

Развитие иммунного ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (часть 1)

А.Е. Абатуров, А.А. Никулина

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

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 образраспознающих рецепторов клеток респираторного тракта патогенассоциированными молекулярными структурами *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, пневмония, образраспознающие рецепторы

Лечение пневмоний, вызванных бактериальными патогенами, которые обладают множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), представляет 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 – пхиоцианин [68].

Синегнойная палочка способна быстро адаптироваться и выживать в самых разнообразных условиях внешней среды, приспособляясь к бактерицидным условиям 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 [56] и, в большинстве случаев, нозокомиальных пневмоний [15; 64]. Бактерия *Pseudomonas aeruginosa* занимает первое место в этиологической структуре нозокомиальной пневмонии (21–39,7%) [21]. Данный патоген регистрируют у 15% пациентов с хроническим обструктивным бронхитом и у 80% больных муковисцидозом (МВ) [19, 69].

Палочка *Pseudomonas aeruginosa* обладает широким спектром факторов вирулентности, которые по механизму действия разделены на несколько групп:

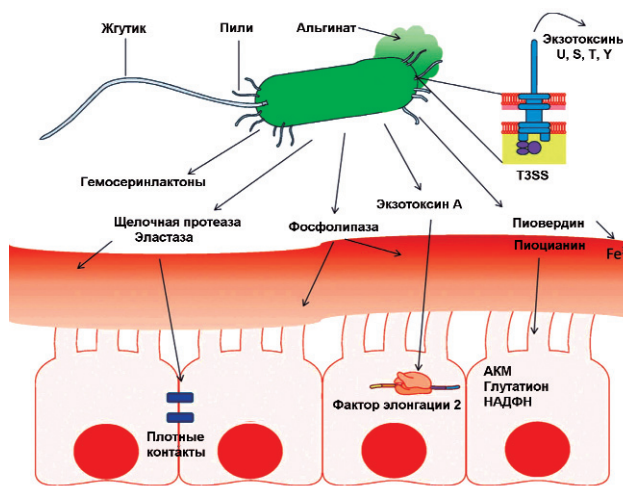


Рис. 1. Факторы вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* [58]

- 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) [35, 57].

Наличие многочисленных факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* предопределяет многовариантность патогенеза и тяжесть течения заболевания (рис. 1) [24].

Индукция образраспознающих рецепторов клеток респираторного тракта патогенассоциированными молекулярными структурами *Pseudomonas aeruginosa*

Поляризованные эпителиоциты дыхательных путей человека образуют первичный барьер, поддерживающий ин-

Таблица 1

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

PRR	Локализация	Активаторы	Адаптерные молекулы	Факторы транскрипции	Эффекторные цитокины
Toll-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

Клеточные рецепторы, активируемые *Pseudomonas aeruginosa* [38]

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
Скавенджер рецептор А	Связывание полисахаридов и липопротеинов	-
MARCO	Связывание полисахаридов	Фагоцитоз
rCFTRN	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

терфейс «воздух–жидкость» на поверхности слизистой оболочки и экспрессируют разнообразие образующих 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 T3SS и T6SS [26, 30, 47].

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, TLR5 и TLR9 (табл. 3). TLR-ассоциированные сигнальные механизмы индуцируют экспрессию хемокинов и провоспалительных интерлейкинов, рекрутинг иммунцитов, обуславливая развитие воспалительного процесса [33].

TLR2

Образраспознающие рецепторы TLR2 активируются липотейхоевыми кислотами, пептидогликанами, ди- и триацелированными 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 триацелированные липопептиды и липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий; в то время как в комплексе с TLR6 он реагирует на диацелированные липопептиды [28]. Эффективное распознавание некоторых лигандов *Pseudomonas aeruginosa* зависит от гетеродимеров TLR2/TLR1 и TLR2/TLR6 [42].

Образраспознающие рецепторы TLR2 эпителиоцитов участвуют в распознавании липопротеинов [22], TLR2 эпителиоцитов и моноцитов – компонентов внеклеточной капсулы [32], секретлируемых токсинов ExoS [16], TLR2 эндотелиоцитов и лейкоцитов – LPS *Pseudomonas aeruginosa* [46].

Возбуждение TLR2 липопротеинами *Pseudomonas*

TLR различных клеток макроорганизма и PAMP *Pseudomonas aeruginosa* [43]

Таблица 3

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

aeruginosa обуславливает продукцию IL-8, ответственного за хемоаттракцию нейтрофильных гранулоцитов [22]. Кроме того, стимуляция TLR2 вызывает активацию кальпайнов (Ca²⁺-зависимых цистеинпротеаз), которые расщепляют внутриклеточные соединительные белки (окклюдины и E-кадгерин), тем самым содействуя развитию отека легких и трансэпителиальной миграции нейтрофильных гранулоцитов [10].

