 13]. Во время цикла паразитизма обе бактерии поглощают питательные вещества из эпителиальных клеток дыхательных путей и выделяют перекись водорода (H_2O_2), супероксидные ($O_2^{\cdot-}$) и гидроксильные (OH^{\cdot}) радикалы

[16, 17]. Эти вещества и эндогенные активные формы кислорода, вырабатываемые эпителиоцитами, являются важными компонентами защитного противомикробного механизма организма, способного уничтожать данных возбудителей [18]. Однако, избыточное образование этих веществ может привести к повреждению эпителиоцитов и окружающих тканей из-за их высокой реакционной способности. В результате, возникает окислительный стресс в эпителиальных клетках дыхательных путей [18]. Такое повреждение в итоге инициирует необратимые изменения эпителиоцитов, включая потерю ресничек, вакуолярную дегенерацию, повреждение ДНК, уменьшение потребления кислорода [18, 19]. Данные процессы способствуют снижению функциональности ткани, нарушению её защитных и очищающих функций, а, следовательно, ухудшению проходимости дыхательных путей и десатурации [18]. Более того, свободные радикалы запускают выработку каскада провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) 6, IL-8, фактор некроза опухоли (TNF) α и других [11]. Эти цитокины модулируют иммунные механизмы Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го типов, что сопровождается усилением воспалительной реакции [11, 20]. Участие свободных радикалов и цитокинов в регуляции бронхиальной реактивности играет важную роль в патогенезе бронхиальной астмы и других заболеваний дыхательной системы [20].

Иммуноопосредованное повреждение респираторного эпителия атипичными возбудителями

Атипичные возбудители способны вызвать иммуноопосредованное повреждение клеток респираторного эпителия. Оно возникает в результате выработки патоген-специфических антител – иммуноглобулина (Ig) E и цитокинового дисбаланса [21, 22]. Обе бактерии способны продуцировать IgE как у детей с атопией, так и без нее [21, 22]. Более того, у ряда больных с *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* формируется БА независимо от наличия предшествующей атопии [3, 21, 23, 24].

Факторы патогенности *M. pneumoniae*

M. pneumoniae индуцирует экспрессию провоспалительных цитокинов в респираторном эпителии, включая IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-17, IL-18, TNF- α и трансформирующий фактор роста (TGF) β [5, 25, 26]. Их чрезмерное высвобождение приводит к индукции воспаления вследствие повреждения эпителия дыхательных путей, активации и рекрутирования в очаг эозинофилов и нейтрофилов, стимуляции гиперсекреции слизи, отеку стенок дыхательных путей [25, 26]. В совокупности эти процессы способствуют повышению чувствительности рецепторов бронхов с формированием ГРДП.

Кроме того, *M. pneumoniae* продуцирует цитоток-

сические молекулы, например, экзотоксин внебольничного респираторного дистресс-синдрома (CARDS TX) [27], который обладает высокой патогенностью, приводя к развитию тяжёлой пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому и внелегочным проявлениям инфекции у детей и взрослых [28]. Данный экзотоксин считается главным фактором патогенеза инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* [28]. Механизм его действия заключается в способности повреждать клетки респираторного эпителия, опосредуя воспалительную реакцию и апоптоз [27]. На животных моделях было продемонстрировано, что CARDS TX вызывает 30-кратное увеличение экспрессии цитокинов Th-2 типа – IL-4 и IL-13, 70-80-кратное увеличение экспрессии хемокиновых лигандов CCL (C-C Motif Chemokine Ligand) 17 и CCL22, приводя к смешанному клеточному воспалению с мощной эозинофилией, накоплению Т- и В-лимфоцитов, метаплазии слизистой оболочки [29]. Воспалительные реакции коррелируют с токсин-зависимым увеличением ГРДП, ухудшением проходимости бронхов и нарушением легочной комплаентности [29]. Однако, продолжительность такого воспалительного повреждения не ясна [29]. Так, было показано, что у детей после перенесённого бронхолита, вызванного *M. pneumoniae*, восстановление проходимости мелких дыхательных путей происходит намного медленнее вследствие более серьёзного их повреждения [30]. На мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки у этих детей отмечается гипертрофия бронхиальной стенки, признаки «дерева в почке», пятнистые центрилобулярные узелки и нарушения легочной вентиляции [30]. По мнению ряда авторов, инфекционный бронхолит, вызванный *M. pneumoniae*, и ухудшение проходимости дистальных бронхов являются факторами риска неблагоприятного прогноза развития ГРДП [31].

Факторы патогенности *Ch. pneumoniae*

Что касается *Ch. pneumoniae*, эта бактерия не вырабатывает экзо- или эндотоксины в классическом понимании этих терминов. Однако в клеточной стенке и цитоплазме патогена находятся липополисахарид (LPS) и белок теплового шока 60 (HSP60), которые играют ключевую роль в вирулентности *Ch. pneumoniae* [32]. LPS и HSP60 высвобождаются из клеточной стенки и цитоплазмы *Ch. pneumoniae* при репликации бактерий, повреждении или гибели инфицированных клеток, а также во время естественного высвобождения хламидий из клеток-хозяев в процессе завершения их жизненного цикла [32]. LPS *Ch. pneumoniae* усиливает поглощение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижает выведение холестерина в моноцитах или макрофагах [33]. Kalayoglu M.V. и Byrne G.I. продемонстрировали, что LPS *Ch. pneumoniae* индуцирует не только окисление ЛПНП, но и трансформацию человеческих мононуклеарных фагоцитов в пенные клетки [33, 34]. HSP60 *Ch. pneumoniae* является высо-

коконсервативным стрессовым белком с широкой перекрестной реактивностью [35]. Он способствует окислению ЛПНП и активации макрофагов, вызывая высвобождение TNF- α и матриксных металлопротеиназ [36]. Таким образом, LPS и HSP60 могут напрямую повреждать инфицированные эпителиальные клетки, нарушая их барьерную функцию.

