

# Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (часть 2)

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

В данной статье на основании литературных данных проанализирована ключевая роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Описаны сигнальные пути, индуцирующие продукцию интерферонов I и III типа, участвующие в элиминации *Pseudomonas aeruginosa*.

**Ключевые слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, пневмония, цитокины, интерфероны I и III типа

## Роль цитокинов в течение пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*

В развитии воспалительного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* ключевую роль играют про- и противовоспалительные цитокины IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL8 (IL-8), IL-10, IL-17, IL-33, TNF- $\alpha$  и интерфероны [55, 56].

### Провоспалительные цитокины

#### IL-1 $\beta$

Tzyu-Bin Tsay и соавторы [56] продемонстрировали, что при искусственно вызванной пневмонии через 3 ч после инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* индуцируется экспрессия IL-1 $\beta$ , а также IL-6 и TNF- $\alpha$  в ткани легких.

Интерлейкин IL-1b – важнейший провоспалительный интерлейкин, уровень продукции которого предопределяет процессы воспаления и саногенеза при синегнойной пневмонии. Одним из механизмов действия IL-1 $\beta$ , определяющих элиминацию *Pseudomonas aeruginosa*, является его способность рекрутировать нейтрофильные гранулоциты в очаг поражения [41, 57]. Индукция IL-1-ассоциированного ответа обусловлена двумя последовательными сигналами: первый сигнал связан с активацией Toll-подобных рецепторов (Toll-like-receptor – TLR), который через адаптерную молекулу MyD88 (myeloid differentiation primary response gene 88) сигнального пути приводит к продукции про-IL-1 $\beta$ ; второй сигнал вызывает активацию NLRP4-инфламасомы, функционирование которой связано с протеолизом про-IL-1 $\beta$  с образованием его активной формы [2, 6, 29]. Однако установлено, что при пневмонии во время острой фазы инфекции *Pseudomonas aeruginosa* нейтрофильные гранулоцит представляют ASC-независимый источник продукции IL-1 [44].

#### IL-18

Интерлейкин-18 первоначально был идентифицирован как гамма-интерферон (IFN- $\gamma$ )-индуцирующий фактор, продуцируемый активированными макрофагами и дендритными клетками после расщепления его проформы каспазой-1. Провоспалительный IL-18 индуцирует продукцию IFN- $\gamma$  натуральными киллерами и Th<sub>1</sub>-клетками и способствует цитолитической активности натуральных киллеров. Также IL-18 может индуцировать секрецию TNF- $\alpha$  и CXCL8 человеческими моноцитами периферической крови, и это способствует рекрутированию нейтрофильных гранулоцитов [16, 40, 58].

Острая синегнойная инфекция респираторного тракта сопровождается быстрым повышением концентрации IL-18,

уровень которой сопряжен с нейтрофильной реакцией макроорганизма [39, 49]. Однако в настоящее время существуют противоречивые данные о роли IL-18 в развитии инфекционного процесса, связанного с *Pseudomonas aeruginosa*. Так, Xi Huang и соавторы [26] показали, что введение нейтрализующих анти-IL-18 антител приводит к снижению уровня продукции IFN- $\gamma$  и клиренса *Pseudomonas aeruginosa*. Также установлено, что введение экзогенного IL-18 индуцирует продукцию специфических антител к *Pseudomonas aeruginosa* IgM класса. Считают, что IL-18-ассоциированное усиление антителогенеза связано с индуцирующим влиянием данного интерлейкина на CD43<sup>+</sup> CD5-CD23<sup>+</sup> B220 (DIM) клетки, а именно на B-1 клетки [28].

В то же время, Marc J. Schultz и соавторы [49], исследуя особенности течения синегнойной инфекции у нокаутных мышей *IL18*<sup>-/-</sup>, убедительно продемонстрировали, что дефицит синтеза IL-18 сопровождается усилением бактериального клиренса на фоне сниженной продукции провоспалительных цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-6, и макрофагального воспалительного белка-2 (CXCL2/MIP2).

#### IL-33

Представитель IL-1 цитокинового семейства, IL-33 был идентифицирован в 2005 году. Первоначально он был открыт, как продукт гена *DVS27*, который активируется в эндотелиоцитах сосудов головного мозга после субарахноидального кровоизлияния, и как ядерный фактор венул с высоким эндотелием (nuclear factor from high endothelial venules – NF-HEV). Молекула IL-33 состоит из 270 аминокислотных остатков, которые формируют два домена: N-терминальный гомеодомен, который содержит хроматин-связывающий helix-turn-helix (НТН) мотив, и C-терминальный цитокиновый IL-1-подобный домен.

