

УДК 616.24-002:616.98:612.017.-053.2

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина

Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Часть 1

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.7(79):65-73; doi 10.15574/SP.2016.79.65

Нозокомиальные бактериальные пневмонии, ассоциированные с грамотрицательными возбудителями, характеризуются тяжелым течением, высоким риском развития осложнений и летального исхода. В данной статье рассмотрены реакции иммунной системы на инфицирование грамотрицательной бактерией *Pseudomonas aeruginosa* респираторного тракта, которые обеспечивают эффективный клиренс патогена. Продемонстрированы механизмы индукции образ-распознающих рецепторов клеток респираторного тракта патоген-ассоциированными молекулярными структурами *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключевые слова: пневмония, *Pseudomonas aeruginosa*, образ-распознающие рецепторы.

Введение

Лечение пневмоний, вызванных бактериальными патогенами, которые обладают множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), представляют существенную медицинскую проблему. Наиболее клинически значимыми возбудителями пневмоний данной группы являются ESKAPE-патогены (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*) [55].

Pseudomonas aeruginosa — представитель грамотрицательных неферментирующих внеклеточных оппортунистических бактерий. Свое название бактерия получила благодаря способности синтезировать сине-зеленый пигмент — пиоцианин [63].

Синегнойная палочка способна быстро адаптироваться и выживать в самых разнообразных условиях внешней среды, приспосабливаясь или уклоняясь от действия бактерицидных факторов макроорганизма. В частности, аэробная синегнойная палочка обладает мощной системой антиоксидантной защиты, которая обуславливает ее устойчивость к синглетным формам кислорода (www.pseudomonas.com). Высокий уровень активности адаптационных процессов обеспечивает *Pseudomonas aeruginosa* наиболее частую встречаемость среди патогенов респираторного тракта человека [4] и, в большинстве случаев, нозокомиальных пневмоний [52,57]. Бактерия *Pseudomonas aeruginosa* занимает первое место в этиологической структуре нозокомиальной пневмонии (21–39,7%) [22]. Данный патоген регистрируется у 15% пациентов, страдающих хроническим обструктивным бронхитом и у 80% больных муковисцидозом (МВ) [21,72].

Палочка *Pseudomonas aeruginosa* обладает широким спектром факторов вирулентности, которые по механизму действия разделены на несколько групп: факторы, обуславливающие формирование биопленки (альгинаты, рамнолипиды); факторы, участвующие в подвижности бактерии (флагеллин, пили IV типа), факторы, захватывающие железо (протеазы, сидерофоры — пиохелин, пиовердин); цитотоксические факторы (пиоцианин, системы секреции III и VI типа (Т3SS и Т6SS), гемолизин, лейкоцидин, экзотоксины U, S, T, Y, и др); факторы, отвечающие за антибиотикорезистентность (модифицирующие ферменты, эффлюксные помпы), факторы, модулирующие иммунный ответ (эластаза, щелочная протеаза) [29,56].

Наличие многочисленных факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* предопределяет многовариантность патогенеза и тяжесть течения заболевания (рис. 1) [46].

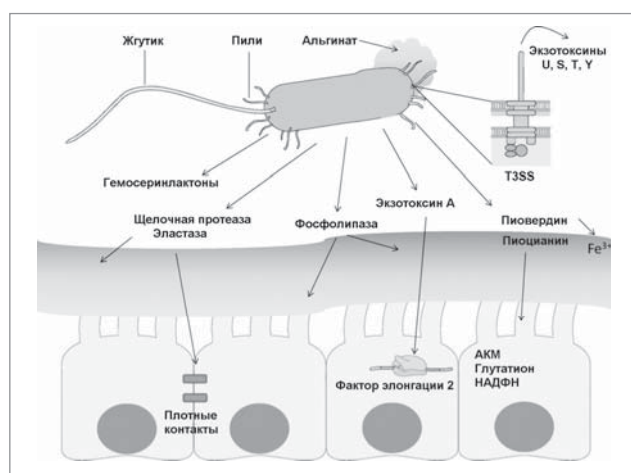


Рис. 1. Факторы вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* [58]

Индукция образ-распознающих рецепторов клеток респираторного тракта патоген-ассоциированными молекулярными структурами *Pseudomonas aeruginosa*

Поляризованные эпителиоциты дыхательных путей человека образуют первичный барьер, поддерживающий интерфейс «воздух-жидкость» на поверхности слизистой оболочки, и экспрессируют разнообразные образ-распознающие рецепторы, индукция которых патогенными ассоциированными молекулярными структурами (PAMP) предопределяет развитие воспалительного процесса. Основными PAMP *Pseudomonas aeruginosa* являются как структурные компоненты бактерий (LPS, липопротеиды, флагеллин жгутиков), генетический материал бактерий (ДНК), так и бактериальные токсины, которые вводятся бактерией в клетки-мишени при помощи Т3SS и Т6SS [26,40,70].

Рекогниция PAMP *Pseudomonas aeruginosa* эпителиоцитами осуществляется TLR, внутриклеточными сенсорами, которые могут реагировать на фагоцитированные бактериальные продукты, включая фрагменты клеточной стенки и ДНК.

Краткая характеристика сенсоров PAMP *Pseudomonas aeruginosa* представлена в табл. 1.

В рекогниции PAMP *Pseudomonas aeruginosa* принимает участие множество рецепторов и других семейств (табл. 2).

Toll-подобные рецепторы

Основными TLR, принимающими участие в рекогниции PAMP *Pseudomonas aeruginosa*, являются TLR2, TLR4,

Таблица 1

Характеристика суперсемейств PRR, участвующих в распознавании PAMP *Pseudomonas aeruginosa*

PRR	Локализация	Активаторы	Адаптерные молекулы	Факторы транскрипции	Эффекторные цитокины
Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor – TLR)	Мембраны клетки, мембраны эндосом	PAMP	MyD88	NF-κB AP-1	Провоспалительные цитокины
NOD-подобные рецепторы (Nod-like receptors – NLR)	Цитоплазма	PAMP	MyD88	NF-κB	IL-1β, IL-18
ДНК-сенсоры	Цитоплазма	дцДНК	STING	IRF NF-κB	Провоспалительные цитокины

Таблица 2

Клеточные рецепторы, активируемые *Pseudomonas aeruginosa* [31]

Клеточные рецепторы	Функция	Вид рецепторно-опосредованной интернализации <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fcγ-рецепторы	Связывание Fc участка IgG макроорганизма с опсонинами	Фагоцитоз
Рецепторы комплемента (CD11b/CR3)	Связывание iC3b комплемента с опсонинами	Фагоцитоз
Сквенджер-рецептор А	Связывание полисахаридов и липопротеинов	-
MARCO	Связывание полисахаридов	Фагоцитоз
гCFTRN	Гликан-хлоридный ионный канал	Фагоцитоз
Белки семейства кавеолинов (Cav-1, Cav-2)	Рафтинг липидов (с образованием кавеол), интегрирующий межклеточную трансдукцию	Инвазия
Гепарансульфатные протеогликаны	Связывание пилина, низкомолекулярных белков внешней мембраны, ионов	Инвазия/адгезия

TLR5 и TLR9 (табл. 3). TLR-ассоциированные сигнальные механизмы индуцируют экспрессию хемокинов и провоспалительных интерлейкинов, рекрутинг иммунцитов, обуславливая развитие воспалительного процесса [27].

TLR2

Образ-распознающие рецепторы TLR2 активируются липотейхоевыми кислотами, пептидогликанами, ди- и три-

ацилированными липопептидами, как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, микобактерий, простейших, дрожжей. TLR2 может гетеродимеризоваться с другими TLR, что позволяет ему взаимодействовать с широким спектром PAMP. В сочетании с TLR1 он распознает триацилированные липопептиды и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий; в то время как в комплексе с TLR6 он реагирует на диацилированные липопептиды [30]. Эффективное распознавание некоторых лигандов *Pseudomonas aeruginosa* зависит от гетеродимеров TLR2/TLR1 и TLR2/TLR6 [35].