Ch. pneumoniae индуцирует выработку цитокинов в дыхательных путях, включая IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α , интерферон (IFN) γ [11]. Они стимулирует приток и активацию нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов в дыхательные пути, что приводит к воспалению и нарушению барьерной функции респираторного эпителия [11]. Более того, провоспалительные цитокины могут влиять на экспрессию и активность рецепторов, вовлеченных в регуляцию тонуса гладкой мускулатуры бронхов [11], способствуя повышению чувствительности дыхательных путей к бронхоконстрикторным стимулам.

IFN- γ играет важную роль в активации клеточного иммунитета и ингибировании репликации *Ch. pneumoniae* [37]. IFN- γ активирует индоламин-2,3-диоксигеназу, которая катализирует превращение триптофана в кинуренин, вызывая дефицит триптофана в очаге инфекции [37]. Триптофан является важным компонентом для жизненного цикла хламидий [37, 38]. В ответ на этот стресс хламидии уплотняются, уменьшаются в размерах и превращаются в элементарные тельца, остающиеся в жизнеспособном состоянии, вплоть до 6 месяцев [39–41]. Эти персистентные формы *Ch. pneumoniae* устойчивы к иммунному ответу хозяина и антибиотикотерапии [41]. Кроме того, IFN- γ -индуцированная персистенция *Ch. pneumoniae* может приводить к структурным изменениям в дыхательных путях, включая утолщение стенок бронхов и гиперплазию бокаловидных клеток, увеличивающим вероятность формирования бронхиальной гиперреактивности [42]. При снижении уровня IFN- γ или восстановлении доступности триптофана *Ch. pneumoniae* способна реактивироваться и возобновить репликацию [37]. Таким образом, имеющиеся данные указывают на то, что IFN- γ -индуцированная персистенция *Ch. pneumoniae* с интенсивной продукцией провоспалительных цитокинов, повреждение респираторного эпителия и гипертрофия секреторных клеток способствуют развитию гиперчувствительности дыхательных путей [42]. Однако для более точного понимания этой взаимосвязи требуются дальнейшие исследования.

В дополнение, стоит отметить, что неправильный выбор антибактериальных препаратов, таких как пенициллины, также могут повлечь персистенцию *Ch. pneumoniae* [43]. Механизмы, лежащие в основе пенициллин-индуцированной персистенции, включают изменения в экспрессии генов, контролирующих жизненный цикл *Ch. pneumoniae*, переводя их в метаболически неактивную форму [44]. Следует подчеркнуть, что пенициллины нарушают морфологию *Ch.*

pneumoniae, в частности, способны приводить к образованию аномальных включений, характерных для персистентного состояния [44]. После прекращения воздействия пенициллина инфекционность *Ch. pneumoniae* восстанавливается [45]. Персистенцию *Ch. pneumoniae* вызывают и другие факторы, такие как дефицит питательных веществ (железа, аминокислот, глюкозы), тепловой шок, компоненты сигаретного дыма, воздействие аденозина, заражение хламидиофагами, коинфекция с вирусом простого герпеса [43].

Формирование биоплёнок *M. pneumoniae*

Помимо описанных выше повреждающих механизмов следует обратить внимание на то, что, несмотря на относительно маленький геном и отсутствие клеточной стенки, *M. pneumoniae* способна образовывать биоплёнки. Данное обстоятельство было показано *in vitro* на иммортализованной линии клеток бронхиального эпителия человека BEAS-2B [46]. Биоплёнки играют важную роль в защите и выживаемости бактерий, делая их более устойчивыми к воздействию антибиотиков и компонентов комплимента [47]. Архитектура биоплёнки *M. pneumoniae* в основном состоит из экстрацеллюлярных полисахаридов, экстрацеллюлярной ДНК, белков и прочих биополимеров [32]. Слой полисахаридов обеспечивает структурную поддержку и адгезию [48]. Белки, входящие в состав биоплёнок, выполняют различные функции, включая защиту от антибиотиков, взаимодействие с клетками макроорганизма и участие в обмене генетической информацией [49]. Экстрацеллюлярная ДНК в составе биоплёнки способствуют генетическим мутациям и горизонтальной передаче генов, что позволяет адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды [50]. Известно, что уровни CARDS TX и ферментативная активность, связанная с выработкой сероводорода и перекиси водорода, повышаются во время раннего образования биоплёнки [47]. Эти цитотоксические молекулы стимулируют усиление воспалительной реакции в дыхательных путях и разрушение клеток респираторного эпителия, о чём указано выше [47]. В свою очередь, повреждение эпителиальных клеток приводит к снижению их защитных функций, увеличению проницаемости для инфекций и изменению работы бронхиальной системы в целом [47, 49]. Регуляция продукции факторов вирулентности во время развития биоплёнок сложна и ещё не до конца изучена [47, 49]. Таким образом, *M. pneumoniae* образует прочные биоплёнки, которые не только увеличивают выживаемость и патогенность этого микроорганизма, но также продуцируют цитотоксические молекулы. Это формирует длительный воспалительный ответ вследствие повреждения клеток респираторного эпителия и персистенции инфекции с вероятностью развития ГРДП.