В то же время, рекогниция TLR2 компонентов внеклеточной капсулы *Pseudomonas aeruginosa* через активацию

ERK1/2 и p38-ассоциированных сигнальных путей способствует продукции TNF- α [32]. 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- κ B-ассоциированного сигнального пути, продукции провоспалительных цитокинов: TNF- α и IL-1 β [16]. 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 блокирование двух рецепторов маннозы и TLR2 приводит к полному ингибированию продукции провоспалительных цитокинов [71].

Адаптерная молекула MyD88, которая участвует в передаче сигнала большинства типов TLR, взаимосвязана с NF- κ B-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 [23]. Согласно данным экспериментальных исследований, проведенных у нокаутных мышей *Myd88*^{-/-}, которые экспрессируют трансген СС10-MyD88, экспрессия MyD88 только в эпителиальных клетках дыхательных путей достаточна для осуществления контроля синегнойной инфекции в легких [44]. Lilia A. Mijares и соавторы [44] считают, что при синегнойной инфекции эпителий дыхательных путей является основным источником IL-1R-связанных хемокинов, рекрутирующих нейтрофильные гранулоциты.

Активация сигнальных путей, ассоциированных с TLR2, проявляет неоднозначное влияние на саногенез синегнойной инфекции легких. Так, TLR2-дефицитные мыши (*Tlr2*^{-/-}) отличаются резистентностью к развитию вторичного инфекционного процесса в легких, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*. По сравнению с мышами дикого типа, *Tlr2*^{-/-} мыши характеризуются более высоким уровнем бактериального клиренса, более быстрым исчезновением бактериемии и более низким уровнем повреждения ткани легкого. Также, у *Tlr2*^{-/-} мышей наблюдается высокая продукция TNF- β и снижение активности высвобождения IL-10 в ткани легкого [49]. 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 [52]. Не исключено, что TLR2 контролирует пролиферацию, выживание и функциональную активность иммуносупрессивных регуляторных T-клеток [37].

TLR4

Во время развития воспалительного ответа при инфекции, индуцированной палочкой сине-зеленого гноя, основным лигандом TLR4 является липополисахарид *Pseudomonas aeruginosa* [75].

Липополисахариды составляют 90% стенки бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Молекула LPS состоит из внеклеточных O-антигенов, центральной зоны и липида А, связанного с бактериальной стеной (рис. 2) [40].

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

дукции более низких уровней провоспалительных цитокинов [50,51].

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 солютабной молекуле CD14 или мембранно-связанной молекуле CD14. Причем, чем ниже уровень концентрации солютабной молекулы CD14, тем большая часть LPS достигает мембранно-связанной молекулы CD14, которая взаимодействуя с мембранно-ассоциированным аксессуарным фактором миелоидной дифференцировки-2 (accessory protein myeloid differentiation factor 2 – MD-2), передает LPS на TLR4 [8].

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- κ B-сигнальный путь индуцирует продукцию воспалительных хемокинов, рекрутирующих нейтрофилы к месту инфекционного поражения, и цитокинов (IL-1 β , 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, 48, 74].

LPS *Pseudomonas aeruginosa*, активируя сигнальный путь TLR4/MyD88/NF- κ B, индуцирует экспрессию микроРНК-301b, основная мишень которой с-Myb индуцирует продукцию противовоспалительных цитокинов IL-4, TGF- β 1 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 [36].

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 ограничивается человеком по сравнению с мышью TLR4 [48].

Однако острый инфекционный процесс в легочной ткани, индуцированный *Pseudomonas aeruginosa*, у мутантных мышей *Tlr4*^{-/-} 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 и TLR5 сопровождается повышением восприимчивости к развитию инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в легочной ткани [61].

TLR5

Важнейшим фактором вирулентности множества штаммов *Pseudomonas aeruginosa* является флагеллин, представ-

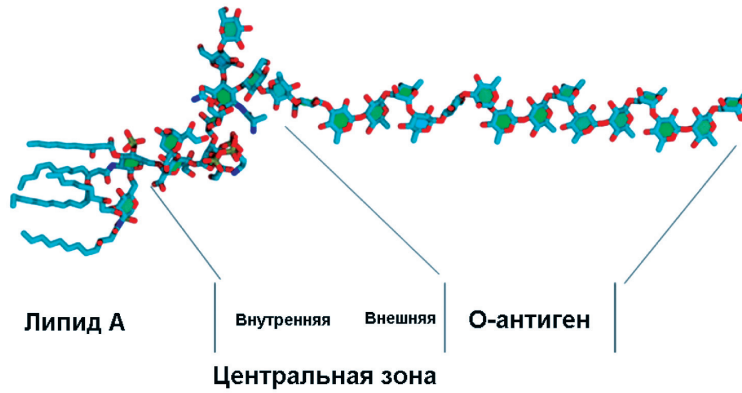


Рис. 2. Структура молекулы липополисахарида *Pseudomonas aeruginosa* [73]

ляющий собой основной компонент жгутиков бактерий, который распознается TLR5 [4, 20]. Флагеллин разнообразных видов бактерий имеет общую доменную структуру: консервативные домены D0 и D1 составляют ядро, упакованное с помощью межсубъединичных взаимодействий во флагеллярной нити, а вариабельные 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 остатка, а мутации, которые сопровождаются изменением структуры в данной области, значительно снижают аффинитет флагеллина к TLR5 [67].