Образ-распознающие рецепторы TLR2 эпителиоцитов участвуют в распознавании липопротеинов [24], TLR2 эпителиоцитов и моноцитов – компонентов внеклеточной капсулы [32], секретируемых токсинов ExoS [15], TLR2 эндотелиоцитов и лейкоцитов – LPS *Pseudomonas aeruginosa* [74].

Возбуждение TLR2 липопротеинами *Pseudomonas aeruginosa* обуславливает продукцию IL-8, ответственного за хемоаттракцию нейтрофилов [24]. Кроме того, стимуляция TLR2 вызывает активацию кальпаинов (Ca²⁺-зависимых цистеинпротеаз), которые расщепляют внутриклеточные соединительные белки (окклюдина и E-кадгерин), тем самым содействуя развитию отека легких и трансэпителиальной миграции нейтрофилов [8].

В то же время, рекогниция TLR2 компонентов *внеклеточной капсулы Pseudomonas aeruginosa*, через активацию ERK1/2 и p38-ассоциированных сигнальных путей, способствует продукции TNF-α [64]. Экзоэнзимы *S Pseudomonas aeruginosa* C-терминальным доменом взаимодействуют с TLR2, а N-терминальным доменом – с TLR4 моноцитарных клеток и способствуют, через активацию адаптерной молекулы MyD88 и NF-κB-ассоциированного сигнального пути, продукции провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-1β [15]. TLR2-ассоциированные сигнальные пути связаны с асиало-GM1-возбуждением при синегнойной инфекции. Взаимодействие PAMP *Pseudomonas aeruginosa* с рецепторами маннозы и TLR2 моноцитов приводит к синергической активации сигнальных провоспалительных каскадов. Одновременное блокирова-

Таблица 3

TLR различных клеток макроорганизма и PAMP *Pseudomonas aeruginosa* [36]

PAMP <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Клетки макроорганизма
TLR2/1 или -2/6	
Липопротеины	Эпителиоциты респираторного тракта
	Моноциты/макрофаги
	Дендритные клетки
LPS	Эндотелиоциты
	Лейкоциты
Капсульные компоненты	Моноциты/макрофаги
ExoS (экзоэнзим S)	Моноциты/макрофаги
GLP	Моноциты/макрофаги
TLR4	
LPS	Эндотелиоциты
	Моноциты/макрофаги
	Лейкоциты
Липопротеины	Эпителиоциты респираторного тракта
	Дендритные клетки
Капсульные компоненты	Моноциты/макрофаги
ExoS	Моноциты/макрофаги
GLP	Моноциты/макрофаги
TLR5	
Флагеллин	Эпителиоциты респираторного тракта, альвеолярные макрофаги
TLR9	
ДНК	Эпителиоциты респираторного тракта

ние двух рецепторов маннозы и TLR2 приводит к полному ингибированию продукции провоспалительных цитокинов [62].

Адаптерная молекула MyD88, которая участвует в передаче сигнала большинства типов TLR, взаимосвязана с NF-κB-ассоциированным сигнальным каскадом. Нокаутные мыши, лишённые гена протеина MyD88, высоко восприимчивы к синегнойной инфекции, а воспаление легочной ткани у них протекает с недостаточным рекрутингом провоспалительных клеток в очаг поражения [2]. Согласно данным экспериментальных исследований, проведённых у нокаутных мышей *Myd88*^{-/-}, которые экспрессируют трансген *CC10-MyD88*, экспрессия MyD88 только в эпителиальных клетках дыхательных путей достаточна для осуществления контроля синегнойной инфекции в легких [1]. Lilia A. Mijares и соавт. [1] считают, что при синегнойной инфекции эпителий дыхательных путей является основным источником IL-1R-связанных хемокинов, рекрутирующих нейтрофилы.

Активация сигнальных путей, ассоциированных с TLR2, проявляет неоднозначное влияние на саногенез синегнойной инфекции легких. Так, TLR2-дефицитные мыши (*Thr2*^{-/-}) отличаются резистентностью к развитию вторичного инфекционного процесса в легких, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*. По сравнению с мышами дикого типа, *Thr2*^{-/-} мыши характеризуются более высоким уровнем бактериального клиренса, более быстрым исчезновением бактериемии и более низким уровнем повреждения ткани легкого. Также у *Thr2*^{-/-} мышей наблюдается высокая продукция TNF-α и снижение активности высвобождения IL-10 в ткани легкого [66]. По всей вероятности, данный феномен связан со способностью TLR2 активировать продукцию IL-10, который через фактор транскрипции STAT3 подавляет IL-12. Так, стимуляция дендритных клеток агонистами TLR2 приводит к преимущественной продукции IL-10, который, в свою очередь, ингибирует IL-12p70 и IFN-γ [50]. Не исключено, что TLR2 контролирует пролиферацию, выживание и функциональную активность иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток [67].

TLR4

Во время развития воспалительного ответа при инфекции, индуцированной палочкой сине-зелёного гноя, основным лигандом TLR4 является липополисахарид *Pseudomonas aeruginosa* [45].

Липополисахариды составляют 90% стенки бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Молекула LPS состоит из внеклеточных O-антигенов, центральной зоны и липида А, связанного с бактериальной стенкой (рис. 2) [33].

Активность возбуждения TLR4 ассоциирована с сигнальной активностью липида А LPS и зависит от состоя-

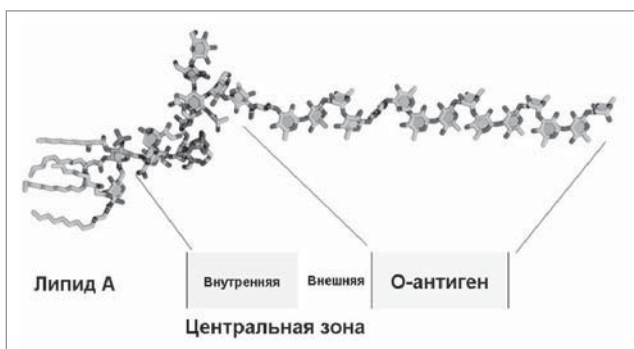


Рис. 2. Строение молекулы липополисахарида *Pseudomonas aeruginosa* [75]

ния ацилирования его боковых цепей. Так, гекса-ацилированный липид А *Pseudomonas aeruginosa* ассоциирован с более выраженной воспалительной реакцией, в то время как липид А с более низкими уровнями ацилирования приводит к продукции более низких уровней провоспалительных цитокинов [39,49].

Рекогниция липида А LPS при помощи TLR4 является достаточно сложным процессом. Первоначально LPS связывается с конститутивно и индуцибельно продуцируемым клетками печени гликозилированным полипептидом — LPS-связывающим протеином (LPS-binding protein — LBP), уровень продукции которого увеличивается, примерно, в 10 раз в ответ на воспалительные раздражители. Протеин LBP передает LPS солотабной молекуле CD14 или мембранно-связанной молекуле CD14. Причем, чем ниже уровень концентрации солотабной молекулы CD14, тем большая часть LPS достигает мембранно-связанной молекулы CD14, которая, взаимодействуя с мембранно-ассоциированным аксессуарным фактором 2 миелоидной дифференцировки (accessory protein myeloid differentiation factor 2 — MD-2), передает LPS на TLR4 [10].