Формирование биоплёнок *Ch. pneumoniae*

Сведений о способности *Ch. pneumoniae* формиро-

вать биоплёнки немного. Протеин Pmp21 (polymorphic membrane protein 21), также известный как PmpD, является самым длинным из 21 полиморфных мембранных белков, экспрессируемых *Ch. pneumoniae* [51]. Pmp21 состоит из N-концевой (N-pmpD), средней (M-pmpD) и C-концевой частей (C-pmpD) [51]. Причем N-PmpD перемещается на поверхность бактерий и действует как адгезин [51]. Luczak с соавторами показали, что белок Pmp21 играет важную роль в прикреплении бактерий к эпителиальным клеткам. Он образует олигомерные комплексы, которые обладают повышенными адгезивными свойствами по сравнению с мономерной формой [52]. Образование олигомеров Pmp21 может содействовать прикреплению *Ch. pneumoniae* к поверхностям и формированию биоплёнок [52]. Предполагают, что возможность Pmp21 формировать олигомеры является важным механизмом, который позволяет *Ch. pneumoniae* эффективно колонизировать организм хозяина и вызывать персистентную инфекцию [52]. Более того, N-PmpD может активировать передачу сигналов Toll-подобного рецептора 2, фактора миелоидной дифференцировки 88 (MYD88) и ядерного фактора κ B (NF- κ B) транскрипции, приводя к поляризации Th2 макрофагов, повышению регуляции различных цитокинов и хемокинов, участвующих в формировании бронхоторных реакций, включая IL-8, IL-6, IL-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) [53].

Взаимодействие альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток при инфекции, вызванной атипичными возбудителями

Альвеолярные эпителиальные клетки (АЭК) II типа участвуют в иммунном ответе и поддержании легочного гомеостаза [11, 54]. После попадания атипичной инфекции в дыхательные пути, альвеолоциты взаимодействуют с возбудителями через адгезионные молекулы, индуцируя выработку TGF- β и экзосом с микроРНК, которые активируют альвеолярные макрофаги (АМ) для элиминации патогена [55]. АМ являются ключевыми клетками-сенсорами атипичных патогенов в легких, обладающими способностью к фагоцитозу и секреции различных цитокинов [55]. Распознавание патогена происходит через паттерн-распознающие рецепторы на поверхности АЭК II типа и АМ [56, 57]. Это приводит к активации сигнальных путей, включающих NF- κ B, IFN, инфламасомы, вызывая продукцию про- и противовоспалительных цитокинов и привлечение нейтрофилов [56, 57].

АЭК II типа и АМ также могут обмениваться сигналами с помощью цитокинов для регулирования иммунной защиты лёгких и удаления патогенов [58]. АЭК II типа секретируют простагландин E2 и IL-10, которые стимулируют АМ к секреции SOCS-белков (suppressor of cytokine signalling), ингибирующих воспалительные сигнальные пути [58]. Однако при тяжелой атипичной инфекции секреция IL-10 АЭК II типа снижается, что

приводит к усилению воспалительного ответа в легких [59]. Известно, *M. pneumoniae* может проникать в АМ и ингибировать их противомикробный иммунитет, снижая секрецию TNF- α и IL-12 [12]. Также *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* индуцируют продукцию IL-1 β в АМ [12, 15], что увеличивает секрецию гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора АЭК II типа, усиливая воспаление [12]. В ответ, АМ секретируют IL-23 [60], который стимулирует CD4+ Т-клетки к продукции IL-22, защищающего эпителиальный барьер [61]. Атипичные патогены также способны нарушить взаимодействие между АЭК II типа и АМ посредством экзосом, содержащих поврежденные митохондриальные ДНК, ослабляя иммунную защиту и активируя митохондриальный путь апоптоза [12, 15].

Участие эпителиальных медиаторов в воспалении, вызванном атипичными возбудителями

Попутно следует отметить, что поврежденный респираторный эпителий, помимо вышеупомянутых цитокинов и факторов роста может секретировать цитокины-цитотоксины (TNF- β), цитокины-алармины (тимический стромальный лимфопоэтин, IL-33, IL-25) и другие медиаторы эпителиального происхождения, выработка которых усиливает тяжесть воспаления, повреждение дыхательных путей [62]. Алармины не только сигнализируют об опасности, но и выполняют более сложные функции, участвуя в регуляции иммунного ответа [62]. Они рекрутируют воспалительные клетки главным образом за счет активации цитокинов Th2 из различных эффекторных клеток [62, 63], которые опосредуют бронхоспазм, гиперпродукцию слизи и повышенную чувствительность дыхательных путей, тем самым формируя фенотип астмы [64].

Заключение

M. pneumoniae и *Ch. pneumoniae* являются уникальными бактериальными патогенами, обладающими способностью наносить значительный ущерб респираторному эпителию. Повреждение эпителия происходит как напрямую, за счет истощения питательных ресурсов, окислительного стресса и нарушения механизмов восстановления, так и опосредованно, через иммунные механизмы, включая выработку специфических IgE-антител и дисбаланс цитокинов. *M. pneumoniae* продуцирует высокотоксичный CARD6 TX, приводя к развитию тяжелых осложнений. *Ch. pneumoniae* не выделяет экзотоксины, но ее клеточные компоненты (LPS, HSP60) также повреждают эпителий. Более того, оба патогена способны образовывать биоплёнки, что повышает их выживаемость и патогенность. Поврежденный эпителий, в свою очередь, индуцирует продукцию провоспалительных медиаторов, тем самым ещё больше усугубляя воспаление дыхательных путей и способствуя в ряде случаев появлению бронхиальной гиперреактивности.