Первично IL-33 экспрессируется как протеин с молекулярной массой 30 kDa. Большая часть вновь синтезируемых молекул IL-33 транслоцируется в ядро клетки, где они проявляют свою активность в полномерном виде. В цитоплазме клетки активация протеина IL-33 выполняется каспазой-1 или кальпаином. Каспаза-1 расщепляет молекулу IL-33 на уровне Asp<sup>178</sup> или Ser<sup>111</sup> C-терминального домена, что приводит к появлению активной секретируемой во внеклеточное пространство 18 kD формы цитокина. Экспрессия IL-33 отмечена в эпителиоцитах, эндотелиоцитах, макрофагах, дендритных клетках, тучных клетках, адипоцитах, но наиболее активная экспрессия характерна для клеток кожных покровов и ткани легкого (фибробласты кожи, эпителиоцитов слизистой оболочки бронхов, гладкомышечных клеток). Внутриядерно расположенный IL-33 функционирует, как транскрипционный репрессор, который связывается с кислым карманом димерного гистона H<sub>2A</sub>-H<sub>2B</sub> на поверхности нуклеосом, оказывая ингибирующее действие на транскрипцию генов. Экстрацеллюлярный IL-33 оказывает свое действие, активируя специфический рецептор IL-33R. IL-33 индуцирует развитие воспалительного ответа по Th<sub>2</sub> типу. Введение очищенно-

го IL-33 приводит к усиленной продукции IL-4, IL-5 и IL-13 Th<sub>2</sub> клетками и ингибирование продукции IFN- $\gamma$  Th<sub>1</sub> клетками. Также данный цитокин действует на Th<sub>2</sub> клетки как хемотрактант [4, 9, 33, 38].

Установлено, что инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* сопровождается возбуждением механизмов продукции IL-33, который способствует развитию у макрофагов M<sub>2</sub> фенотипа, приводит к повышению уровня продукции Th<sub>2</sub>-ассоциированных и снижению продукции Th<sub>1</sub>-ассоциированных цитокинов [18, 22]. По всей вероятности, продукция IL-33 в острый период синегнойной инфекции обусловлена тем, что он является и мощным индуктором продукции провоспалительных цитокинов тучными клетками, супероксида и CXCL8 (IL-8) эозинофилов. Также IL-33 содействует хемотаксису и выживанию нейтрофильных гранулоцитов при скептическом течении болезни [3]. Однако значение IL-33 в пато- и саногенезе синегнойной инфекции легких остается крайне недостаточно изученным вопросом.

### IL-17

Гомодимерный гликопротеин IL-17, синтез которого индуцируется IL-1 $\beta$  и IL-23, представляет собой мощный провоспалительный цитокин, который, взаимодействуя с рецептором IL-17R, способствует высвобождению С-Х-С хемокинов (особенно CXCL8/IL-8), обуславливающих рекрутирование и активацию нейтрофилов в легочной ткани. Семейство IL-17 состоит из IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D и IL-17F [46]. В начале острой синегнойной инфекции основными источниками IL-17 являются Th<sub>17</sub>-клетки,  $\gamma\delta$ T-лимфоциты и врожденные легочные лимфоидные клетки 3-го типа (type 3 pulmonary innate lymphoid cells – pILC3) [34, 36]. Продемонстрировано [37], что через 6 ч после введения эндотоксина в респираторный тракт происходит повышение уровня концентрации IL-17 бронхоальвеолярной жидкости, а анти-IL-17 антитела полностью ингибируют рекрутирование нейтрофильных гранулоцитов в дыхательные пути.

Xilin Xu и соавторы [59] свидетельствуют, что экспрессия мРНК IL-17 значительно повышается во время острого воспаления легких, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*. Повышение концентрации протеина IL-17 наблюдается в бронхоальвеолярной жидкости, но не в сыворотке крови инфицированных особей [25]. Кроме CXCL8 (IL-8) при синегнойной инфекции легочной ткани, цитокин IL-17 способствует продукции IL-1 $\beta$ , CXCL2 (MIP-2) и G-CSF также участвующих в рекрутировании нейтрофилов [59]. Уровень концентрации IL-17 коррелирует с инфильтрацией пораженной ткани нейтрофилами, эффективностью бактериального клиренса и выживаемостью инфицированных особей. Авторы полагают, что IL-17 функционирует преимущественно как компонент механизмов местного иммунного ответа воспаления легких, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*. У нокаутных мышей *Il17a*<sup>-/-</sup> и *Il17ra*<sup>-/-</sup> наблюдается повышенная заболеваемость инфекциями, индуцированными *Pseudomonas aeruginosa*, сниженный бактериальный клиренс и высокий риск хронизации процесса. Учитывая негативное влияние дефицита рецептора IL-17RA на синегнойную инфекцию, полагают, что резистентность макроорганизма к *Pseudomonas aeruginosa* опосредуется как IL-17A, так и IL-17F, который реализует свое действие через IL17RA [35, 36].

Patricia J. Dubin и Jay K. Kolls [17] показали, что нейтрализация IL-17, несмотря на то, что она приводит к уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов и представительства нейтрофильных гранулоцитов в инфильтрате легких и снижению бактериальной нагрузки, сопровождается более легким клиническим течением и снижением риска возникновения морфологически значимого поражения легких. Гиперпродукция IL-17 способствует повышению уров-

ней хемокинов, ответственных за массовый приток нейтрофильных гранулоцитов, и может привести к деструкции легочной ткани [24].