Взаимодействие липида А с TLR4 приводит к активации адаптерных молекул MyD88 и TRIF. Рекогниция LPS при помощи TLR4 является важнейшим событием, которое определяет элиминацию *Pseudomonas aeruginosa*. Возбуждение TLR4 сопровождается активацией двух адаптерных молекул — протеина 88 первичного ответа миелоидной дифференциации (myeloid differentiation primary response 88 — MyD88) и TIR-домена, содержащего адаптерную молекулу, которая индуцирует продукцию IFN-β (TIR domain-containing adaptor-inducing IFN-β — TRIF). Активация адаптерной молекулы MyD88 через NF-κB-сигнальный путь индуцирует продукцию воспалительных хемокинов, рекрутирующих нейтрофилы к месту инфекционного поражения, и цитокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α); а возбуждение TRIF-ассоциированного внутриклеточного каскада предопределяет продукцию интерферонов I типа. В свою очередь, интерфероны I типа ингибируют MyD88-ассоциированные воспалительные реакции путем ограничения активации инфламмасом, тем самым защищая ткань легкого от воспалительного повреждения [25,41,65].

LPS *Pseudomonas aeruginosa*, активируя сигнальный путь TLR4/MyD88/NF-κB, индуцирует экспрессию микроРНК-301b, основная мишень которой с-Myb индуцирует продукцию противовоспалительных цитокинов IL-4, TGF-β1 и подавляет продукцию провоспалительных цитокинов CCL3 и IL-17A. Таким образом, микроРНК-301b, подавляя функциональную активность с-Myb, ингибирует противовоспалительный ответ *Pseudomonas aeruginosa*. Представляет интерес тот факт, что кофеин уменьшает экспрессию микроРНК-301b [44].

Данные MyD88- и TRIF-ассоциированные сигнальные пути TLR4 необходимы для регуляции активности воспалительного ответа при инвазии *Pseudomonas aeruginosa*. Во время острой инфекции липид А непосредственно влияет на степень экспрессии воспалительных цитокинов, продуцируемых клетками-хозяевами, хотя эта специфичность ограничена у человека по сравнению с мышинным TLR4 [25].

Однако острый инфекционный процесс в легочной ткани, индуцированный *Pseudomonas aeruginosa*, у мутантных мышей *Thr4*^{-/-}, несмотря на то, что сопровождается относительным снижением уровня продукции провоспалительных цитокинов, не отличается достоверным изменением скорости бактериального клиренса и уровня летальности. В то же время сочетанный дефицит TLR4

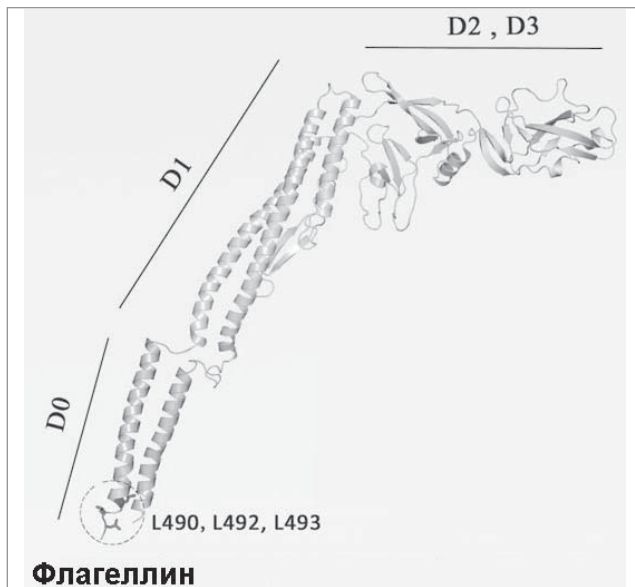


Рис. 3. Структура молекулы флагеллина *Pseudomonas aeruginosa* [76]

и TLR5 сопровождается повышением восприимчивости к развитию инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в легочной ткани [51].

TLR5

Важнейшим фактором вирулентности множества штаммов *Pseudomonas aeruginosa* является флагеллин, представляющий собой основной компонент жгутиков бактерий, который распознается TLR5 [16,19]. Флагеллин разнообразных видов бактерий имеет общую доменную структуру: консервативные домены D0 и D1 составляют ядро, упакованное с помощью межсубъединичных взаимодействий во флагеллярной нити, а варибельные домены D2 и D3 выступают наружу молекулы (рис. 3) [5].

TLR5-связывающий сайт флагеллина *Pseudomonas aeruginosa* находится в пределах консервативной области, где располагаются 88–97 аминокислотных остатков, а мутации, которые сопровождаются изменением структуры в данной области, значительно снижают аффинитет флагеллина к TLR5 [54].

На цитоплазматической мембране эпителиоцитов респираторного тракта человека TLR5 локализируются как в апикальной, так и в базолатеральной областях, но при возбуждении клетки происходит транслокация базолатерально расположенных рецепторов на апикальную поверхность мембраны клетки [36,43]. Представляет интерес особенность функционирования TLR5 в гемопозитических клетках. Так, установлено, что в состоянии покоя нейтрофилов человека TLR5 преимущественно локализируются внутриклеточно, и только после активации гетеродимера TLR1/2 встраиваются в цитоплазматическую мембрану, приобретая способность взаимодействовать с флагеллином [42].

Результаты нескольких исследований подтверждают ключевую роль TLR5 в провоспалительном ответе организма на синегнойную инфекцию легких. Так, установлено, что TLR5 высоко экспрессирован клетками человеческой и мышьиной легочной ткани: эпителиальными клетками дыхательных путей, альвеолярными макрофагами и нейтрофилами [32,53].

Связывание флагеллина с эктодоменом TLR5 индуцирует димеризацию рецептора [14]. Активация TLR5 воз-

буждает MyD88-зависимый сигнальный путь, который активирует фактор транскрипции NF-κB, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов [60].

Согласно данным Delphine Descamps и соавт. [68], рецепторы TLR5 (но не TLR4) и адаптерная молекула MyD88 имеют первостепенное значение в процессах активации для фагоцитоза и киллинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa*. В частности, мутантные бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, характеризующиеся нарушениями строения мономера D1 (PAKL88 или PAKL94), высокорезистентны к киллингу, а у нокаутных мышей *Thr5^{-/-}* и *myd88^{-/-}* бактериальный клиренс не достигает уровня эффективной активности. Активация TLR5 играет важную роль в интернализации бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и в индукции синтеза IL-1β, который предопределяет уровень активности фагоцитоза бактерий альвеолярными макрофагами.

Raquel Farias и Simon Rousseau [18] продемонстрировали, что возбуждение флагеллином *Pseudomonas aeruginosa* рецептора TLR5 приводит к активации сигнального пути TAK1→IKK→βTPL2→MKK1/MKK2 и продукции IL-33.

Согласно данным Adam A. Anas и соавт. [32], TLR5-MyD88 сигнальный путь является ключевым компонентом механизма рекрутирования нейтрофилов в очаг поражения легких при инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

С другой стороны, представлены убедительные доказательства о том, что активация флагеллином *Pseudomonas aeruginosa* рецепторов TLR5 способствует индукции супрессорных клеток миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells – MDSC) и экспрессии рецептора CXCR4 на активных MDSC. Известно, что *Pseudomonas aeruginosa*-индуцированные MDSC существенно ингибируют пролиферацию CD4+, CD8+ T-клеток и Th17-ассоциированный клеточный ответ, который играет ключевую роль в развитии воспаления легких [20]. В частности, Th17-клетки секретируют IL-17, который усиливает продукцию фактора роста G-CSF, повышающего мобилизацию нейтрофилов из костного мозга [23].

TLR9

В отличие от других TLR, рецепторы TLR9 функционируют в эндосомах, где они обнаруживают метилированные CpG мотивы бактериальной ДНК [12,36]. Возбуждение TLR9, преимущественно, обуславливает противовоспалительный эффект, сопровождаемый высоким уровнем продукции IL-10 и низким уровнем продукции TNF-α, IL-6, IL-12p70 и IFN-α. CD4+ T-клетки, возбужденные дендритными клетками с активированными TLR9, дефектны по продукции Th1 и Th17-ассоциированных цитокинов [7].