На цитоплазматической мембране эпителиоцитов респираторного тракта человека TLR5 локализуется как в апикальной, так и в базолатеральной областях, но при возбуждении клетки происходит транслокация базолатерально расположенных рецепторов на апикальную поверхность мембраны клетки [1, 43]. Представляет интерес особенность функционирования TLR5 в гемопоэтических клетках. Так, установлено, что в состоянии покоя нейтрофильных гранулоцитов человека TLR5 преимущественно локализуется внут-

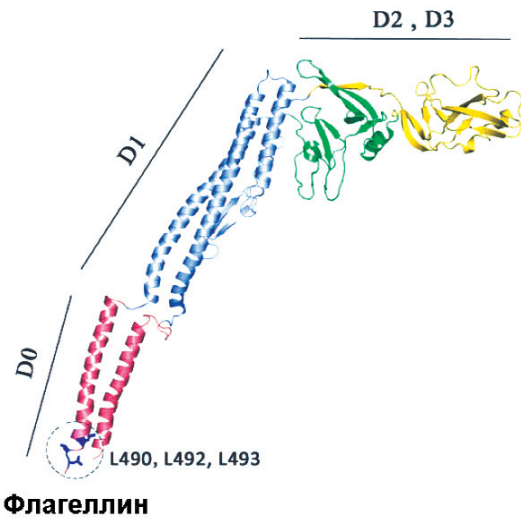


Рис. 3. Структура молекулы флагеллина *Pseudomonas aeruginosa* [76]

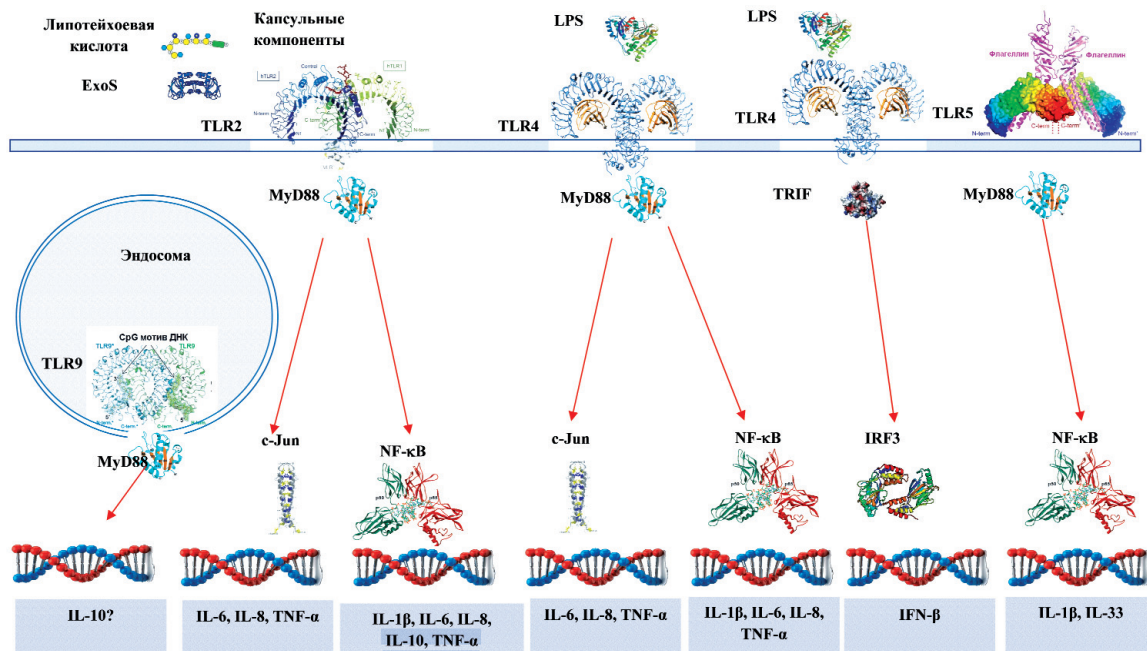


Рис. 4. Развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, индуцированной *Pseudomonas aeruginosa*

рикеточно и только после активации гетеродимера TLR1/2 встраиваются в цитоплазматическую мембрану, приобретая способность взаимодействовать с флагеллином [2].

Результаты нескольких исследований подтверждают ключевую роль TLR5 в провоспалительном ответе организма на синегнойную инфекцию легких. Так, установлено, что TLR5 высоко экспрессирован клетками человеческой и мышиной легочной ткани: эпителиальными клетками дыхательных путей, альвеолярными макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами [3, 45].

Связывание флагеллина с эктодоменом TLR5 индуцирует димеризацию рецептора [27]. Активация TLR5 возбуждает MyD88-зависимый сигнальный путь, который активирует фактор транскрипции NF- κ B, что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов [72].