Представляет интерес тот факт, что в отличие от других провоспалительных цитокинов, в частности IFN- $\gamma$ , высокая концентрация которых характерна только при острой инфекции, уровень содержания IL-17A остается высоким и при хроническом воспалительном процессе, индуцированном *Pseudomonas aeruginosa* [35].

Таким образом, IL-17 увеличивает активность бактериального клиренса и выживаемость при синегнойной инфекции за счет увеличения рекрутирования нейтрофильных гранулоцитов в очаг поражения и играет защитную роль на ранней стадии острой синегнойной инфекции легких.

### TNF- $\alpha$

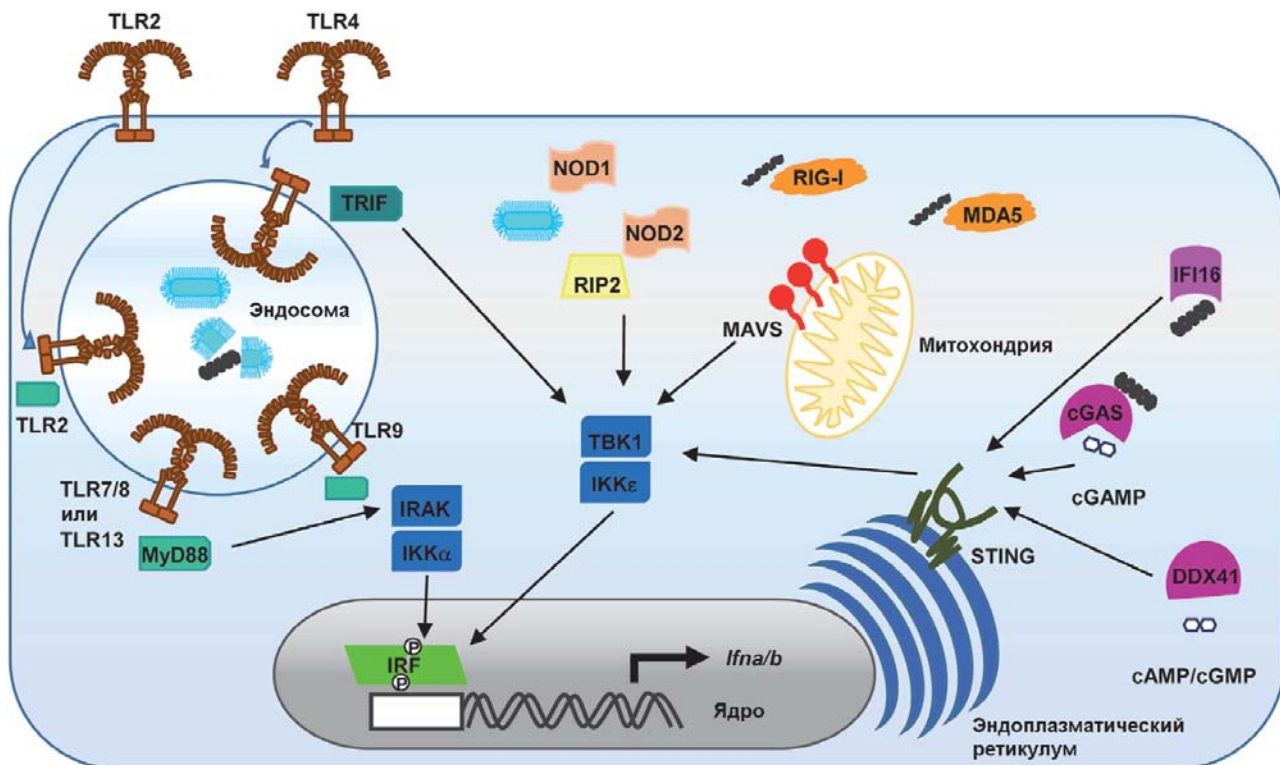
Пневмония, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, сопровождается повышенной MyD88-зависимой продукцией TNF- $\beta$  миелоидными клетками, локализованными в области очага поражения [20, 51]. Цитокин TNF- $\alpha$  оказывает свое основное действие, взаимодействуя со своим рецептором TNFR1, который возбуждает NF- $\kappa$ B- и MAPK – ассоциированные каскады, участвующие в развитии воспаления, и DD-ассоциированный путь, участвующий в индукции апоптоза клеток [25]. Снижение активности TNF- $\alpha$  ассоциировано с риском развития пневмонии. Так, отмечено, что у лиц с полиморфизмами 308A/G, -238A/G гена *TNFA* примерно в полтора раза увеличен риск возникновения пневмонии [32]. Определено, провоспалительное действие TNF- $\alpha$  способствует выдорвлению при синегнойной инфекции [27].