Fatima BenMohamed и соавт. [69] продемонстрировали, что нокаутные мыши TLR9^{-/-} отличаются от мышей дикого типа высокой резистентностью к летальной легочной инфекции *Pseudomonas aeruginosa*. По мнению авторов, резистентность нокаутных мышей *Thr9^{-/-}* к *Pseudomonas aeruginosa* обусловлена более высоким уровнем легочного бактериального клиренса, макрофагального киллинга бактерий, продукцией IL-1β и монооксида азота (NO).

Развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, схематично представлено на рисунке 4.

Таким образом, рецепторы TLR2, TLR4, TLR5, TLR9 различных типов клеток участвуют в рекогниции PAMP *Pseudomonas aeruginosa*, индуцируя механизмы врожденного иммунного ответа. Однако необходимо отметить, что

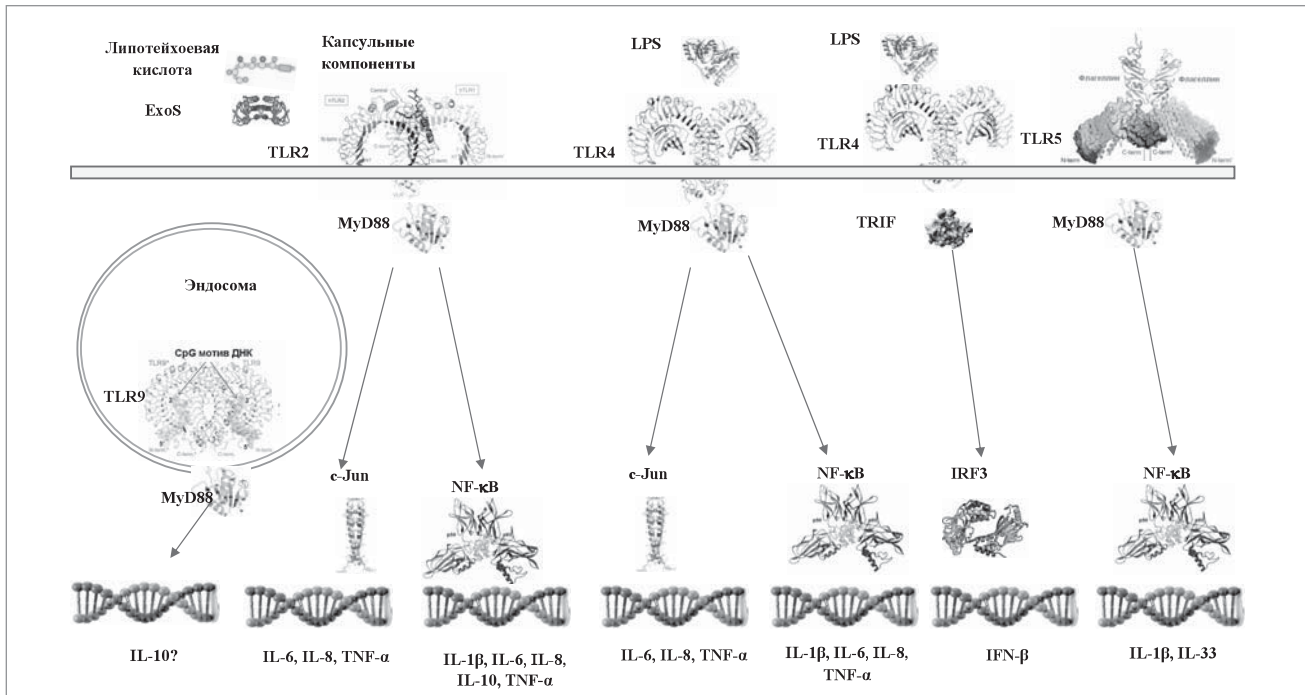


Рис. 4. Развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, индуцированной *Pseudomonas aeruginosa*

TLR2, TLR4 и TLR9 не являются критическими факторами в процессе элиминации *Pseudomonas aeruginosa* из легких: синегнойная инфекция у нокаутных мышей *Tlr2*^{-/-} характеризуется селективным дефектом рекрутинга нейтрофилов; у нокаутных мышей *Tlr4*^{-/-} — снижением уровня продукции широкого спектра провоспалительных цитокинов. В то же время нокаутные мыши *Tlr2*^{-/-}/*Tlr4*^{-/-} способны к выздоровлению при развитии инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [51].

NLRC4-инфламмоса

Для реализации TLR-ассоциированного цитокинового ответа, который сопровождается внутриклеточной продукцией про-IL-1 и про-IL-18, необходимо участие макромолекулярных структур инфламмосом, расщепляющих при помощи каспазы-1 проформы интерлейкинов, что приводит к формированию активных форм интерлейкинов [28,34]. При синегнойной инфекции в активации проформ интерлейкинов участвует NLRC4-инфламмоса макрофагов, которая у человека активируется продуктами системы секреции T3SS *Pseudomonas aeruginosa*, в частности PcrV (type III secretion protein PcrV) (рис. 5) [17,37,71,76].

Активация NLRC4-инфламмосы осуществляется через апоптоз-ингибирующий белок семейства NLR (NLR family apoptosis inhibitory protein — NLRB1/NAIP), представляющий собой молекулярный сенсор PAMP патогенов. В геноме человека, в отличие от генома мышей, существует только один ген, кодирующий NAIP. Кроме того, человеческий NAIP реагирует только на игольный белок системы T3SS, в то время как у мышей NAIP1 взаимодействует с игольным белком T3SS, NAIP2 реагирует на стержневой белок T3SS, NAIP5 и NAIP6 распознают флагеллин [73].

Белки NAIP являются представителями семейства NLR, которые содержат NOD/Nacht, LRR и 3 BIR домена. NLRC4-инфламмоса, основой которой является белок NLRC4 (IPAF, CARD12, CLAN и CLR2.1), экспрессируется в миелоидных клетках и активируется

некоторыми грамотрицательными бактериями, обладающими системой секреции III (type III secretion system — T3SS) или IV (T4SS) типа, в частности *Pseudomonas aeruginosa* [61,76]. Молекула NLRC4 состоит из 1024 аминокислотных остатков и содержит домен CARD, расположенный в N-терминальном конце, домены NACHT-NAD

