

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 2)**

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

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.8(80):59-64; doi 10.15574/SP.2016.80.59

В 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:** пневмония, *Pseudomonas aeruginosa*, цитокины, интерфероны I и III типа.

**Роль цитокинов в течении 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 [38,46].

**Провоспалительные цитокины****IL-1 $\beta$** 

Tzuu-Bin Tsay и соавт. [38] продемонстрировали, что при искусственно вызванной пневмонии через три часа после инфицирования *Pseudomonas aeruginosa* индуцируется экспрессия IL-1 $\beta$ , а также IL-6 и TNF- $\alpha$  в ткани легких.

Интерлейкин IL-1 $\beta$  — 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 нейтрофилы в очаг поражения [50,58]. 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 NLRС4-инфламмосомы, функционирование которой связано с протеолизом про-IL-1 $\beta$  с образованием его активной формы [2,7,15]. Однако установлено, что при пневмонии, во время острой фазы инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, нейтрофилы представляют ASC-независимый источник продукции IL-1 [43].

**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 Th1-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 нейтрофилов [31,42,60].

Острая синегнойная инфекция респираторного тракта сопровождается быстрым повышением концентрации IL-18, уровень которой сопряжен с нейтрофильной реакцией макроорганизма [32,37]. Однако в настоящее время существуют противоречивые данные о роли IL-18 в разви-

тии инфекционного процесса, связанного с *Pseudomonas aeruginosa*. Так, Xi Huang и соавт. [23] 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 [49].

В то же время Marc J. Schultz и соавт. [32], 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 (HTH) 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 секреторируемой 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 (фибробластов кожи, эпителиоцитов слизистой оболочки бронхов, гладкомышечных клеток). Внутриядерно расположенный IL-33 функционирует как транскрипционный репрессор, который связывается с кислым карманом димерного гистона H2а-H2в на поверхности нуклеосом, оказывая ингибирующее действие на транскрипцию генов. Экстрацеллюлярный IL-33 оказывает свое дей-

стве, активируя специфический рецептор IL-33R. IL-33 индуцирует развитие воспалительного ответа по Th2 типу. Введение очищенного IL-33 приводит к усиленной продукции IL-4, IL-5 и IL-13 Th2-клетками и ингибированию продукции IFN- $\gamma$  Th1-клетками. Также данный цитокин действует на Th2-клетки как хемоаттрактант [5,25,36,40].

Установлено, что инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* сопровождается возбуждением механизмов продукции IL-33, который способствует развитию у макрофагов M2-фенотипа, приводит к повышению уровня продукции Th2-ассоциированных и снижению продукции Th1-ассоциированных цитокинов [17,24]. 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 нейтрофилов при скептическом течении болезни [33]. 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 C-X-C 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 [48]. В начале острой синегнойной инфекции основными источниками IL-17 являются Th17-клетки,  $\gamma\delta$ T-лимфоциты и врожденные легочные лимфоидные клетки 3 типа (type 3 pulmonary innate lymphoid cells — pILC3) [56,57]. Продемонстрировано [16], что через шесть часов после введения эндотоксина в респираторный тракт происходит повышение уровня концентрации IL-17 бронхоальвеолярной жидкости, а анти-IL-17-антитела полностью ингибируют рекрутирование нейтрофилов в дыхательные пути. Xilin Xu и соавт. [52] показали, 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 [55]. 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 [52]. 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> наблюдаются 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 [22,56]. В то же время Patricia J. Dubin и Jay K. Kolls [13] показали, что нейтрализация

IL-17, несмотря на то, что она приводит к уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов и представительства нейтрофилов в инфильтрате легких, к снижению бактериальной нагрузки, сопровождается более легким клиническим течением и снижением риска возникновения морфологически значимого поражения легких. Гиперпродукция IL-17 способствует повышению уровней хемокинов, ответственных за массовый приток нейтрофилов, и может привести к деструкции легочной ткани [30].

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* [22].