Иммунный ответ на атипичные инфекции представляет собой сложный и деликатный процесс. С одной стороны, цитокины и медиаторы воспаления регулируют иммунный ответ, помогая организму справиться с инфекцией. С другой стороны, их чрезмерная секреция может приводить к повреждению тканей и развитию ряда патологических изменений в легких [11, 12, 15, 62, 63], включая рекуррентную пневмонию, рецидивирующий бронхообструктивный синдром, сопровождающийся ГРДП, как в острой фазе, так и после инфицирования [13, 21, 64].

Раскрытие механизмов повреждающего воздействия атипичных возбудителей на дыхательные пути

позволит разработать новые подходы к диагностике, профилактике и лечению респираторных заболеваний у детей.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Reinsberg M., Siebert S., Dreher C., Bogs T., Ganschow R., Yavuz S.T. Predictors of airway hyperresponsiveness in symptomatic children with normal spirometry and suspicious of possible asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2022. Vol.183, Iss.5. P.517–525. <https://doi.org/10.1159/000520670>
2. Atwell J., Chico M., Vaca M., Arévalo-Cortes A., Karron R., Cooper Ph.J. Effect of infant viral respiratory disease on childhood asthma in a non-industrialized setting // *Clin. Transl. Allergy.* 2023. Vol.13, Iss.8. Article number:e12291. <https://doi.org/10.1002/clt2.12291>
3. Liu X., Wang Y., Chen C., Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog.* 2021. Vol.155. Article number:104893. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104893>
4. Garin N., Marti C., Lami A.S., Prendki V. Atypical pathogens in adult community-acquired pneumonia and implications for empiric antibiotic treatment: a narrative review // *Microorganisms.* 2022. Vol.10, Iss.12. Article number:2326. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122326>
5. Shim J.Y. Current perspectives on atypical pneumonia in children // *Clin. Exp. Pediatr.* 2020. Vol.63, Iss.12. P.469–476. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00360>
6. Biscardi S., Lorrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Faucher B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children // *Clin. Infect. Diseases.* 2004. Vol.3, Iss.10. P.1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
7. Song Z., Jia G., Luo G., Han C., Zhang B., Wang X. Global research trends of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a bibliometric analysis // *Front. Pediatr.* 2023. Vol.11. Article number:1306234. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1306234>
8. Tong L., Huang S., Zheng C., Zhang Y., Chen Z. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management // *J. Clin. Med.* 2022. Vol.11, Iss.10. Article number:2824. <https://doi.org/10.3390/jcm11102824>
9. Hahn D.L., Azenabor A.A., Beatty W.L., Byrne G.I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen // *Front. Biosci.* 2002. Vol.7. P.e66–e76. <https://doi.org/10.2741/hahn>
10. Behar S. M., Briken V. Apoptosis inhibition by intracellular bacteria and its consequence on host immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2019. Vol.60. P.103–110. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.05.007>
11. Xiang W., Yu N., Lei A., Li X., Tan S., Huang L., Zhou Z. Insights into host cell cytokines in chlamydia infection // *Front. Immunol.* 2021. Vol.12. Article number:639834. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639834>
12. Xue Y., Wang M., Han H. Interaction between alveolar macrophages and epithelial cells during *Mycoplasma pneumoniae* infection // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1052020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1052020>
13. Yiwen C., Yueyue W., Lianmei Q., Cuiming Z., Xiaoxing Y. Infection strategies of mycoplasmas: unraveling the panoply of virulence factors // *Virulence.* 2021. Vol.12. P.788–817. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1889813>
14. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* (Review) // *Exp. Ther. Med.* 2024. Vol.28, Iss.1. Article number:271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
15. Shimada K., Crother T.R., Arditi M. Innate immune responses to Chlamydia pneumoniae infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome // *Microbes Infect.* 2012. Vol.14, Iss.14. P.1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
16. Sun G., Xu X., Wang Y., Shen X., Chen Z., Yang S. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces reactive oxygen

species and DNA damage in A549 human lung carcinoma cells // *Infect. Immun.* 2008. Vol.76, Iss.10. P.4405–4413. <https://doi.org/10.1128/IAI.00575-08>

17. Kälvegren H., Bylin H., Leanderson P., Richter A., Grenegård M., Bengtsson T. Chlamydia pneumoniae induces nitric oxide synthase and lipoxygenase-dependent production of reactive oxygen species in platelets. Effects on oxidation of low density lipoproteins // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol.94, Iss.2. P.327–335. <https://doi.org/10.1160/TH04-06-0360>

18. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // *Пульмонология.* 2012. Т.22, №1. С.5–10. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

19. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol.22, Iss.9. Article number:4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>

20. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // *Antioxid. Redox. Signal.* 2014. Vol.20, Iss.7. P.1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

21. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Huang Y., Klein E., Norowitz Y.M., Hammerschlag M.R., Joks R., Kohlhoff S. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin E antibody levels in patients with asthma compared with non-asthma // *Heliyon.* 2020. Vol.6, Iss.2. Article number:e03512. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03512>

22. Ye Q., Mao J., Shu Q., Shang S. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol.121, Iss.1. P.90–97. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.014>

23. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma // *Clin. Chest Med.* 2000. Vol.21, Iss.2. P.301–313. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70268-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70268-9)

24. Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae and chronic asthma: updated systematic review and meta-analysis of population attributable risk // *PLoS One.* 2021. Vol.16, Iss.4. Article number:e0250034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250034>

25. Jiang Y., Bao C., Zhao X., Chen Y., Song Y., Xiao Z. Intestinal bacteria flora changes in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with or without wheezing // *Sci. Rep.* 2022. Vol.12, Iss.1. Article number:5683. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09700-0>

26. Wang H., Zhang Z., Zhao C., Peng Y., Song W., Xu W., Wen X., Liu J., Yang H., Shi R., Zhao S. Serum IL-17A and IL-6 in paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: implications for different endotypes // *Emerg. Microbes Infect.* 2024. Vol.13, Iss.1. Article number:2324078. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2324078>