Согласно данным Delphune Descamps и соавторов [14], 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 *Tr5^{-/-}* и *myd88^{-/-}* бактериальный клиренс не достигает уровня эффективной активности. Активация TLR5 играет важную роль в интернализации бактерий *Pseudomonas aeruginosa* и в индукции синтеза IL-1 β , который предопределяет уровень активности фагоцитоза бактерий альвеолярными макрофагами.

Raquel Farias и Simon Rousseau [17] продемонстрировали, что возбуждение флагеллином *Pseudomonas aeruginosa* рецептора TLR5 приводит к активации сигнального пути TAK1 \rightarrow IKK β \rightarrow TPL2 \rightarrow MKK1/MKK2 и продукции IL-33.

Согласно данным Adam A. Anas и соавторов [3], TLR5-MyD88 сигнальный путь является ключевым компонентом механизма рекрутирования нейтрофильных гранулоцитов в очаг поражения легких при инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.

С другой стороны, представлены убедительные доказательства того, что активация флагеллином *Pseudomonas*

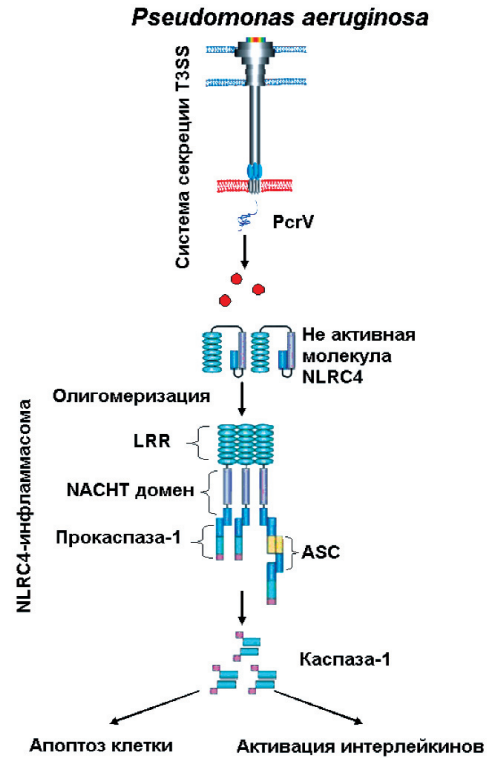


Рис. 5. Активация NLR4-инфламмосомы, индуцированная *Pseudomonas aeruginosa*

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 ингибирующие пролиферацию CD4⁺, CD8⁺ T-клеток и Th₁₇-ассоци-

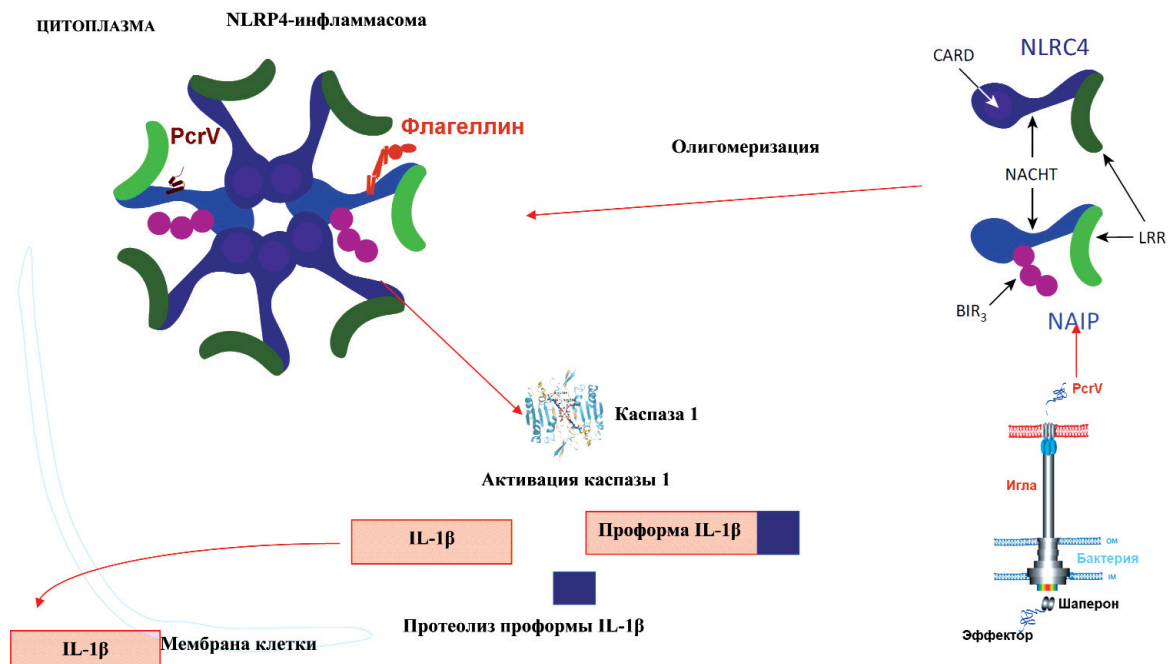


Рис. 6. Активация интерлейкинов NLR4-инфламмосомой альвеолярных макрофагов при пневмонии, индуцированной *Pseudomonas aeruginosa*

ированный клеточный ответ, который играет ключевую роль в развитии воспаления легких [53]. В частности, Th₁₇-клетки секретируют IL-17, усиливая продукцию фактора роста G-CSF, который повышает мобилизацию нейтрофильных гранулоцитов из костного мозга [29].