В частности, Jin-Hwa Lee [31] было продемонстрировано, что у нокаутных мышей *Tnf $\beta$* <sup>-/-</sup> при синегнойной инфекции снижен уровень рекрутирования нейтрофильных гранулоцитов, выше степень бактериальной нагрузки, и заболевание характеризуется более высоким уровнем летальности в отличие от инфекции, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa*, у мышей *Tnf $\alpha$* <sup>+/-</sup> с достаточной продукцией TNF- $\alpha$ . В то же время, у нокаутных мышей *Tnfr1*<sup>-/-</sup> наблюдается умеренное увеличение бактериального клиренса и увеличение представительства нейтрофильных гранулоцитов в респираторном тракте при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [11]. Необходимо отметить, что уровень вклада TNF- $\alpha$  в саногенез синегнойной инфекции не является определяющим в течение заболевания. Elise G. Lavoie и соавторы [30] считают, что умеренное влияние TNF- $\alpha$  на развитие воспаления и скорость элиминации бактерий *Pseudomonas aeruginosa* обусловлено такими эффектами данного цитокина, как индукция экспрессии противовоспалительных молекул (MUC1 и IL-10).

### Противовоспалительные цитокины

#### IL-10

Во время синегнойной инфекции дендритные клетки легочной ткани модулируют баланс между экспрессией IL-12 и IL-10 [45]. IL-10 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов за счет активации фактора транскрипции STAT и ингибирования NF- $\kappa$ B. Данную особенность используют палочки *Pseudomonas aeruginosa*, которые способны увеличить концентрацию IL-10 в макроорганизме до уровня, который будет способствовать развитию инфекции. Например, поглощение бактерий *Pseudomonas aeruginosa* макрофагами стимулирует продукцию IL-10 и регенерацию I $\kappa$ B $\alpha$ , ингибирующего фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [10, 15]. Продукция противовоспалительного цитокина IL-10 усиливается в поздние сроки синегнойной инфекции и сопровождается подавлением продукции провоспалительных цитокинов [56]. IL-10, воздействуя на дендритные клетки и макрофаги, ин-



**Рис. 1. Сигнальных пути, индуцирующие продукцию интерферонов I типа [5]**

Примечание: Рекогниция PAMP патогенов MyD88-ассоциированных рецепторов TLR2, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9, TLR13 приводит к активации IRAK/IKK $\alpha$ -сигнального пути, а возбуждение TLR4 также активирует адаптерную молекулу TRIF, которая возбуждает TBK1/IKK $\epsilon$ -сигнальный путь. IRAK/IKK $\alpha$ - и TBK1/IKK $\epsilon$ -сигнальный путь индуцируют IRF. TBK1/IKK $\epsilon$ -сигнальный путь активируется и NLR и RLR рецепторами. ДНК-сенсоры (cGAS, DDX41, и IFI16) могут индуцировать продукцию IRF через адаптерную молекулу STING. Транслокация факторов транскрипции IRF в ядро клетки обуславливает экспрессию генов IFN I типа.

гибирует развитие Т-клеточных реакций как Th<sub>1</sub>, так и Th<sub>2</sub>-типа [23]. Окончательная роль IL-10 при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, остается недостаточно изученной.

Так, у нокаутных мышей *Il10*<sup>-/-</sup> с выраженным дефицитом продукции IL-10 наблюдается повышенный уровень продукции провоспалительных цитокинов. Однако санация легочной ткани от *Pseudomonas aeruginosa* у мышей дикого типа и нокаутных мышей *Il10*<sup>-/-</sup> обеих групп происходила примерно с идентичными значениями показателей кинетики и завершалась в среднем на шестые сутки инфекционного процесса [53]. С другой стороны, Lei Sun и соавторы [54] продемонстрировали, что избыточная экспрессия IL-10 в ткани легких у трансгенных мышей сопровождается относительно низким ответом продукции провоспалительных цитокинов на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa*, а развившаяся пневмония характеризуется высоким уровнем летальности. Michel Carles и соавторы [7] установили, что даже низкие концентрации IL-10 (5–10 нг/мл) ингибируют на 70% активность фагоцитоза *Pseudomonas aeruginosa* нейтрофилами. А снижение уровня бактериального клиренса в легких сопровождается повышением уровня летальности в первые 24 ч инфекционного процесса.

## Интерфероны

### Интерфероны I типа

Липополисахариды палочки *Pseudomonas aeruginosa* через TLR4/TRIF-ассоциированный сигнальный путь в результате активации интерферон-регуляторного фактора 3 (interferon regulatory factor 3 – IRF3) индуцируют экспрессию генов IFN- $\beta$  (рис. 1). Активация PAMP *Pseudomonas*

*aeruginosa* сигнального пути TLR4/TRIF сопровождается усилением продукции и некоторых хемокинов (CXCL10/IP-10, CCL5/RANTES) [8, 47]. IFN- $\beta$  обуславливает продукцию эффекторного IFN- $\alpha$ . IFN I типа модулируют экспрессию более чем 300 интерферон-стимулируемых генов (interferon stimulated genes – ISG), которые оказывают как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты. В респираторном тракте IFN I типа активируют дендритные клетки, которые, в свою очередь, определяют канализированность цитодифференцировки наивных Т-клеток в Th<sub>1</sub>- и Th<sub>17</sub>-клетки, участвующие в клиренсе внеклеточных бактериальных патогенов из дыхательных путей [1, 5].