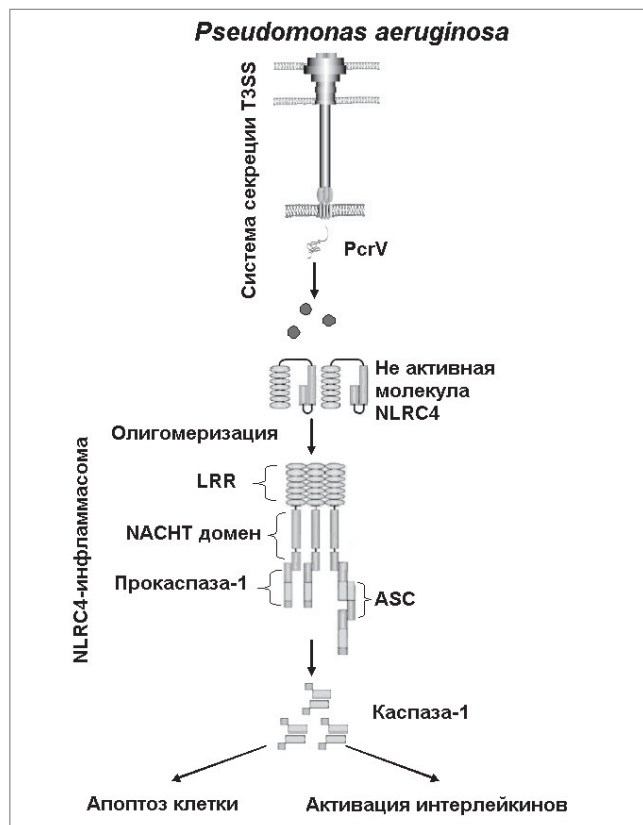


Рис. 5. Активация NLRC4-инфламмосы, индуцированная *Pseudomonas aeruginosa*

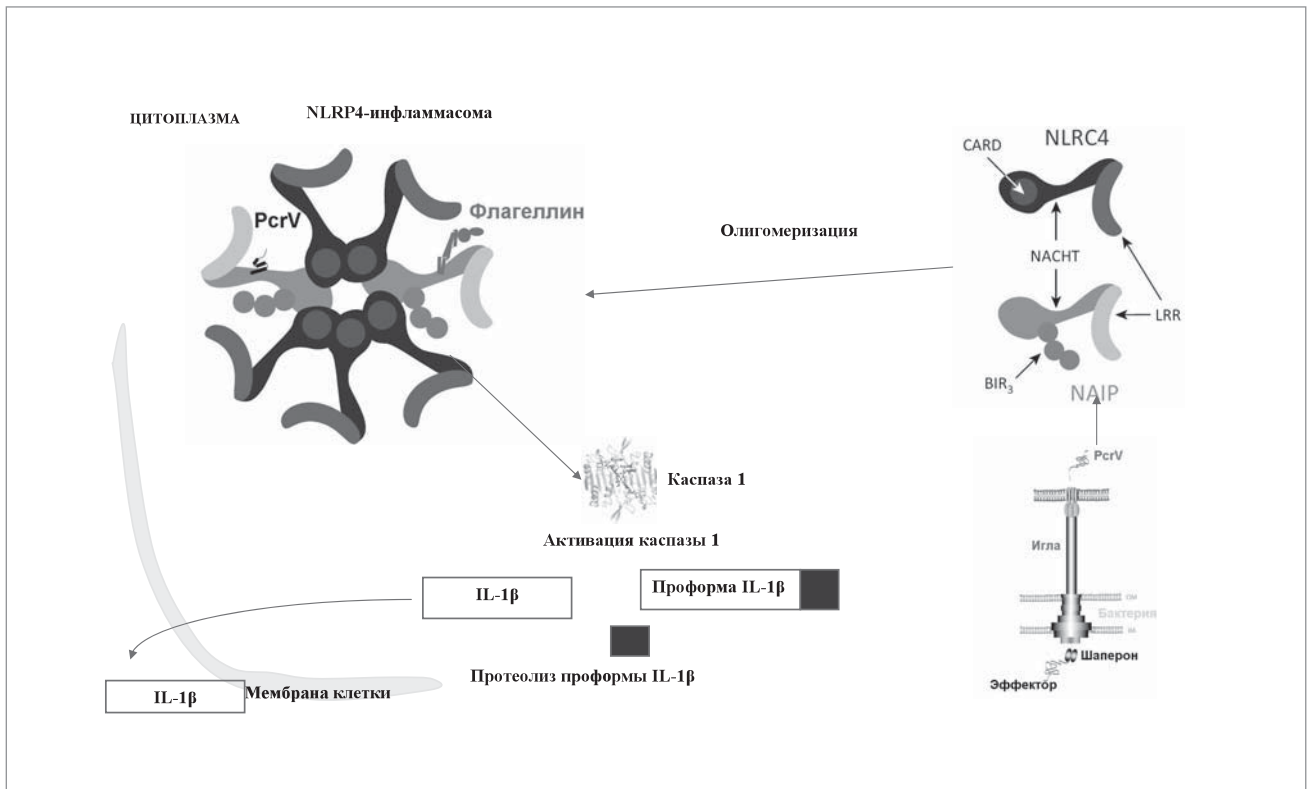


Рис. 6. Активация интерлейкинов NLRC4-инфламмосомой альвеолярных макрофагов при пневмонии, индуцированной *Pseudomonas aeruginosa*

(nucleotide oligomerization binding domain), локализованные в центральном регионе, и четыре мотива LRR (leucine-rich repeat) в С-терминальном конце. В условиях отсутствия лиганда молекула NLRC4 за счет стабилизирующего взаимодействия домена крылатой спирали с субдоменом NACHT NBD (nucleotide binding domain) находится в закрытой конформации. А домен LRR обеспечивает пространственное замедление олигомеризации молекулы NLRC4. Взаимодействие NLRC4 с активированным лигандом NAIP приводит к вращению домена LRR или к лиганд-ассоциированной делеции домена LRR, что обуславливает активацию молекулы NLRC4 и ее олигомеризацию с формированием NLRC4-инфламмосомы. Основным триггером NLRC4-инфламмосомы у человека при синегнойной инфекции является бактериальный PcrV T3SS [3,59].

Образование NLRC4-инфламмосомы во время инфекционного процесса, индуцированного *Pseudomonas aeruginosa*, обуславливает активацию прокаспазы-1, которая расщепляет проформы интерлейкинов, что приводит к секреции IL-1, IL-18 из макрофагов, инициируя воспалительную реакцию (рис. 6) [47].

Активация NLRC4-инфламмосомы в ответ на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* может привести к особой форме гибели альвеолярных макрофагов и нейтрофилов — пироптозу. Пироптоз — это запрограммированная каспазо-1-индуцированная провоспалительная гибель клетки, в основе которой лежит избыточная продукция активных форм IL-1. Пироптоз является очень быстрым процессом, который ведет к фрагментации ДНК, формированию цитоплазматических пор и осмотическому лизису клетки. Пироптоз, как механизм, при помощи которого активированные макрофаги быстро реагируют

на внутриклеточные бактериальные агенты и РAMP высвобождением большого количества активных цитокинов IL-1β, IL-18 во внеклеточное пространство, является важнейшим компонентом воспалительного процесса [6,13,38]. Однако, по мнению Oliver Kerr и соавт. [48], в настоящее время нельзя однозначно признать пироптоз, который может быть вызван как инфекционными, так и неинфекционными факторами, особой формой смерти клетки. Существует вероятность, что данный процесс представляет вариант апоптоза или некроптоза.

Инфламмосомо-зависимая секреция интерлейкинов и пироптоз способствуют контролю над инфекцией *Pseudomonas aeruginosa* в естественных условиях.

Необходимо отметить, что некоторые Т3SS-ассоциированные эффекторные белки *Pseudomonas aeruginosa* (ExoS и ExoU) ингибируют активность NLRC4-инфламмосомы в макрофагах [11]. Т3SS-эффекторы ExoU и ExoS подавляют каспазу-1 за счет фосфолипазы A2 и АДФ-рибозилтрансферазной активности, соответственно [27].