27. Su X., You X., Luo H., Liang K., Chen L., Tian W., Ye Z., He J. Community-acquired respiratory distress syndrome toxin: unique exotoxin for *M. pneumoniae* // *Front. Microbiol.* 2021. Vol.12. Article number:766591. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.766591>

28. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandrangi L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, Iss.1. Article number:11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

29. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012. Vol.46, Iss.6. P.815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>

30. Leng J., Yang Z., Wang W. Diagnosis and prognostic analysis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children based on high-resolution computed tomography // *Contrast Media Mol. Imaging.* 2022. Vol.2022. Article number:1985531. <https://doi.org/10.1155/2022/1985531>

31. Jung J.H., Kim G.E., Min I.K., Jang H., Kim S.Y., Kim M.J., Kim Y.H., Shin H.J., Yoon H., Sohn M.H., Lee M. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children // *Pediatr. Pulmonol.* 2021. Vol.56, Iss.5. P.1069–1076. <https://doi.org/10.1002/ppul.25220>

32. Ngeh J., Anand V., Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't // *Clin. Microbiol. Infect.* 2002. Vol.8, Iss.1. P.2–13. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00382.x>

33. Byrne G.I., Kalayoglu M.V. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: links to the disease process // *Am. Heart J.* 1999. Vol.138. P.S488–S490. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70282-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70282-6)

34. Kalayoglu M.V., Byrne G.I. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae // *J. Infect. Dis.* 1988. Vol.177, Iss.3. P.725–729. <https://doi.org/10.1086/514241>

35. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol.180, Iss.3. P.780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>

36. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. Chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation // *Circulation Res.* 2001. Vol.89. P.244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>

37. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN-gamma): exploring its implications in infectious diseases // *Biomol. Concepts.* 2018. Vol.9, Iss.1. P.64–79. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>

38. Huston W.M., Barker C.J., Chacko A., Timms P. Evolution to a chronic disease niche correlates with increased sensitivity to tryptophan availability for the obligate intracellular bacterium *Chlamydia pneumoniae* // *J. Bacteriol.* 2014. Vol.196, Iss.11. P.1915–1924. <https://doi.org/10.1128/JB.01476-14>
39. Mannonen L., Kamping E., Penttilä T., Puolakkainen M. IFN-gamma induced persistent *Chlamydia pneumoniae* infection in HL and mono mac 6 cells: characterization by real-time quantitative PCR and culture // *Microb. Pathog.* 2004. Vol.36, Iss.1. P.41–50. <https://doi.org/10.2147/JBM.S303275>
40. Eickhoff M., Thalmann J., Hess S., Martin M., Laue T., Kruppa J., Brandes G., Klos A. Host cell responses to *Chlamydia pneumoniae* in gamma interferon-induced persistence overlap those of productive infection and are linked to genes involved in apoptosis, cell cycle, and metabolism // *Infect. Immun.* 2007. Vol.75, Iss.6. P.2853–2863. <https://doi.org/10.1128/IAI.01045-06>
41. Riffaud C.M., Rucks T.A., Ouellette S.P. Persistence of obligate intracellular pathogens: alternative strategies to overcome host-specific stresses // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1185571. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1185571>
42. Blasi F., Aliberti S., Allegra L., Piatti G., Tarsia P., Ossewaarde J.M., Verweij V., Nijkamp F.P., Folkerts G. *Chlamydia pneumoniae* induces a sustained airway hyperresponsiveness and inflammation in mice // *Respir. Res.* 2007. Vol.8, Iss.1. Article number:83. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-83>
43. Panzetta M.E., Valdivia R.H., Saka H.A. *Chlamydia* persistence: a survival strategy to evade antimicrobial effects *in-vitro* and *in-vivo* // *Front. Microbiol.* 2018. Vol.9. Article number:3101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03101>
44. Gieffers J., Durling L., Ouellette S.P., Rupp J., Maass M., Byrne G.I., Caldwell H. D. Genotypic differences in the *Chlamydia pneumoniae* tyrP locus related to vascular tropism and pathogenicity // *J. Infect. Dis.* 2003. Vol.188, Iss.8. P.1085–1093. <https://doi.org/10.1086/378692>
45. Chacko A., Beagley K.W., Timms P., Huston W.M. Human *Chlamydia pneumoniae* isolates demonstrate ability to recover infectivity following penicillin treatment whereas animal isolates do not // *FEMS Microbiol. Lett.* 2015. Vol.362, Iss.6. Article number:fnv015. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv015>
46. Feng M., Burgess A.C., Cuellar R.R., Schwab N.R., Balish M.F. Modelling persistent *Mycoplasma pneumoniae* biofilm infections in a submerged BEAS-2B bronchial epithelial tissue culture model // *J. Med. Microbiol.* 2021. Vol.70, Iss.1. Article number:001266 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001266>
47. Feng M., Schaff A.C., Balish M.F. *Mycoplasma pneumoniae* biofilms grown *in vitro*: traits associated with persistence and cytotoxicity // *Microbiology (Reading)*. 2020. Vol.166, Iss.7. P.629–640. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000928>
48. Vu B., Chen M., Crawford R.J., Ivanova E.P. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation // *Molecules*. 2009. Vol.14. P.2535–2554. <https://doi.org/10.3390/molecules14072535>
49. Feng M., Schaff A.S., Cuadra Aruguete S.A., Riggs H.E., Distelhorst S.L., Balish M.F. Development of *Mycoplasma pneumoniae* biofilms *in vitro* and the limited role of motility // *International Journal of Medical Microbiology*. 2018. Vol.308, Iss.3. P.324–334. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.01.007>
50. Citti C., Dordet-Frisoni E., Nouvel L.X., Kuo C.H., Baranowski E. Horizontal gene transfers in mycoplasmas (Mollicutes) // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2018. Vol.29. P.3–22. <https://doi.org/10.21775/cimb.029.003>
51. Wehrl W., Brinkmann V., Jungblut P.R., Meyer T.F., Szczepek A.J. From the inside out-processing of the *Chlamydia* autotransporter PmpD and its role in bacterial adhesion and activation of human host cells // *Mol. Microbiol.* 2004. Vol.51, Iss.2. P.319–334. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03838.x>
52. Luczak S.E.T., Smits S.H.J., Decker C., Nagel-Steger L., Schmitt L., Hegemann J.H. The *Chlamydia pneumoniae* adhesin Pmp21 forms oligomers with adhesive properties // *J. Biol. Chem.* 2016. Vol.291, Iss.43. P.22806–22818. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.728915>
53. Jury B., Fleming C., Huston W.M., Luu L.D.W. Molecular pathogenesis of *Chlamydia trachomatis* // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023. Vol.13. Article number:1281823. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1281823>
54. Guillot L., Nathan N., Tabary O., Thouvenin G., Le Rouzic P., Corvol H., Amselem S., Clement A. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013. Vol.45, Iss.11. P.2568–2573. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.08.009>
55. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number:1777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777>
56. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J., Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense // *Immunol. Rev.* 2000. Vol.173. P.39–51. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.917306.x>
57. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.J.C. Pathogen recognition and innate immunity // *Cell*. 2006. Vol.124, Iss.4. P.783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
58. Bourdonnay E., Zaslona Z., Penke L.R.K., Speth J.M., Schneider D.J., Przybranowski S., Swanson J.A., Mancuso P., Freeman C.F., Curtis J.L., Peters-Golden M. Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling // *J. Exp. Med.* 2015. Vol.212, Iss.5. P.729–742. <https://doi.org/10.1084/jem.20141675>