С другой стороны, IFN- $\beta$  ингибирует продукцию IL-1 и IL-18, в связи с чем нарушение продукции или рецепции IFN I типа может сопровождаться чрезмерным воспалением легочной ткани [13, 42].

Несмотря на достоверные данные, свидетельствующие о повышении уровня продукции IFN I типа в ответ на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* [60], роль IFN I типа в саиногенезе синегнойной инфекции остается не открытой. В частности, у мутантных мышей *Ifnar*<sup>-/-</sup>, лишенных рецептора к IFN- $\beta$ , отсутствует дефект клиренса палочки *Pseudomonas aeruginosa* [43].

### Интерфероны III типа

Семейство интерферонов III типа (IFN-I) представлено IFNL1 (IL-29), IFNL2 (IL-28A), IFNL3 (IL-28B), IFNL4. Структурно молекулы IFN III типа более гомологичны с IL-10, чем с IFN I и II типа, в связи с чем, первоначально, IFN III типа рассматривались как часть интерлейкинового семейства [12, 21].

Инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* респираторного тракта в ранние сроки (в первые 4 ч) индуцирует продукцию IFN III типа эпителиальными и дендритными клетками. Однако в клетках через 18 ч инфекционного процесса уровень продукции IFN III типа в легочной ткани снижается до исходного уровня [14, 42].

Синегнойная инфекция респираторного тракта у нокаутных мышей *Il28r<sup>-/-</sup>* характеризуется относительно низким уровнем продукции провоспалительных цитокинов, относительно высоким уровнем синтеза IL-10, более легким течением в сочетании с достаточной активностью бактериально-го клиренса, чем инфекция у мышей дикого типа [13].

Таким образом, в настоящее время представлены многочисленные данные, что ингибирование активности процесса воспаления может привести к более благоприятному течению пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*. Так, снижение активности IL-1в-ассоциированного сигнального пути сопровождается более легким течением синегнойной инфекции легочной ткани. У нокаутных *Il1r<sup>-/-</sup>* мышей, лишенных рецептора типа 1 IL-1, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa*, наблюдается достоверное снижение уровня IL-1в в легочной ткани через 24 ч после бактериального заражения, которое сочетается со значительно мень-

шим представительством жизнеспособных бактерий по сравнению с мышами дикого типа [50]. Блокада инфламма-сомной активации IL-1в или непосредственно активности IL-1в предопределяет более благоприятное течение синегнойной инфекции. Истощение альвеолярных макрофагов, ответственных за активацию проформ интерлейкинов 1, ингибирование каспазы-1 и IL-1в нейтрализующими антителами до заражения *Pseudomonas aeruginosa* и нокаут гена *nlr4* у мышей сопровождается сниженным уровнем продукции IL-1в и более высокой активностью бактериального клиренса [12, 13, 19, 41].

Снижение активности TNF-б-сигнального пути, в частности у нокаутных *Tnfr1<sup>-/-</sup>* и бинокаутных *Tnfr1<sup>-/-</sup>/Tnfr2<sup>-/-</sup>* мышей, сопровождается повышением уровня бактериально-го клиренса, соответственно [52].

У нокаутных *Ifngr<sup>-/-</sup>* мышей, лишенных типа рецептора IFN-г, инфицированных низкой дозой *Pseudomonas aeruginosa* (1Ч10<sup>5</sup> КОЕ), через 24 ч наблюдается достоверно меньшее представительство жизнеспособных бактерий в гомогенате ткани легких по сравнению с мышами дикого типа. А введение экзогенного противовоспалительного цитокина IL-10 увеличивает выживаемость инфицированных мышей и уменьшает степень повреждения легочной ткани [48].

## Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Pseudomonas aeruginosa* (частина 2) О.Є. Абатуров, А.О. Нікуліна

У даній статті на підставі літературних даних проаналізовано ключову роль прозапальних і протизапальних цитокинів у розвитку імунної відповіді при пневмонії, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*. Описано сигнальні шляхи, що індукують продукцію інтерферонів I і III типу, які беруть участь в елімінації *Pseudomonas aeruginosa*.

**Ключові слова:** *Pseudomonas aeruginosa*, пневмонія, цитокини, інтерферони I і III типу.

## Development of the immune response in pneumonia caused *Pseudomonas aeruginosa* (part 2) O.E. Abaturov, A.O. Nikulina

In this paper, based on literature data analyzed key role of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of immune response in pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Described signaling pathways that induce the production of interferons type I and III involved in the elimination of *Pseudomonas aeruginosa*.