Taylor S. Cohen и Alice S. Prince [9] считают, что IL-1, IL-18, каспаза-1, IL-1R и IL-18R являются потенциальными терапевтическими целями, воздействие на которые будет способствовать ограничению патологических последствий инфекции и улучшению бактериального клиренса *Pseudomonas aeruginosa*. В определенных условиях использование лекарственных средств, влияющих на активность данных молекулярных компонентов воспаления, может обеспечить модулирование активностью инфламмосомы в респираторном тракте. Ингибирование специфических патологических воспалительных реакций в условиях острого воспаления легких может стать эффективным направлением лечения синегнойной инфекции при проведении традиционной антибактериальной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Airway epithelial MyD88 restores control of *Pseudomonas aeruginosa* murine infection via an IL-1-dependent pathway / L. A. Mijares, T. Wangdi, C. Sokol [et al.] // *J. Immunol.* — 2011. — Jun. 15. — P. 186 (12). — P. 7080—8. doi: 10.4049/jimmunol.1003687.
2. An essential role for non-bone marrow-derived cells in control of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / A. M. Hajjar, H. Harowicz, H. D. Liggitt [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 33 (5). — P. 470—5. doi: 10.1165/rcmb.2005-0199OC.
3. Animal NLRs provide structural insights into plant NLR function / A. Bentham, H. Burdett, P. A. Anderson [et al.] // *Ann Bot.* — 2016. — Aug 25. pii: mcw171.
4. Association between *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion, antibiotic resistance, and clinical outcome: a review / T. Sawa, M. Shimizu, K. Moriyama, J. P. Wiener-Kronish // *MBio.* — 2015. — Sep. 1. — Vol. 6 (5). — e00981—15. doi: 10.1128/mBio.00981—15.
5. Beatson S. A. Variation in bacterial flagellins: from sequence to structure / S. A. Beatson, T. Minamino, M. J. Pallen // *Trends Microbiol.* — 2006. — Vol. 14. — P. 151—5. doi: 10.1016/j.tim.2006.02.008.
6. Bleriot C. The interplay between regulated necrosis and bacterial infection / C. Bleriot, M. Lecuit // *Cell Mol. Life Sci.* — 2016. — Vol. 73 (11—12). — P. 2369—78. doi: 10.1007/s00018—016—2206—1.
7. Burn injury triggered dysfunction in dendritic cell response to TLR9 activation and resulted in skewed T cell functions / H. Shen, P. E. de Almeida, K. H. Kang [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7 (11). e50238. doi: 10.1371/journal.pone.0050238.
8. Chun J. TLR2-induced calpain cleavage of epithelial junctional proteins facilitates leukocyte transmigration / J. Chun, A. Prince // *Cell Host Microbe.* — 2009. — Jan. 22. — Vol. 5 (1). — P. 47—58. doi: 10.1016/j.chom.2008.11.009.
9. Cohen T. S. Activation of inflammasome signaling mediates pathology of acute *P. aeruginosa* pneumonia / T. S. Cohen, A. S. Prince // *J. Clin. Invest.* — 2013. — Vol. 123 (4). — P. 1630—7. doi: 10.1172/JCI66142.
10. Computational Approaches to Toll-Like Receptor 4 Modulation / J. M. Billod, A. Lacetera, J. Guzman-Caldentey, S. Martin-Santamaria // *Molecules.* — 2016 Jul. 30. — Vol. 21 (8). pii: E994. doi: 10.3390/molecules21080994.
11. Cunha L. D. Subversion of inflammasome activation and pyroptosis by pathogenic bacteria / L. D. Cunha, D. S. Zamboni // *Front Cell Infect. Microbiol.* — 2013. — Nov. 26. — Vol. 3. — P. 76. doi: 10.3389/fcimb.2013.00076.
12. Cutting edge: natural DNA repetitive extragenic sequences from gram-negative pathogens strongly stimulate TLR9 / M. Magnusson, R. Tobes, J. Sancho, E. Pareja // *J. Immunol.* — 2007. — Jul. 1. — Vol. 179 (1). — P. 31—5. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.31.
13. de Vasconcelos N. M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms / N. M. de Vasconcelos, N. Van Opdenbosch, M. Lamkanfi // *Cell Mol. Life Sci.* — 2016. — Vol. 73 (11—12). — P. 2335—47. doi: 10.1007/s00018-016-2204-3.
14. Determination of the physiological 2:2 TLR5:flagellin activation stoichiometry revealed by the activity of a fusion receptor / K. Ivicak-Kocjan, G. Panter, M. Bencina, R. Jerala // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2013. — Vol. 435. — P. 40—5. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.04.030.
15. Different domains of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S activate distinct TLRs / S. Epelman, D. Stack, C. Bell [et al.] // *J. Immunol.* — 2004. — Aug. 1. — Vol. 173 (3). — P. 2031—40. doi: 10.4049/jimmunol.173.3.2031.
16. Distinctive Recognition of Flagellin by Human and Mouse Toll-Like Receptor 5 / V. Forstneric, K. Ivicak-Kocjan, A. Ljubetic [et al.] // *PLoS One.* — 2016. — Jul. 8. — Vol. 11 (7):e0158894. doi: 10.1371/journal.pone.0158894.
17. Evasion of inflammasome activation by microbial pathogens / T. K. Ulland, P. J. Ferguson, F. S. Sutterwala [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2015. — Vol. 125 (2). — P. 469—77. doi: 10.1172/JCI75254.
18. Farias R. The TAK1→IKKβ→TPL2→MKK1/MKK2 Signaling Cascade Regulates IL—33 Expression in Cystic Fibrosis Airway Epithelial Cells Following Infection by *Pseudomonas aeruginosa* / R. Farias, S. Rousseau // *Front Cell Dev. Biol.* — 2016. — Jan. 11. — Vol. 3. — P. 87. doi: 10.3389/fcell.2015.00087.
19. Flagellin concentrations in expectorations from cystic fibrosis patients / V. Balloy, G. Thevenot, T. Bienvenu [et al.] // *BMC Pulm Med.* — 2014. — Jun 9. — Vol. 14. — P. 100. doi: 10.1186/1471-2466-14-100.
20. Flagellin induces myeloid-derived suppressor cells: implications for *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis lung disease / N. Rieber, A. Brand, A. Hector [et al.] // *J. Immunol.* — 2013. — Feb. 1. — Vol. 190 (3). — P. 1276—84. doi: 10.4049/jimmunol.1202144.
21. Folgori L. Healthcare-Associated Infections in Pediatric and Neonatal Intensive Care Units: Impact of Underlying Risk Factors and Antimicrobial Resistance on 30-Day Case-Fatality in Italy and Brazil / L. Folgori, P. Bernaschi, S. Piga // *Infect Control Hosp Epidemiol.* — 2016. — Aug. 11. — P. 1—8. doi: 10.1017/ice.2016.185.
22. Galal Y. S. Ventilator-Associated Pneumonia: Incidence, Risk Factors and Outcome in Paediatric Intensive Care Units at Cairo University Hospital / Y. S. Galal, M. R. Youssef, S. K. Ibrahim // *J. Clin. Diagn Res.* — 2016. — Vol. 10 (6). — SC06—11. doi: 10.7860/JCDR/2016/18570.7920.
23. IL-23/IL-17/G-CSF pathway is associated with granulocyte recruitment to the lung during African swine fever / Z. Karalyan, H. Voskanyan, Z. Ter-Pogossyan [et al.] // *Vet. Immunol. Immunopathol.* — 2016. — Oct. 15. — Vol. 179. — P. 58—62. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.08.005.
24. Inhibition of Toll-like receptor 2-mediated interleukin-8 production in Cystic Fibrosis airway epithelial cells via the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor / C. M. Greene, H. Ramsay, R. J. Wells [et al.] // *Mediators Inflamm.* — 2010. — 2010:423241. doi: 10.1155/2010/423241.
25. Innate immune signaling activated by MDR bacteria in the airway / D. Parker, D. Ahn, T. Cohen [et al.] // *Physiol. Rev.* — 2016. — Vol. 96 (1). — P. 19—53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
26. Kato K. MUC1 regulates epithelial inflammation and apoptosis by PolyI:C through inhibition of Toll/IL-1 receptor-domain-containing adapter-inducing IFN-beta (TRIF) recruitment to Toll-like receptor 3 / K. Kato, E. P. Lillehoj, K. C. Kim // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2014. — Vol. 51 (3). — P. 446—54. doi: 10.1165/rcmb.2014-0018OC.
27. Lavoie E. G. Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection / E. G. Lavoie, T. Wangdi, B. I. Kazmierczak // *Microbes Infect.* — 2011. — Vol. 13 (14—15). — P. 1133—45. doi: 10.1016/j.micinf.2011.07.011.
28. Lechtenberg B. C. Structural mechanisms in NLR inflammasome signaling / B. C. Lechtenberg, P. D. Mace, S. J. Riedl // *Curr. Opin. Struct. Biol.* — 2014. — Vol. 29. — P. 17—25. doi: 10.1016/j.sbi.2014.08.011.
29. Lee J. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa* / J. Lee, L. Zhang // *Protein Cell.* — 2015. — Vol. 6 (1). — P. 26—41. doi: 10.1007/s13238—014—0100-x.
30. Lipoteichoic acids as a major virulence factor causing inflammatory responses via Toll-like receptor 2 / S. S. Kang, J. R. Sim, C. H. Yun, S. H. Han // *Arch. Pharm Res.* — 2016. — Aug. 8.
31. Lovewell R. R. Mechanisms of phagocytosis and host clearance of *Pseudomonas aeruginosa* / R. R. Lovewell, Y. R. Patankar, B. Berwin // *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* — 2014. — Apr. 1. — Vol. 306 (7). — P. 591—603. doi: 10.1152/ajplung.00335.2013.
32. Lung epithelial MyD88 drives early pulmonary clearance of *Pseudomonas aeruginosa* by a flagellin dependent mechanism / A. A. Anas,