59. Ding S., Wang X., Chen W., Fang Y., Liu B., Liu Y., Fei G., Wang L. Decreased interleukin-10 responses in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia // *PloS One*. 2016. Vol.11, Iss.1. Article number:e0146397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146397>
60. Wu Q., Martin R.J., Rino J.G., Breed R., Torres R.M., Chu H.W. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection // *Microbes Infect*. 2007. Vol.9, Iss.1. P.78–86. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.012>
61. Hoegl S., Bachmann M., Scheiermann P., Goren I., Hofstetter C., Pfeilschifter J., Zwissler B., Muhl H. Protective properties of inhaled IL-22 in a model of ventilator-induced lung injury // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2011. Vol.44, Iss.3. P.369–376. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0440OC>
62. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm // *J. Clin. Invest*. 2019. Vol.129, Iss.4. P.1441–1451. <https://doi.org/10.1172/JCI124606>
63. Gauvreau G.M., Bergeron C., Boulet L., Cockcroft D.W., Côté A., Davis B.E., Leigh R., Myers I., O'Byrne P.M., Sehmi R. Sounding the alarm – the role of alarmin cytokines in asthma // *Allergy*. 2023. Vol.78, Iss.2. P.402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>
64. Habib N, Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // *Cells*. 2022. Vol.11, Iss.17. Article number:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>

REFERENCES

1. Reinsberg M., Siebert S., Dreher C., Bogs T., Ganschow R., Yavuz S.T. Predictors of airway hyperresponsiveness in symptomatic children with normal spirometry and suspicious of possible asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2022; 183(5):517–525. <https://doi.org/10.1159/000520670>
2. Atwell J., Chico M., Vaca M., Arévalo-Cortes A., Karron R., Cooper Ph.J. Effect of infant viral respiratory disease on childhood asthma in a non-industrialized setting. *Clin. Transl. Allergy* 2023; 13(8):e12291. <https://doi.org/10.1002/clt2.12291>
3. Liu X., Wang Y., Chen C., Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Microb. Pathog*. 2021; 155:104893. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104893>
4. Garin N., Marti C., Lami A.S., Prendki V. Atypical pathogens in adult community-acquired pneumonia and implications for empiric antibiotic treatment: a narrative review. *Microorganisms* 2022; 10(12):2326. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122326>
5. Shim J.Y. Current perspectives on atypical pneumonia in children. *Clin. Exp. Pediatr*. 2020; 63(12):469–476. <https://doi.org/10.3345/cep.2019.00360>
6. Biscardi S., Lorrrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Faucher B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin. Infect. Diseases* 2004; 3(10):1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
7. Song Z., Jia G., Luo G., Han C., Zhang B., Wang X. Global research trends of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: a bibliometric analysis. *Front. Pediatr*. 2023; 11:1306234. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1306234>
8. Tong L., Huang S., Zheng C., Zhang Y., Chen Z. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: early recognition and management. *J. Clin. Med*. 2022; 11(10):2824. <https://doi.org/10.3390/jcm11102824>
9. Hahn D.L., Azenabor A.A., Beatty W.L., Byrne G.I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. *Front. Biosci*. 2002; 7:e66–76. <https://doi.org/10.2741/hahn>
10. Behar S.M., Briken V. Apoptosis inhibition by intracellular bacteria and its consequence on host immunity. *Curr. Opin. Immunol*. 2019; 60:103–110. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.05.007>
11. Xiang W., Yu N., Lei A., Li X., Tan S., Huang L., Zhou Z. Insights into host cell cytokines in chlamydia infection. *Front. Immunol*. 2021; 12:639834. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.639834>
12. Xue Y., Wang M., Han H. Interaction between alveolar macrophages and epithelial cells during *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2023; 13:1052020. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1052020>
13. Yiwen C., Yueyue W., Lianmei Q., Cuiming Z., Xiaoxing Y. Infection strategies of mycoplasmas: unraveling the panoply of virulence factors. *Virulence* 2021; 12:788–817. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1889813>
14. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* (Review). *Exp. Ther. Med*. 2024; 28(1):271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
15. Shimada K., Crother T.R., Arditi M. Innate immune responses to Chlamydia pneumoniae infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome. *Microbes Infect*. 2012; 14(14):1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
16. Sun G., Xu X., Wang Y., Shen X., Chen Z., Yang S. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces reactive oxygen species and DNA damage in a549 human lung carcinoma cells. *Infect. Immun*. 2008; 76(10):4405–4413. <https://doi.org/10.1128/IAI.00575-08>
17. Kälvegren H., Bylin H., Leanderson P., Richter A., Grenegård M., Bengtsson T. Chlamydia pneumoniae induces nitric oxide synthase and lipoxigenase-dependent production of reactive oxygen species in platelets. Effects on oxidation