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, pneumonia, cytokines, interferon type I and III

### Сведения об авторах

Абатуров Александр Евгеньевич – Кафедра педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (056) 725-06-09. E-mail: alexabaturov@i.ua

Нікуліна Анна Алексеевна – Кафедра педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (056) 725-06-09. E-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А.Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта/ А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Е.И. Юлиш// К., Приватна друкарня ФО-ІІ, Сторожук О.В., 2012. – 240 с.
2. Al Moussawi K. Distinct contributions of interleukin-16 (IL-16) and IL-1в to innate immune recognition of *Pseudomonas aeruginosa* in the lung/ K. Al Moussawi, B.I. Kazmierczak// Infect Immun. 2014 Oct;82(10):4204-11. doi: 10.1128/IAI.02218-14.
3. Alves-Filho J.C. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection/ J.C. Alves-Filho, F. Sônego, F.O. Souto et al// Nat Med. 2010 Jun;16(6):708-12. doi: 10.1038/nm.2156.
4. Borthwick L.A. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung//Semin Immunopathol. 2016 Jul;38(4):517–34. doi: 10.1007/s00281-016-0559-z.
5. Boxx G.M. The Roles of Type I Interferon in Bacterial Infection/ G.M. Boxx, G. Cheng// Cell Host Microbe. 2016 Jun 8;19(6):760-9. doi: 10.1016/j.chom.2016.05.016.
6. Broz P. Inflammasome assembly: The wheels are turning// Cell Res. 2015 Dec;25(12):1277-8. doi: 10.1038/cr.2015.137.
7. Carles M. Heat-shock response increases lung injury caused by *Pseudomonas aeruginosa* via an interleukin-10-dependent mechanism in mice/ M. Carles, B.M. Wagener, M. Lafargue et al// Anesthesiology. 2014 Jun;120(6):1450-62. doi: 10.1097/ALN.0000000000000235.
8. Carrigan S.O. IFN regulatory factor 3 contributes to the host response during *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice/ S.O. Carrigan, R. Junkins, Y.J. Yang et al// J Immunol. 2010 Sep 15;185(6): 3602-9. doi: 10.4049/jimmunol.0903429.
9. Chang J. IL-33 Signaling in Lung Injury/ J. Chang, Y.F. Xia, M.Z. Zhang, L.M. Zhang // Transl Perioper Pain Med. 2016;1(2):24–32. PMID: 27536706.
10. Chmiel J.F. Prolonged inflammatory response to acute *Pseudomonas* challenge in interleukin-10 knockout mice/ J.F. Chmiel, M.W. Konstan, A. Saadane et al// Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 15;165(8):1176-81. doi: 10.1164/ajrcm.165.8.2107051.
11. Choi S. TNF-α is a key regulator of MUC1, an anti-inflammatory molecule, during airway *Pseudomonas aeruginosa* infection/ S. Choi, Y.S. Park, T. Koga, A. Treloar, K.C. Kim// Am J Respir Cell Mol Biol. 2011 Feb;44(2):255-60. doi: 10.1165/rcmb.2009-0323OC.
12. Cohen T.S. Microbial pathogenesis and type III interferons/ T.S. Cohen, D. Parker// Cytokine Growth Factor Rev. 2016 Jun;29:45-51. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.005.
13. Cohen T.S. Activation of inflamma-
- some signaling mediates pathology of acute *P. aeruginosa* pneumonia/ T.S. Cohen, A.S. Prince// J Clin Invest. 2013 Apr;123(4):1630-7. doi: 10.1172/JCI66142.
14. Cohen T.S. Bacterial pathogens activate a common inflammatory pathway through IFNλ regulation of PDCD4/ T.S. Cohen, A.S. Prince// PLoS Pathog. 2013;9(10):e1003682. doi: 10.1371/journal.ppat.1003682.
15. Cytkor J.C. Interleukin-10 and immunity against prokaryotic and eukaryotic intracellular pathogens/ J.C. Cytkor, J. Turner // Infect Immun. 2011 Aug;79(8):2964-73. doi: 10.1128/IAI.00047-11.
16. Dinarello C.A. Interleukin-18 and IL-18 binding protein/ C.A. Dinarello, D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski// Front Immunol. 2013 Oct 8;4:289. doi: 10.3389/fimmu.2013.00289.
17. Dubin P.J. IL-17 in cystic fibrosis: more than just Th17 cells/ P.J. Dubin,