- M. H. van Lieshout, T. A. Clausius [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2016. — Aug. 1. — Vol. 311 (2). — P. 219—28. doi: 10.1152/ajplung.00078.2016.
33. Maldonado R. F. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection / R. F. Maldonado, I. Sa-Correia, M. A. Valvano // *FEMS Microbiol Rev.* — 2016. — Vol. 40 (4). — P. 480—93. doi: 10.1093/femsre/fuw007.
34. Maltez V. I. Reassessing the Evolutionary Importance of Inflammasomes / V. I. Maltez, E. A. Miao // *J. Immunol.* — 2016. — Feb. 1. — Vol. 196 (3). — P. 956—62. doi: 10.4049/jimmunol.1502060.
35. Mayer A. K. Differential recognition of TLR-dependent microbial ligands in human bronchial epithelial cells / Mayer A. K., Muehmer M., Mages J. [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Mar. 1. — Vol. 178 (5). — P. 3134—42. PMID: 17312161.
36. Mclsaac S. M. Toll-like receptors in the host defense against *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection and cystic fibrosis / S. M. Mclsaac, A. W. Stadnyk, T. J. Lin // *J. Leukoc. Biol.* — 2012. — Vol. 92 (5). — P. 977—85. doi: 10.1189/jlb.0811410.
37. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights / S. K. Vanaja, V. A. Rathinam, K. A. Fitzgerald [et al.] // *Trends Cell Biol.* — 2015. — Vol. 25 (5). — P. 308—15. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.009.
38. Neutrophil pyroptosis mediates pathology of *P. aeruginosa* lung infection in the absence of the NADPH oxidase NOX2 / Ryu J. C., Kim M. J., Kwon Y. [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2016. — Aug. 24. doi: 10.1038/mi.2016.73.
39. Pier G. B. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2007. — Vol. 297 (5). — P. 277—95. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.03.012.
40. PPAR γ inhibits airway epithelial cell inflammatory response through a MUC1-dependent mechanism / Y. S. Park, E. P. Lillehoj, K. Kato [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2012. — Apr. 1. — Vol. 302 (7). — P. 679—87. doi: 10.1152/ajplung.00360.2011.
41. Pretreatment of lipopolysaccharide (LPS) ameliorates D-GalN/LPS induced acute liver failure through TLR4 signaling pathway / Zhang S., Yang N., Ni S. [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2014. — Sep. 15. — Vol. 7 (10). — P. 6626—34. PMID: 25400741.
42. *Pseudomonas aeruginosa* evasion of phagocytosis is mediated by loss of swimming motility and is independent of flagellum expression / E. Amiel, R. R. Lovewell, G. A. O'Toole [et al.] // *Infect Immun.* — 2010. — Vol. 78 (7). — P. 2937—45. doi: 10.1128/IAI.00144—10.
43. *Pseudomonas aeruginosa* flagella activate airway epithelial cells through asialoGM1 and toll-like receptor 2 as well as toll-like receptor 5 / R. Adamo, S. Sokol, G. Soong [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2004. — Vol. 30 (5). — P. 627—34. doi: 10.1165/rcmb.2003-0260OC.
44. *Pseudomonas aeruginosa* infection augments inflammation through miR-301b repression of c-Myb-mediated immune activation and infiltration / X. Li, S. He, R. Li [et al.] // *Nat. Microbiol.* — 2016. — Aug. 8. — Vol. 1 (10). — P. 16132. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.132.
45. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane vesicles modulate host immune responses by targeting the Toll-like receptor 4 signaling pathway / K. Zhao, X. Deng, C. He [et al.] // *Infect. Immun.* — 2013. — Vol. 81 (12). — P. 4509—18. doi: 10.1128/IAI.01008—13.
46. *Pseudomonas aeruginosa* renews its virulence factors / P. Huber, P. Basso, E. Reboud, I. Attree // *Environ Microbiol Rep.* — 2016. — Jul. 18. doi: 10.1111/1758—2229.12443.
47. *Pseudomonas aeruginosa* type-3 secretion system dampens host defense by exploiting the NLRC4-coupled inflammasome / E. Faure, J. B. Mear, K. Faure, [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2014. — Apr. 1. — Vol. 189 (7). — P. 799—811. doi: 10.1164/rccm.201307-1358OC.
48. Pyroptosis — a cell death modality of its kind? / O. Kepp, L. Galluzzi, L. Zitvogel, G. Kroemer // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40 (3). — P. 627—30. doi: 10.1002/eji.200940160.
49. Ranf S. Immune Sensing of Lipopolysaccharide in Plants and Animals: Same but Different / S. Ranf // *PLoS Pathog.* — 2016. — Jun 9. — Vol. 12 (6):e1005596. doi: 10.1371/journal.ppat.1005596.
50. Re F. IL-10 released by concomitant TLR2 stimulation blocks the induction of a subset of Th1 cytokines that are specifically induced by TLR4 or TLR3 in human dendritic cells / F. Re, J. L. Strominger // *J. Immunol.* — 2004. — Dec. 15. — Vol. 173 (12). — P. 7548—55. doi: 10.4049/jimmunol.173.12.7548.
51. Redundant Toll-like receptor signaling in the pulmonary host response to *Pseudomonas aeruginosa* / S. J. Skerrett, C. B. Wilson, H. D. Liggitt, A. M. Hajjar // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2007. — Vol. 292 (1). — P. 312—22. doi: 10.1152/ajplung.00250.2006.
52. Resistance to tobramycin and colistin in isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from chronically colonized patients with cystic fibrosis under antimicrobial treatment / G. Valenza, K. Radike, C. Schoen, S. Horn [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 42 (11—12). — P. 885—9. doi: 10.3109/00365548.2010.509333.
53. Role of Toll-like receptor 5 in the innate immune response to acute *P. aeruginosa* pneumonia / A. E. Morris, H. D. Liggitt, T. R. Hawn, S. J. Skerrett // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2009. — Vol. 297 (6). — P. 1112—9. doi: 10.1152/ajplung.00155.2009.
54. Roles of specific amino acids in the N terminus of *Pseudomonas aeruginosa* flagellin and of flagellin glycosylation in the innate immune response / A. Verma, S. K. Arora, S. K. Kuravi, R. Ramphal // *Infect Immun.* — 2005. — Vol. 73 (12). — P. 8237—46. doi: 10.1128/IAI.73.12.8237—8246.2005.
55. Sandiumenge A. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management / A. Sandiumenge, J. Rello // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2012. — Vol. 18 (3). — P. 187—93. doi: 10.1097/MCP.0b013e328351f974.
56. Sawa T. The molecular mechanism of acute lung injury caused by *Pseudomonas aeruginosa*: from bacterial pathogenesis to host response / Sawa T. // *J. Intensive Care.* — 2014. — Feb. 18. — Vol. 2 (1). — P. 10. doi: 10.1186/2052-0492-2-10.
57. Selective Sweeps and Parallel Pathoadaptation Drive *Pseudomonas aeruginosa* Evolution in the Cystic Fibrosis Lung / J. Diaz Caballero, S. T. Clark, B. Coburn [et al.] // *MBio.* — 2015. — Sep. 1. — Vol. 6 (5):e00981—15. doi: 10.1128/mBio.00981-15.
58. Shaan L. Gellatly. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses / L. Shaan Gellatly, E. W. Robert // *Pathog Dis.* — 2013. — Vol. 67 (3). — P. 159—73. doi: 10.1111/2049-632X.12033.
59. Sharma D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation / D. Sharma, T. D. Kanneganti // *J. Cell Biol.* — 2016. — Jun. 20. — Vol. 213 (6). — P. 617—29. doi: 10.1083/jcb.201602089.
60. Structural basis of TLR5-flagellin recognition and signaling / S. Yoon, O. Kurnasov, V. Natarajan, M. Hong [et al.] // *Science.* — 2012. — Vol. 335. — P. 859—64. doi: 10.1126/science.1215584.
61. Sutterwala F. S. NLRC4/IPAF: a CARD carrying member of the NLR family / F. S. Sutterwala, R. A. Flavell // *Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 130 (1). — P. 2—6. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.011.
62. Synergistic regulation of *Pseudomonas aeruginosa*-induced cytokine production in human monocytes by mannose receptor and TLR2 / P. Xaplanteri, G. Lagoumintzis, G. Dimitracopoulos, F. Paliogianni // *Eur. J. Immunol.* — 2009. — Vol. 39 (3). — P. 730—40. doi: 10.1002/eji.200838872.
63. The *Pseudomonas aeruginosa* oxidative stress regulator OxyR influences production of pyocyanin and rhamnolipids: protective role of pyocyanin / T. Vinckx, Q. Wei, S. Matthijs [et al.] // *Microbiol. Open.* — 2010. — Vol. 156 (Pt 3). — P. 678—86. doi: 10.1099/mic.0.031971-0.