of low density lipoproteins. *Thromb. Haemost.* 2005; 94(2):327–335. <https://doi.org/10.1160/TH04-06-0360>

18. Soodaeva S.K. [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease]. *Pulmonologiya = Russian Pulmonology Journal* 2012; 22(1):5–10 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

19. Juan C.A., Pérez de la Lastra J.M., Plou F.J., Pérez-Lebeña E. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(9):4642. <https://doi.org/10.3390/ijms22094642>

20. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., Reddy S.P., Malik A.B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid. Redox. Signal.* 2014; 20(7):1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

21. Smith-Norowitz T.A., Loeffler J., Huang Y., Klein E., Norowitz Y.M., Hammerschlag M.R., Joks R., Kohlhoff S. Chlamydia pneumoniae immunoglobulin E antibody levels in patients with asthma compared with non-asthma. *Heliyon* 2020; 6(2):e03512. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03512>

22. Ye Q., Mao J., Shu Q., Shang S. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(1):90–97. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.014>

23. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin. Chest Med.* 2000; 21(2):301–313. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(05\)70268-9](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(05)70268-9)

24. Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae and chronic asthma: updated systematic review and meta-analysis of population attributable risk. *PLoS One* 2021; 16(4):e0250034. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250034>

25. Jiang Y., Bao C., Zhao X., Chen Y., Song Y., Xiao Z. Intestinal bacteria flora changes in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with or without wheezing. *Sci. Rep.* 2022; 12(1):5683. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09700-0>

26. Wang H., Zhang Z., Zhao C., Peng Y., Song W., Xu W., Wen X., Liu J., Yang H., Shi R., Zhao S. Serum IL-17A and IL-6 in paediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: implications for different endotypes. *Emerg. Microbes Infect.* 2024; 13(1):2324078. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2324078>

27. Su X., You X., Luo H., Liang K., Chen L., Tian W., Ye Z., He J. Community-acquired respiratory distress syndrome toxin: unique exotoxin for *M. pneumoniae*. *Front. Microbiol.* 2021; 12:766591. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.766591>

28. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandrangi L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

29. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 46(6):815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>

30. Leng J., Yang Z., Wang W. Diagnosis and prognostic analysis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children based on high-resolution computed tomography. *Contrast Media Mol. Imaging* 2022; 2022:1985531. <https://doi.org/10.1155/2022/1985531>

31. Jung J.H., Kim G.E., Min I.K., Jang H., Kim S.Y., Kim M.J., Kim Y.H., Shin H.J., Yoon H., Sohn M.H., Lee M. Prediction of postinfectious bronchiolitis obliterans prognosis in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(5):1069–1076. <https://doi.org/10.1002/ppul.25220>

32. Ngeh J., Anand V., Gupta S. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8(1):2–13. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00382.x>

33. Byrne G.I., Kalayoglu M.V. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: links to the disease process. *Am. Heart J.* 1999; 138:S488–S490. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(99\)70282-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(99)70282-6)

34. Kalayoglu M.V., Byrne G.I. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae. *J. Infect. Dis.* 1988; 177(3):725–729. <https://doi.org/10.1086/514241>

35. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumoniae. *J. Infect. Dis.* 1999; 180(3):780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>

36. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. Chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation. *Circulation Res.* 2001; 89:244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>

37. Kak G., Raza M., Tiwari B.K. Interferon-gamma (IFN-gamma): exploring its implications in infectious diseases. *Biomol. Concepts* 2018; 9(1):64–79. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0007>

38. Huston W.M., Barker C.J., Chacko A., Timms P. Evolution to a chronic disease niche correlates with increased sensitivity to tryptophan availability for the obligate intracellular bacterium Chlamydia pneumoniae. *J. Bacteriol.* 2014; 196(11):1915–1924. <https://doi.org/10.1128/JB.01476-14>

39. Mannonen L., Kamping E., Penttilä T., Puolakkainen M. IFN-gamma induced persistent Chlamydia pneumoniae infection in HL and mono mac 6 cells: characterization by real-time quantitative PCR and culture. *Microb. Pathog.* 2004; 36(1):41–50. <https://doi.org/10.2147/JBM.S303275>

40. Eickhoff M., Thalman J., Hess S., Martin M., Laue T., Kruppa J., Brandes G., Klos A. Host cell responses to

Chlamydia pneumoniae in gamma interferon-induced persistence overlap those of productive infection and are linked to genes involved in apoptosis, cell cycle, and metabolism. *Infect. Immun.* 2007; 75(6):2853–2863. <https://doi.org/10.1128/IAI.01045-06>