- J.K. Kolls // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 15;184(2):155–7. doi: 10.1164/rccm.201104-0617ED.
18. Farias R. The TAK1 >IKK $\beta$  >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;3:87. doi: 10.3389/fcell.2015.00087.
19. Faure E. *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;189(7):799-811. doi: 10.1164/rccm.201307-1358OC.
20. Hajjar A.M. 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 Nov;33(5):470-5. doi: 10.1165/rcmb.2005-0199OC.
21. Hamming O.J. Lambda Interferons: New Cytokines with Old Functions/ O.J. Hamming, H.H. Gad, S. Paludan, R. Hartmann// *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010 Mar 25;3(4):795-809. doi: 10.3390/ph3040795.
22. Hazlett L.D. IL-33 shifts macrophage polarization, promoting resistance against *Pseudomonas aeruginosa* keratitis/ L.D. Hazlett, S.A. McClellan, R.P. Barrett et al// *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Mar;51(3):1524-32. doi: 10.1167/iov.09-3983.
23. Hazlett L.D. IL-10 function, regulation, and in bacterial keratitis/ L.D. Hazlett, X. Jiang, S.A. McClellan // *J Ocul Pharmacol Ther*. 2014 Jun;30(5):373-80. doi: 10.1089/jop.2014.0018.
24. Hsu D. Interleukin-17 Pathophysiology and Therapeutic Intervention in Cystic Fibrosis Lung Infection and Inflammation/ Hsu D., Taylor P., Fletcher D. et al// *Infect Immun*. 2016 Aug 19;84(9):2410-21. doi: 10.1128/IAI.00284-16.
25. Huang J. Structural basis of cell apoptosis and necrosis in TNFR signaling/ J. Huang, S. Yu, C. Ji, J. Li // *Apoptosis*. 2015. Feb; 20(2): 210-5. doi: 10.1007/s10495-014-1061-5.
26. Huang X. IL-18 contributes to host resistance against infection with *Pseudomonas aeruginosa* through induction of IFN- $\gamma$  production/ X. Huang, S.A. McClellan, R.P. Barrett, L.D. Hazlett // *J Immunol*. 2002 Jun 1;168(11):5756-63. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5756.
27. Kanno E. Neutrophil-derived tumor necrosis factor- $\alpha$  contributes to acute wound healing promoted by N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone from *Pseudomonas aeruginosa*/ E. Kanno, K. Kawakami, S. Miyairi et al// *J Dermatol Sci*. 2013 May;70(2):130-8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.004.
28. Kinoshita M. Restoration of natural IgM production from liver B cells by exogenous IL-18 improves the survival of burn-injured mice infected with *Pseudomonas aeruginosa*/ M. Kinoshita, N. Shinomiya, S. Ono et al// *J Immunol*. 2006 Oct 1;177(7):4627-35. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4627.
29. Lage S.L. Emerging Concepts about NAIP/NLRC4 Inflammasomes/ S.L. Lage, C. Longo, L.M. Branco et al// *Front Immunol*. 2014 Jul 2;5:309. doi: 10.3389/fimmu.2014.00309.
30. Lavoie E.G. Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection/ E.G. Lavoie, T. Wangdi, B.I. Kazmierczak// *Microbes Infect*. 2011 Dec;13(14-15):1133-45. doi: 10.1016/j.micinf.2011.07.011.
31. Lee J.H. Modulation of bacterial growth by tumor necrosis factor- $\alpha$  in vitro and in vivo/ J.H. Lee, L. Del Sorbo, A.A. Khine et al// *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Dec 15;168(12):1462-70. doi: 10.1164/rccm.200302-303OC.
32. Li L. Associations between TNF- $\alpha$  polymorphisms and pneumonia: a meta-analysis/ L. Li, W. Nie, W. Li, W. Yuan, W. Huang// *PLoS One*. 2013;8(4):e61039. doi: 10.1371/journal.pone.0061039.
33. Liew F.Y. Interleukin-33 in health and disease/ F.Y. Liew, J.P. Girard, H.R. Turnquist // *Nat Rev Immunol*. 2016 Sep 19. doi: 10.1038/nri.2016.95.
34. Liu J. The responses of  $\gamma\delta$  T-cells against acute *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection in mice via interleukin-17/ J. Liu, H. Qu, Q. Li, L. Ye, G. Ma, H. Wan // *Pathog Dis*. 2013 Jul;68(2):44-51. doi: 10.1111/2049-632X.12043.
35. Lorè N.I. IL-17A impairs host tolerance during airway chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa*/ N.I. Lorè, C. Cigana, C. Riva et al// *Sci Rep*. 2016 May 18;6:25937. doi: 10.1038/srep25937.
36. Lorè N.I. The IL-17A/IL-17RA axis in pulmonary defence and immunopathology/ N.I. Lorè, A. Bragonzi, C. Cigana et al// *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016 Aug;30:19-27. doi: 10.1016/j.cytogr.2016.03.009.
37. Miyamoto M. Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways/ M. Miyamoto, O. Prause, M. Sjöstrand et al// *J Immunol*. 2003 May 1;170(9):4665-72. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4665.
38. Molofsky A.B. Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation/ A.B. Molofsky, A.K. Savage, R.M. Locksley // *Immunity*. 2015 Jun 16;42(6):1005-19. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.006.
39. Nakasone C. Limited role for interleukin-18 in the host protection response to pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa* in mice/ C. Nakasone, K. Kawakami, T. Hoshino et al// *Infect Immun*. 2004 Oct;72(10):6176-80. doi: 10.1128/IAI.72.10.6176-6180.2003.