TLR9

В отличие от других TLR, рецепторы TLR9 функционируют в эндосомах, где они обнаруживают неметилированные CpG-мотивы бактериальной ДНК [39, 43]. Возбуждение TLR9 преимущественно обуславливает противовоспалительный эффект, сопровождаясь 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 [60].

Fatima BenMohamed и соавторы [6] продемонстрировали, что нокаутные мыши TLR9^{-/-} отличаются от мышей дикого типа высокой резистентностью к летальной легочной инфекции *Pseudomonas aeruginosa*. По мнению авторов, резистентность нокаутных мышей *TLR9*^{-/-} к *Pseudomonas aeruginosa* обусловлена более высоким уровнем легочного бактериального клиренса, макрофагального киллинга бактерий, продукцией IL-1 β и монооксида азота (NO).

Развитие TLR-ассоциированного цитокинового ответа при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, представлено на рис. 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 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 нейтрофильных гранулоцитов; 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* [61].

NLRC4-инфламмасома

Для реализации TLR-ассоциированного цитокинового ответа, который сопровождается внутриклеточной продукцией про-IL-1 и про-IL-18, необходимо участие макромолекулярных структур инфламмасом, расщепляющих при помощи каспазы-1 проформы интерлейкинов, что приводит к формированию активных форм интерлейкинов [34, 41]. При синегнойной инфекции в активации проформ интерлейкинов участвует NLRC4-инфламмасома макрофагов, которая у человека активируется продуктами системы секреции T3SS *Pseudomonas aeruginosa*, в частности, PcrV (type III secretion protein PcrV) (рис. 5) [63, 65, 66, 76].

Активация NLRC4-инфламмасомы осуществляется через апоптоз-ингибирующий белок семейства NLR (NLR family apoptosis inhibitory protein – NLRB1/NAIP), представляющий собой молекулярный сенсор PAMP патогенов. В геноме человека, а отличие от генома мышей, существует только один ген, кодирующий NAIP. Кроме того, человеческий NAIP реагирует только на игольчатый белок системы T3SS, в то время как у мышей NAIP1 взаимодействует с игольчатым белком T3SS, NAIP2 реагирует на стержневой белок T3SS, NAIP5 и NAIP6 распознают флагеллин [70].

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

рицательными бактериями, обладающими системой секреции III (type III secretion system – T3SS) или IV (T4SS) типа, в частности *Pseudomonas aeruginosa* [62, 76].

Молекула NLRC4 состоит из 1024 аминокислотных остатков и содержит домен CARD, расположенный в N-терминальном конце, домены NACHT-NAD (nucleotide oligomerization binding domain), локализованные в центральном регионе, и четыре мотива LRR (leucine-rich repeat) в C-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 LRR домена или к лиганд-ассоциированной делеции LRR домена, что обуславливает активацию молекулы NLRC4 и ее олигомеризацию с формированием NLRC4-инфламмасомы. Основным триггером NLRC4-инфламмасомы у человека при синегнойной инфекции является бактериальный PcrV T3SS [7, 59].

Образование NLRC4-инфламмасомы 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) [18].

Активация NLRC4-инфламмасомы в ответ на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* может привести к особой форме гибели альвеолярных макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов – 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 PAMP высвобождением большого количества активных цитокинов IL-1 β и IL-18 во внеклеточное пространство, является важнейшим компонентом воспалительного процесса [9, 13, 54]. Однако по мнению Oliver Kerr и соавторов [31], 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.

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

Необходимо отметить, что некоторые T3SS-ассоциированные эффекторные белки *Pseudomonas aeruginosa* (ExoS и ExoU) ингибируют активность NLRC4-инфламмасомы в макрофагах [12]. T3SS-эффекторы ExoU и ExoS подавляют каспазу-1 за счет фосфолипазы A2 и АДФ-рибозилтрансферазной активности соответственно [33].

Taylor S. Cohen и Alice S. Prince [11] 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 инфламмасомы 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.

**Розвиток імунної відповіді при пневмонії, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa* (частина 1)
О.Є. Абатуров, А.О. Нікуліна**

**Development of the immune response in pneumonia caused *Pseudomonas aeruginosa* (part 1)
O.E. Abatur, A.O. Nikulina**

Нозокоміальні бактеріальні пневмонії, асоційовані з грамнегативними збудниками, характеризуються тяжким 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 образрозпізнавальних рецепторів клітин респіраторного тракту патоген-асоційованими молекулярними структурами *Pseudomonas aeruginosa*.