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

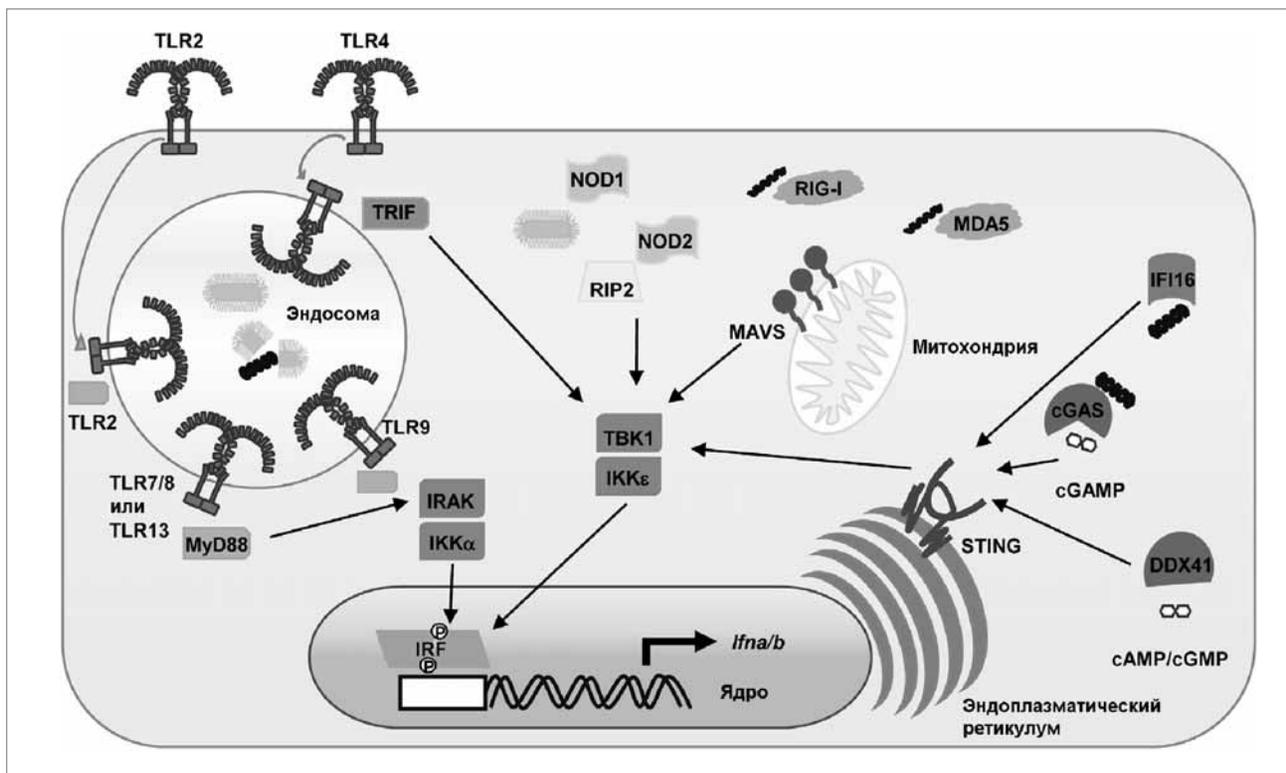
### TNF- $\alpha$

Пневмония, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, сопровождается повышенной MyD88-зависимой продукцией TNF- $\alpha$  миелоидными клетками, локализованными в области очага поражения [3,29]. 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 [55]. 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 [4]. Определено провоспалительное действие TNF- $\alpha$  способствует выздоровлению при синегнойной инфекции [41]. В частности, Jin-Hwa Lee [39] было продемонстрировано, что у нокаутных мышей *Tnfa*<sup>-/-</sup> во время синегнойной инфекции снижен уровень рекрутирования нейтрофилов, более высокая степень бактериальной нагрузки, и заболевание характеризуется более высоким уровнем летальности в отличие от инфекции, ассоциированной с *Pseudomonas aeruginosa*, у мышей *Tnfa*<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 нейтрофилов в респираторном тракте при пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [59]. Необходимо отметить, что уровень вклада TNF- $\alpha$  в саногенез синегнойной инфекции не является определяющим в течении заболевания. Elise G. Lavoie и соавт. [35] 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 [12]. IL-10 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов за счет активации фактора транскрипции STAT и ингибирования NF- $\kappa$ B. Данную особенность используют палочки *Pseudomonas aeruginosa*, они способны увеличить концентрацию IL-10 в макроорганиз-



**Примечание.** Рекогниция PAMP патогенов MyD88-ассоциированных рецепторов TLR2, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9, TLR13 приводит к активации IRAK/IKKα-сигнального пути, а возбуждение TLR4 также активирует адаптерную молекулу TRIF, которая возбуждает TBK1/IKKε-сигнальный путь. IRAK/IKKα- и TBK1/IKKε-сигнальный путь индуцируют IRF. TBK1/IKKε-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.