40. Novick D. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine/ D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski, C.A. Dinarello// *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):439-48. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.014.
41. Palomo J. Role of IL-1 $\beta$  in experimental cystic fibrosis upon *P. aeruginosa* infection/ J. Palomo, T. Marchiol, J. Piotet et al// *PLoS One*. 2014 Dec 12;9(12):e114884. doi: 10.1371/journal.pone.0114884.
42. Parker D. Induction of type I interferon signaling by *Pseudomonas aeruginosa* is diminished in cystic fibrosis epithelial cells/ D. Parker, T.S. Cohen, M. Alhede et al// *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012 Jan;46(1):6-13. doi: 10.1165/rcmb.2011-0080OC.
43. Parker D. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway/ D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince// *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):19-53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
44. Patankar Y.R. Differential ASC requirements reveal a key role for neutrophils and a noncanonical IL-1 $\beta$  response to *Pseudomonas aeruginosa*/ Y.R. Patankar, R. Mabaera, B. Berwin// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015 Oct 15;309(8):L902-13. doi: 10.1152/ajplung.00228.2015.
45. Pène F. Dendritic cells modulate lung response to *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of sepsis-induced immune dysfunction/ F. Pène, B. Zuber, E. Courtine et al// *J Immunol*. 2008 Dec 15;181(12):8513-20. doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8513.
46. Rathore J.S., Wang Y. Protective role of Th17 cells in pulmonary infection// *Vaccine*. 2016 Mar 18;34(13):1504-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.021.
47. Roy S. CD14 mediates Toll-like receptor 4 (TLR4) endocytosis and spleen tyrosine kinase (Syk) and interferon regulatory transcription factor 3 (IRF3) activation in epithelial cells and impairs neutrophil infiltration and *Pseudomonas aeruginosa* killing in vivo/ S. Roy, M. Karmakar, E. Pearlman // *J Biol Chem*. 2014 Jan 10;289(2):1174-82. doi: 10.1074/jbc.M113.523167.
48. Sawa T. IL-10 improves lung injury and survival in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia/ T. Sawa, D.B. Corry, M.A. Gropper et al// *J Immunol*. 1997 Sep 15;159(6):2858-66. PMID: 9300709.
49. Schultz M.J. Interleukin-18 impairs the pulmonary host response to *Pseudomonas aeruginosa*/ M.J. Schultz, S. Knapp, S. Florquin et al// *Infect Immun*. 2003 Apr;71(4):1630-4. doi: 10.1128/IAI.71.4.1630-1634.2003.
50. Schultz M.J. Role of interleukin-1 in the pulmonary immune response during *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia/ M.J. Schultz, A.W. Rijneveld, S. Florquin et al// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Feb;282(2):L285-90.
51. Shindo Y. Interleukin 7 immunotherapy improves host immunity and survival in a two-hit model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia/ Y. Shindo, A.G. Fuchs, C.G. Davis et al// *J Leukoc Biol*. 2016 Sep 14. pii: jlb.4A1215-581R.
52. Skerrett S.J. Role of the type 1 TNF receptor in lung inflammation after inhalation of endotoxin or *Pseudomonas aeruginosa*/ S.J. Skerrett, T.R. Martin, E.Y. Chi et al// *Am J Physiol*. 1999 May;276(5 Pt 1):L715-27. PMID: 10330027.
53. Spight D. Immunoregulatory effects of regulated, lung-targeted expression of IL-10 in vivo/ D. Spight, B. Zhao, M. Haas et al// *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Feb;288(2):L251-65.
54. Sun L. Effect of IL-10 on neutrophil recruitment and survival after *Pseudomonas aeruginosa* challenge/ L. Sun, R.F. Guo, M.W. Newstead et al// *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009 Jul;41(1):76-84. doi: 10.1165/rcmb.2008-0202OC.
55. Tsay T.B. *Pseudomonas aeruginosa* colonization enhances ventilator-associated pneumonia-induced lung injury/ T.B. Tsay, Y.Z. Jiang, C.M. Hsu, L.W. Chen// *Respir Res*. 2016 Aug 9;17(1):101. doi: 10.1186/s12931-016-0417-5.
56. Wöbeling F. Lung function and inflammation during murine *Pseudomonas aeruginosa* airway infection/ F. Wöbeling, A. Munder, T. Kerber-Momot et al// *Immunobiology*. 2011 Aug;216(8):901-8. doi: 10.1016/j.imbio.2011.02.003.
57. Wöbeling F. The role of IL-1 $\beta$  in *Pseudomonas aeruginosa* in lung infection/ B. Wöbeling, M. Bischoff, C. Beisswenger et al// *Cell Tissue Res*. 2016 May;364(2):225-9. doi: 10.1007/s00441-016-2387-9.
58. Xiao M. The Role of Proinflammatory Cytokine Interleukin-18 in Radiation Injury// *Health Phys*. 2016 Aug;111(2):212-7. doi: 10.1097/HP.0000000000000494.
59. Xu X. Role of Interleukin-17 in defense against *Pseudomonas aeruginosa* infection in lungs/ X. Xu, B. Shao, R. Wang et al// *Int J Clin Exp Med*. 2014 Apr 15;7(4):809-16. PMID: 24955149.
60. Yue L. Protein Tyrosine Phosphatase-1B Negatively Impacts Host Defense against *Pseudomonas aeruginosa* Infection/ L. Yue, Z. Xie, H. Li et al// *Am J Pathol*. 2016 May;186(5):1234-44. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.01.005.