41. Riffaud C.M., Rucks T.A., Ouellette S.P. Persistence of obligate intracellular pathogens: alternative strategies to overcome host-specific stresses. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:1185571. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1185571>

42. Blasi F., Aliberti S., Allegra L., Piatti G., Tarsia P., Ossewaarde J.M., Verweij V., Nijkamp F.P., Folkerts G. *Chlamydia pneumoniae* induces a sustained airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. *Respir. Res.* 2007; 8(1):83. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-8-83>

43. Panzetta M.E., Valdivia R.H., Saka H.A. *Chlamydia* persistence: a survival strategy to evade antimicrobial effects *in-vitro* and *in-vivo*. *Front. Microbiol.* 2018; (9):3101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03101>

44. Gieffers J., Durling L., Ouellette S.P., Rupp J., Maass M., Byrne G.I., Caldwell H.D. Genotypic differences in the *Chlamydia pneumoniae* tyrP locus related to vascular tropism and pathogenicity. *J. Infect. Dis.* 2003; 188(8):1085–1093. <https://doi.org/10.1086/378692>

45. Chacko A., Beagley K.W., Timms P., Huston W.M. Human *Chlamydia pneumoniae* isolates demonstrate ability to recover infectivity following penicillin treatment whereas animal isolates do not. *FEMS Microbiol. Lett.* 2015; 362(6):fnv015. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnv015>

46. Feng M., Burgess A.C., Cuellar R.R., Schwab N.R., Balish M.F. Modelling persistent *Mycoplasma pneumoniae* biofilm infections in a submerged BEAS-2B bronchial epithelial tissue culture model. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(1):001266 <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001266>

47. Feng M., Schaff A.C., Balish M.F. *Mycoplasma pneumoniae* biofilms grown *in vitro*: traits associated with persistence and cytotoxicity. *Microbiology (Reading)* 2020; 166(7):629–640. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000928>

48. Vu B., Chen M., Crawford R.J., Ivanova E.P. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation. *Molecules* 2009; 14:2535–2554. <https://doi.org/10.3390/molecules14072535>

49. Feng M., Schaff A.S., Cuadra Aruguete S.A., Riggs H.E., Distelhorst S.L., Balish M.F. Development of *Mycoplasma pneumoniae* biofilms *in vitro* and the limited role of motility. *Int. J. Med. Microbiol.* 2018; 308(3):324–334. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2018.01.007>

50. Citti C., Dordet-Frisoni E., Nouvel L.X., Kuo C.H., Baranowski E. Horizontal gene transfers in mycoplasmas (mollicutes). *Curr. Issues Mol. Biol.* 2018; 29:3–22. <https://doi.org/10.21775/cimb.029.003>

51. Wehrl W., Brinkmann V., Jungblut P.R., Meyer T.F., Szczepek A.J. From the inside out-processing of the *Chlamydia* autotransporter PmpD and its role in bacterial adhesion and activation of human host cells. *Mol. Microbiol.* 2004; 51(2):319–334. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03838.x>

52. Luczak S.E.T., Smits S.H.J., Decker C., Nagel-Steger L., Schmitt L., Hegemann J.H. The *Chlamydia pneumoniae* adhesin Pmp21 forms oligomers with adhesive properties. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(43):22806–22818. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.728915>

53. Jury B., Fleming C., Huston W.M., Luu L.D.W. Molecular pathogenesis of *Chlamydia trachomatis*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2023; 13:1281823. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1281823>

54. Guillot L., Nathan N., Tabary O., Thouvenin G., Le Rouzic P., Corvol H., Amselem S., Clement A. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; 45(11):2568–2573. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.08.009>

55. Allard B., Panariti A., Martin J.G. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection. *Front. Immunol.* 2018; 9:1777. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01777>

56. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J., Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol Rev.* 2000; 173:39–51. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.917306.x>

57. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.J.C. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124(4):783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>

58. Bourdonnay E., Zaslonka Z., Penke L.R.K., Speth J.M., Schneider D.J., Przybranowski S., Swanson J.A., Mancuso P., Freeman C.F., Curtis J.L., Peters-Golden M. Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling. *J. Exp. Med.* 2015; 212(5):729–742. <https://doi.org/10.1084/jem.20141675>

59. Ding S., Wang X., Chen W., Fang Y., Liu B., Liu Y., Fei G., Wang L. Decreased interleukin-10 responses in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *PloS One* 2016; 11(1):e0146397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146397>

60. Wu Q., Martin R.J., Rino J.G., Breed R., Torres R.M., Chu H.W. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect.* 2007; 9(1):78–86. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.10.012>

61. Hoegl S., Bachmann M., Scheiermann P., Goren I., Hofstetter C., Pfeilschifter J., Zwissler B., Muhl H. Protective properties of inhaled IL-22 in a model of ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 44(3):369–

376. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0440OC>

62. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(4):1441-1451. <https://doi.org/10.1172/JCI124606>

63. Gauvreau G.M., Bergeron C., Boulet L., Cockcroft D.W., Côté A., Davis B.E., Leigh R., Myers I., O'Byrne P.M., Sehmi R. Sounding the alarmins – the role of alarmin cytokines in asthma. *Allergy* 2023; 78(2):402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>

64. Habib N, Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>

Информация об авторах:

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: doctor_manukyan@mail.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anyu@ya.ru

Author information:

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: doctor_manukyan@mail.ru

Anna G. Prihodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anyu@ya.ru

Поступила 06.08.2024
Принята к печати 24.12.2024

Received August 06, 2024
Accepted December 24, 2024