Ключові слова: *Pseudomonas aeruginosa*, пневмонія, образрозпізнавальні рецептори.

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 showed that an image-recognition receptors cells inducing pathogen-associated molecular structures *Pseudomonas aeruginosa*.

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

Сведения об авторах

Абатуров Александр Евгеньевич – Кафедра педиатрии 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 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. Adamo R. *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, M.I. Gomez, A. Prince// Am J Respir Cell Mol Biol. 2004 May;30(5):627–34. doi: 10.1165/rcmb.2003-0260OC.
2. Amiel E. *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, D.A. Hogan, B. Berwin// Infect Immun. 2010 Jul;78(7):2937–45. doi: 10.1128/IAI.00144-10.
3. Anas A.A. Lung epithelial MyD88 drives early pulmonary clearance of *Pseudomonas aeruginosa* by a flagellin dependent mechanism/ A.A. Anas, M.H. van Lieshout, T.A. Claushuis et al// Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016 Aug 1;311(2):L219–28. doi: 10.1152/ajplung.00078.2016.
4. Balloy V. Flagellin concentrations in expectorations from cystic fibrosis patients/ V. Balloy, G. Thivénot, T. Bienvenu et al// BMC Pulm Med. 2014 Jun 9;14:100. doi: 10.1186/1471-2466-14-100.
5. Beatson S.A. Variation in bacterial flagellins: from sequence to structure/ S.A. Beatson, T. Minamino, M.J. Pallen// Trends Microbiol. 2006;14: 151–5. doi: 10.1016/j.tim.2006.02.008.
6. Benmohamed F. 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;9(3):e90466. doi: 10.1371/journal.pone.0090466.
7. Bentham A. Animal NLRs provide structural insights into plant NLR function/ A. Bentham, H. Burdett, P.A. Anderson, S.J. Williams, B. Kobe// Ann Bot. 2016 Aug 25. pii: mcv171.
8. Billod J.M. Computational Approaches to Toll-Like Receptor 4 Modulation/ J.M. Billod, A. Lacetera, J. Guzmán-Caldentey, S. Martín-Santamaría// Molecules. 2016 Jul 30;21(8). pii: E994. doi: 10.3390/molecules21080994.
9. Blińriot C. The interplay between regulated necrosis and bacterial infection/ C. Blińriot, M. Lecuit// Cell Mol Life Sci. 2016 Jun;73(11–12):2369–78. doi: 10.1007/s00018-016-2206-1.
10. Chun J. TLR2-induced calpain cleavage of epithelial junctional proteins facilitates leukocyte transmigration/ J. Chun, A. Prince// Cell Host Microbe. 2009 Jan 22;5(1):47–58. doi: 10.1016/j.chom.2008.11.009.
11. Cohen T.S. Activation of inflammasome 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.
12. 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; 3:76. doi: 10.3389/fcimb.2013.00076.
13. de Vasconcelos N.M. Inflammasomes as polyvalent cell death platforms/ N.M. de Vasconcelos, N. Van Opendenbosch, M. Lamkanfi// Cell Mol Life Sci. 2016 Jun;73(11–12):2335–47. doi: 10.1007/s00018-016-2204-3.
14. Descamps D. 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;109(5):1619–24. doi: 10.1073/pnas.1108464109.
15. Diaz Caballero J. 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;6(5):e00981-15. doi: 10.1128/mBio.00981-15.
16. Epelman S. Different domains of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme S activate distinct TLRs/ S. Epelman, D. Stack, C. Bell et al// J Immunol. 2004 Aug 1;173(3):2031–40. doi: 10.4049/jimmunol.173.3.2031.
17. Farias R. The TAK1 \rightarrow IKK \rightarrow TPL2 \rightarrow 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.
18. Faure E. *Pseudomonas aeruginosa* type-3 secretion system dampens host defense by exploiting the NLR4-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.
19. Folgieri 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. Folgieri, P. Bernaschi, S. Piga// Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 Aug 11:1-8. doi: 10.1017/ice.2016.185.
20. Forstnerii V. Distinctive Recognition of Flagellin by Human and Mouse Toll-Like Receptor 5/ V. Forstnerii, K. Nivak-Kocjan, A. Ljubeti, R. Jerala, M. Benčina// PLoS One. 2016 Jul 8;11(7):e0158894. doi: 10.1371/journal.pone.0158894.
21. 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. Yousef, S.K. Ibrahim// J Clin Diagn Res. 2016 Jun;10(6):SC06–11. doi: 10.7860/JCDR/2016/18570.7920.
22. Greene C.M. 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, S.J. O'Neill, N.G. McElvaney// Mediators Inflamm. 2010;2010:423241. doi: 10.1155/2010/423241.
23. Hajjar A.M. An essential role for non-bone marrow-derived cells in control of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia/ A.M. Hajjar, H. Harowitz, H.D. Liggitt, P.J. Fink, C.B. Wilson, S.J. Skerrett// Am J Respir Cell Mol Biol. 2005 Nov;33(5):470–5. doi: 10.1165/rcmb.2005-0199OC.
24. Huber P. *Pseudomonas aeruginosa* renews its virulence factors/ P. Huber, P. Basso, E. Reboud, I. Attré// Environ Microbiol Rep. 2016 Jul 18. doi: 10.1111/1758-2229.12443.
25. Hwang E.H. 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 Jan;77:127–34. doi: 10.1016/j.cyt.2015.11.010.
26. Ioannidis I. 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.
27. Iviak-Kocjan K. Determination of the physiological 2:2 TLR5:flagellin activation stoichiometry revealed by the activity of a fusion receptor/ K. Iviak-Kocjan, G. Panter, M. Benčina, R. Jerala// Biochem Biophys Res Commun. 2013;435: 40–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.04.030.
28. Kang S.S. 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.
29. Karalyan Z. 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, D. Saroyan, E. Karalova// Vet Immunol Immunopathol. 2016 Oct 15;179:58–62. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.08.005.
30. 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 Sep;51(3):446–54. doi: 10.1165/rcmb.2014-0018OC.
31. Kepp O. Pyroptosis – a cell death modality of its kind?/ O. Kepp, L. Galluzzi, L. Zitvogel, G. Kroemer// Eur J Immunol. 2010 Mar;40(3):627–30. doi: 10.1002/eji.200940160.