64. TNF-alpha induction by *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide or slime-glycolipoprotein in human monocytes is regulated at the level of Mitogen-activated Protein Kinase activity: a distinct role of Toll-like receptor 2 and 4 / G. Lagoumintzis, P. Xaplanteri, G. Dimitracopoulos, F Paliogianni // *Scand. J. Immunol.* — 2008. — Vol. 67 (2). — P. 193—203. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.02053.x.
65. Toll/IL-1 domain-containing adaptor inducing IFN- β (TRIF) mediates innate immune responses in murine peritoneal mesothelial cells through TLR3 and TLR4 stimulation / Hwang E. H., Kim T. H., Oh S. M. [et al.] // *Cytokine.* — 2016. — Vol. 77. — P. 127—34. doi: 10.1016/j.cyto.2015.11.010.
66. Toll-like receptor 2 deficiency increases resistance to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the setting of sepsis-induced immune dysfunction / F. Pene, D. Grimaldi, B. Zuber [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Sep. 15. — Vol. 206 (6). — P. 932—42. doi: 10.1093/infdis/jis438.
67. Toll-Like Receptor 2 Modulates the Balance of Regulatory T Cells and T Helper 17 Cells in Chronic Hepatitis C / X. Liu, J. H. Guan, B. C. Jiang [et al.] // *Viral Immunol.* — 2016. — Vol. 29 (6). — P. 322—31. doi: 10.1089/vim.2016.0013.
68. Toll-like receptor 5 (TLR5), IL-1 β secretion, and asparagine endopeptidase are critical factors for alveolar macrophage phagocytosis and bacterial killing / D. Descamps, M. Le Gars, V. Balloy [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* — 2012. — Jan 31. — Vol. 109 (5). — P. 1619—24. doi: 10.1073/pnas.1108464109.
69. Toll-like receptor 9 deficiency protects mice against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection / F. Benmohamed, M. Medina, Y.Z. Wu [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Mar. 4. — Vol. 9 (3). — P. 90466. doi: 10.1371/journal.pone.0090466.
70. Toll-like receptor expression and induction of type I and type III interferons in primary airway epithelial cells / I. Ioannidis, F. Ye, B. McNally, [et al.] // *J. Virol.* — 2013. — № 87. — P. 3261—3270. doi: 10.1128/JVI.01956—12.
71. Vance R. E. The NAIP/NLRC4 inflammasomes // *Curr Opin Immunol.* — 2015. — Vol. 32. — P. 84—9. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.010.
72. Williams B. J. *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases / B. J. Williams, J. Dehnbostel, T. S. Blackwell // *Respirology.* — 2010. — Vol. 15 (7). — P. 1037—56. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01819.x.
73. Wonenberg B. The role of IL-1 β in *Pseudomonas aeruginosa* in lung infection / B. Wonenberg, M. Bischoff, C. Beisswenger [et al.] // *Cell Tissue Res.* — 2016. — Vol. 364 (2). — P. 225—9. doi: 10.1007/s00441-016-2387-9.
74. YCG063 inhibits *Pseudomonas aeruginosa* LPS-induced inflammation in human retinal pigment epithelial cells through the TLR2-mediated AKT/NF- κ B pathway and ROS-independent pathways / S. H. Paeng, W. S. Park, W. K. Jung [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* — 2015. — Vol. 36 (3). — P. 808—16. doi: 10.3892/ijmm.2015.2266.
75. Zgurskaya H. I. Permeability Barrier of Gram-Negative Cell Envelopes and Approaches To Bypass It / H. I. Zgurskaya, C. A. Lopez, S. Gnanakaran // *ACS Infect. Dis.* — 2015. — Vol. 1 (11). — P. 512—522. doi:10.1021/acsinfecdis.5b00097.
76. Zhao Y. The NAIP-NLRC4 inflammasome in innate immune detection of bacterial flagellin and type III secretion apparatus / Y. Zhao, F. Shao // *Immunol. Rev.* — 2015. — Vol. 265 (1). — P. 85—102. doi: 10.1111/imr.12293.

Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Pseudomonas aeruginosa*. Частина 1

О.Е. Абатуров, А.О. Нікуліна

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

Нозокоміальні бактеріальні пневмонії, асоційовані з грамнегативними збудниками, характеризуються важким перебігом, високим ризиком розвитку ускладнень і летального наслідку. У даній статті розглянуті реакції імунної системи на інфікування грамнегативною бактерією *Pseudomonas aeruginosa* респіраторного тракту, які забезпечують ефективний кліренс патогена. Продемонстровані механізми індукції образ-розпізнавальних рецепторів клітин респіраторного тракту патоген-асоційованими молекулярними структурами *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключові слова: пневмонія, *Pseudomonas aeruginosa*, образ-розпізнавальні рецептори.

Development of the immune response in pneumonia caused *Pseudomonas aeruginosa*. Part 1

O.E. Abatur, A.O. Nikulina

SI «Dnipropetrovsk Medical Academy, of Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

Nosocomial bacterial pneumonia associated with Gram-negative pathogens, characterized by severe, high risk of complications and death. This article describes the immune response to infection with gram-negative bacterium *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract, which provide an effective clearance of the pathogen. The mechanisms of the respiratory tract showcased that an image-recognition receptors cells inducing pathogen-associated molecular structures *Pseudomonas aeruginosa*.

Key words: pneumonia, *Pseudomonas aeruginosa*, image-recognition receptors.

Сведения об авторах:

Абатуров Александр Евгеньевич — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Нікуліна Анна Алексеевна — ассистент каф. педиатрии №1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины.

Адрес: г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел. (056) 725-06-09.

Статья поступила в редакцию 7.11.2016 г.