32. Lagoumintzis G. TNF- α induction by *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide or slime-glycoprotein 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 Feb;67(2):193–203. doi: 10.1111/j.1365-3083.2007.02053.x.
33. Lavoie E.G. Innate immune responses to *Pseudomonas aeruginosa* infection/ E.G. Lavoie, T. Wangdi, B.J. Kazmierczak// *Microbes Infect*. 2011 Dec; 13 (14–15): 1133–45. doi: 10.1016/j.micinf.2011.07.011.
34. Lechtenberg B.C. Structural mechanisms in NLR inflammasome signaling/ B.C. Lechtenberg, P.D. Mace, S.J. Riedl// *Curr Opin Struct Biol*. 2014 Dec; 29:17–25. doi: 10.1016/j.sbi.2014.08.011.
35. Lee J. The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*/ J. Lee, L. Zhang // *Protein Cell*. 2015 Jan;6(1):26–41. doi: 10.1007/s13238-014-0100-x.
36. Li X. *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;1(10):16132. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.132.
37. Liu X. 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, Z.S. Li, G.Z. Zhu// *Viral Immunol*. 2016 Jul-Aug;29(6):322–31. doi: 10.1089/vim.2016.0013.
38. 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;306(7):L591–603. doi: 10.1152/ajplung.00335.2013.
39. Magnusson M. 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;179(1):31–5. doi: 10.4049/jimmunol.179.1.31.
40. Maldonado R.F. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection/ R.F. Maldonado, I. S6-Correia, M.A. Valvano// *FEMS Microbiol Rev*. 2016 Jul;40(4):480–93. doi: 10.1093/femsre/fuw007.
41. Maltez V.I. Reassessing the Evolutionary Importance of Inflammasomes/ V.I. Maltez, E.A. Miao// *J Immunol*. 2016 Feb 1; 196(3):956–62. doi: 10.4049/jimmunol.1502060.
42. 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;178(5):3134–42. PMID: 17312161.
43. McIsaac S.M., Stadnyk A.W., Lin T.J. Toll-like receptors in the host defense against *Pseudomonas aeruginosa* respiratory infection and cystic fibrosis/ S.M. McIsaac, A.W. Stadnyk, T.J. Lin// *J Leukoc Biol*. 2012 Nov;92(5):977–85. doi: 10.1189/jlb.08111410.
44. Mijares L.A. 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; 186(12): 7080–8. doi: 10.4049/jimmunol.1003687.
45. Morris A.E. 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 Dec;297(6):L1112–9. doi: 10.1152/ajplung.00155.2009.
46. Paeng S.H. 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 Sep;36(3):808–16. doi: 10.3892/ijmm.2015.2266.
47. Park Y.S. 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;302(7):L679–87. doi: 10.1152/ajplung.00360.2011.
48. Parker D. Innate immune signaling activated by MDR bacteria in the airway/ D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, et al// *Physiol Rev*. 2016 Jan; 96(1):19–53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
49. Pine F. Toll-like receptor 2 deficiency increases resistance to *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the setting of sepsis-induced immune dysfunction/ F. Pine, D. Grimaldi, B. Zuber et al// *J Infect Dis*. 2012 Sep 15;206(6):932–42. doi: 10.1093/infdis/jis438.
50. Pier G.B. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity// *Int J Med Microbiol*. 2007 Sep;297(5):277–95. doi: 10.1016/j.ijmm.2007.03.012.
51. Ranf S. Immune Sensing of Lipopolysaccharide in Plants and Animals: Same but Different// *PLoS Pathog*. 2016 Jun 9;12(6):e1005596. doi: 10.1371/journal.ppat.1005596.
52. 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;173(12):7548–55. doi: 10.4049/jimmunol.173.12.7548.
53. Rieber N. 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;190(3):1276–84. doi: 10.4049/jimmunol.1202144.
54. Ryu J.C. 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.
55. Sandiumenge A. Ventilator-associated pneumonia caused by ESKAPE organisms: cause, clinical features, and management/ A. Sandiumenge, J. Rello// *Curr Opin Pulm Med*. 2012 May;18(3):187–93. doi: 10.1097/MCP.0b013e328351f974.
56. Sawa T. 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;6(5):e00981-15. doi: 10.1128/mBio.00981-15.
57. Sawa T. The molecular mechanism of acute lung injury caused by *Pseudomonas aeruginosa*: from bacterial pathogenesis to host response// *J Intensive Care*. 2014 Feb 18;2(1):10. doi: 10.1186/2052-0492-2-10.
58. Shaan L. Gellatly. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses/ L. Shaan Gellatly, E.W. Robert// *Pathog Dis*. 2013 Apr;67(3):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;213(6):617–29. doi: 10.1083/jcb.201602089.
60. Shen H. 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, P. Yao, C.W. Chan // *PLoS One*. 2012;7(11): e50238. doi: 10.1371/journal.pone.0050238.
61. Skerrett S.J. 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 Jan;292(1):L312–22. doi: 10.1152/ajplung.00250.2006.
62. Sutterwala F.S. NLRC4/IPAF: a CARD carrying member of the NLR family/ F.S. Sutterwala, R.A. Flavell// *Clin Immunol*. 2009 Jan;130(1):2–6. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.011.
63. Ulland T.K. Evasion of inflammasome activation by microbial pathogens/ T.K. Ulland, P.J. Ferguson, F.S. Sutterwala et al. // *J Clin Invest*. 2015 Feb; 125(2):469–77. doi: 10.1172/JCI75254.
64. Valenza G. 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 Dec;42(11–12):885–9. doi: 10.3109/00365548.2010.509333.
65. Vanaja S.K. Mechanisms of inflammasome activation: recent advances and novel insights/ S.K. Vanaja, V.A. Rathinam, K.A. Fitzgerald, et al. // *Trends Cell Biol*. 2015 May;25(5):308–15. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.009.
66. Vance R.E. The NAIIP/NLRC4 inflammasomes// *Curr Opin Immunol*. 2015 Feb;32:84–9. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.010.
67. Verma A. 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 Dec;73(12):8237–46. doi: 10.1128/IAI.73.12.8237-8246.2005.
68. Vinciox T. The *Pseudomonas aeruginosa* oxidative stress regulator OxyR influences production of pyocyanin and rhamnolipids: protective role of pyocyanin/ T. Vinciox, Q. Wei, S. Matthijs, et al// *Microbiology*. 2010 Mar;156(Pt 3):678–86. doi: 10.1099/mic.0.031971-0.
69. Williams B.J. *Pseudomonas aeruginosa*: host defence in lung diseases/ B.J. Williams, J. Dehnhostel, T.S. Blackwell// *Respirology*. 2010 Oct;15(7):1037–56. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01819.x.
70. Wonnemberg B. The role of IL-1 β in *Pseudomonas aeruginosa* in lung infection/ B. Wonnemberg, M. Bischoff, C. Beisswenger et al// *Cell Tissue Res*. 2016 May; 364(2): 225–9. doi: 10.1007/s00441-016-2387-9.
71. Xaplanteri P. 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 Mar;39(3):730–40. doi: 10.1002/eji.200838872.
72. Yoon S. Structural basis of TLR5-flagellin recognition and signaling/ S. Yoon, O. Kumasov, V. Natarajan, M. Hong et al// *Science*. 2012;335: 859–64. doi: 10.1126/science.1215584.
73. Zgurskaya H.I., Lupez C.A., Gnanakaran S. Permeability Barrier of Gram-Negative Cell Envelopes and Approaches To Bypass It/ H.I. Zgurskaya, C.A. Lupez, S. Gnanakaran// *ACS Infect Dis*. 2015; 1(11):512–522. doi:10.1021/acsinfdis.5b00097.
74. Zhang S. 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;7(10):6626–34. PMID: 25400741.
75. Zhao K. *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane vesicles modulate host immune responses by targeting the Toll-like receptor 4 signaling pathway/ K. Zhao, X. Deng, C. He, B. Yue, M. Wu// *Infect Immun*. 2013 Dec;81(12):4509–18. doi: 10.1128/IAI.01008-13.
76. Zhao Y. The NAIIP-NLRC4 inflammasome in innate immune detection of bacterial flagellin and type III secretion apparatus/ Y. Zhao, F. Shao // *Immunol Rev*. 2015 May; 265(1): 85–102. doi: 10.1111/immr.12293.