**Рис.** Сигнальных пути, индуцирующие продукцию интерферонов I типа [6]

ме до уровня, который будет способствовать развитию инфекции. Например, поглощение бактерий *Pseudomonas aeruginosa* макрофагами стимулирует продукцию IL-10 и регенерацию IκBα, ингибирующего фактора транскрипции NF-κB [11,44]. Продукция противовоспалительного цитокина IL-10 усиливается в поздние сроки синегнойной инфекции и сопровождается подавлением продукции провоспалительных цитокинов [38]. IL-10, воздействуя на дендритные клетки и макрофаги, ингибирует развитие T-клеточных реакций как Th1-, так и Th2-типа [18]. 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> у обеих групп происходила приблизительно с идентичными значениями показателей кинетики и завершалась в среднем к шестым суткам инфекционного процесса [26]. С другой стороны, Lei Sun и соавт. [14] продемонстрировано, 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 соавт. [19] 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 часа 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 *IFNβ* (рис.). Активация PAMP *Pseudomonas aeruginosa* сигнального пути TLR4/TRIF сопровождается усилением продукции и некоторых хемокинов (CXCL10/IP-10, CCL5/RANTES) [20,54]. IFN-β обуславливает продукцию эффекторного IFN-α. 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, предопределяют канализированность цитодифференцировки наивных T-клеток в Th1- и Th17-клетки, участвующие в клиренсе внеклеточных бактериальных патогенов из дыхательных путей [1,6].

С другой стороны, IFN-β ингибирует продукцию IL-1 и IL-18, в связи с чем нарушение продукции или рецепции IFN I типа может сопровождаться чрезмерным воспалением легочной ткани [8,27].

Несмотря на достоверные данные, свидетельствующие о повышении уровня продукции IFN I типа в ответ на инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* [45], роль IFN I типа в саногенезе синегнойной инфекции остается не раскрытой. В частности, у мутантных мышей *Ifnar*<sup>-/-</sup>, лишенных рецептора к IFN-α, отсутствует дефект клиренса палочки *Pseudomonas aeruginosa* [28].

### Интерфероны III типа

Семейство интерферонов III типа (IFN- $\gamma$ ) 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 [10,34].

Инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* респираторного тракта в ранние сроки (в первые 4 часа) индуцирует продукцию IFN III типа эпителиальными и дендритными клетками. Однако в клетках через 18 часов инфекционного процесса уровень продукции IFN III типа в легочной ткани снижается до исходного уровня [9,27].

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 бактериального клиренса, чем инфекция у мышей дикого типа [8].

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-1 $\beta$ -ассоциированного сигнального пути сопровождается более легким течением синегнойной инфекции легочной ткани. У нокаутных *Il1r<sup>-/-</sup>* мышей, лишенных рецептора типа 1 IL-1 и инфицирован-

ных *Pseudomonas aeruginosa*, наблюдается достоверное снижение уровня IL-1 $\beta$  в легочной ткани через 24 часа после бактериального заражения, которое сочетается со значительно меньшим представительством жизнеспособных бактерий по сравнению с мышами дикого типа [51]. Блокада инфламасомной активации IL-1 $\beta$  или непосредственно активности IL-1 $\beta$  предопределяет более благоприятное течение синегнойной инфекции. Истощение альвеолярных макрофагов, ответственных за активацию проформ интерлейкинов 1, ингибирование каспазы-1, ингибирование IL-1 $\beta$  нейтрализующими антителами до заражения *Pseudomonas aeruginosa* и нокаут гена *nlr4* у мышей, сопровождаются сниженным уровнем продукции IL-1 $\beta$  и более высокой активностью бактериального клиренса [8,10,47,50].

Снижение активности TNF- $\alpha$ -сигнального пути, в частности у нокаутных *Tnfr1<sup>-/-</sup>* и бинокаутных *Tnfr1<sup>-/-</sup>/Tnfr2<sup>-/-</sup>* мышей, сопровождается повышением уровня бактериального клиренса, соответственно [53].

Также у нокаутных *Ifng<sup>-/-</sup>* мышей, лишенных типа рецептора IFN- $\gamma$ , инфицированных низкой дозой *Pseudomonas aeruginosa* ( $1 \times 10^5$  КОЕ), через 24 часа 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 [21].

### ЛИТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Индукция молекулярных механизмов неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш. — Киев : Приватна друкарня ФО-И, Сторожук О.В., 2012. — 240 с.
- Al Moussawi K. Distinct contributions of interleukin-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) and IL-1 $\beta$  to innate immune recognition of *Pseudomonas aeruginosa* in the lung / K. Al Moussawi, B. I. Kazmierczak // *Infect Immun.* — 2014. — Vol. 82 (10). — P. 4204–11. doi: 10.1128/IAI.02218–14.
- 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.
- Associations between TNF- $\alpha$  polymorphisms and pneumonia: a meta-analysis / L. Li, W. Nie, W. Li [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8 (4):e61039. doi: 10.1371/journal.pone.0061039.
- Borthwick L. A. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung / L. A. Borthwick // *Semin. Immunopathol.* — 2016. — Vol. 38 (4). — P. 517–34. doi: 10.1007/s00281-016-0559-z.
- Boxx G. M. The Roles of Type I Interferon in Bacterial Infection / G. M. Boxx, G. Cheng // *Cell Host Microbe.* — 2016. — Vol. 19 (6). — P. 760–9. doi: 10.1016/j.chom.2016.05.016.
- Broz P. Inflammasome assembly: The wheels are turning / P. Broz // *Cell Res.* 2015. — Vol. 25 (12). — P. 1277–8. doi: 10.1038/cr.2015.137.
- 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.
- Cohen T. S. Bacterial pathogens activate a common inflammatory pathway through IFN $\lambda$  regulation of PDCD4 / T. S. Cohen, A. S. Prince // *PLoS Pathog.* 2013. — Vol. 9 (10):e1003682. doi: 10.1371/journal.ppat.1003682.
- Cohen T. S. Microbial pathogenesis and type III interferons / T. S. Cohen, D. Parker // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol. 29. — P. 45–51. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.02.005.
- Cyktor J. C. Interleukin-10 and immunity against prokaryotic and eukaryotic intracellular pathogens / J. C. Cyktor, J. Turner // *Infect Immun.* — 2011. — Vol. 79 (8). — P. 2964–73. doi: 10.1128/IAI.00047-11.
- Dendritic cells modulate lung response to *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of sepsis-induced immune dysfunction / F. Pene, B. Zuber, E. Courtine [et al.] // *J. Immunol.* — 2008. — Vol. 181 (12). — P. 8513–20. doi: 10.4049/jimmunol.181.12.8513.
- 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. — Vol. 184 (2). — P. 155–7. doi: 10.1164/rccm.201104-0617ED.
- 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. — Vol. 41 (1). — P. 76–84. doi: 10.1165/rcmb.2008-0202OC.
- Emerging Concepts about NAIP/NLRC4 Inflammasomes / S. L. Lage, C. Longo, L. M. Branco [et al.] // *Front Immunol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 309. doi: 10.3389/fimmu.2014.00309.
- Endogenous IL-17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxin exposure in mouse airways / M. Miyamoto, O. Prause, M. Sjostrand [et al.] // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170 (9). — P. 4665–72. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4665.
- Farias R. The TAK1 $\rightarrow$ IKK $\beta$  $\rightarrow$ 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. — Vol. 3. — P. 87. doi: 10.3389/fcell.2015.00087.
- Hazlett L. D. IL-10 function, regulation, and in bacterial keratitis / L. D. Hazlett, X. Jiang, S. A. McClellan // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* — 2014. — Vol. 30 (5). — P. 373–80. doi: 10.1089/jop.2014.0018.
- 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. — Vol. 120 (6). — P. 1450–62. doi: 10.1097/ALN.0000000000000235.
- 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. — Vol. 185 (6). — P. 3602–9. doi: 10.4049/jimmunol.0903429.
- IL-10 improves lung injury and survival in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / T. Sawa, D. B. Corry, M. A. Gropper [et al.] // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159 (6). — P. 2858–66. PMID: 9300709.
- IL-17A impairs host tolerance during airway chronic infection by *Pseudomonas aeruginosa* / N. I. Lore, C. Cigana, C. Riva [et al.] // *Sci Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 25937. doi: 10.1038/srep25937.

23. 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. — Vol. 168 (11). — P. 5756—63. doi: 10.4049/jimmunol.168.11.5756.
24. 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. — Vol. 51 (3). — P. 1524—32. doi: 10.1167/iovs.09-3983.
25. IL-33 Signaling in Lung Injury / J. Chang, Y. F. Xia, M. Z. Zhang, L. M. Zhang // *Transl. Perioper Pain Med.* — 2016. — Vol. 1 (2). — P. 24—32. PMID: 27536706.
26. 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. — Vol. 288 (2):L251—65.
27. 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. — Vol. 46 (1). — P. 6—13. doi: 10.1165/rcmb.2011-0080OC.
28. Innate Immune Signaling Activated by MDR Bacteria in the Airway / D. Parker, D. Ahn, T. Cohen, A. Prince // *Physiol Rev.* — 2016. — Vol. 96 (1). — P. 19—53. doi: 10.1152/physrev.00009.2015.
29. 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.
30. Interleukin-17 Pathophysiology and Therapeutic Intervention in Cystic Fibrosis Lung Infection and Inflammation / Hsu D., Taylor P., Fletcher D. [et al.] // *Infect Immun.* — 2016. — Vol. 84 (9). — P. 2410—21. doi: 10.1128/IAI.00284-16.
31. Interleukin-18 and IL-18 binding protein / C. A. Dinarello, D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski // *Front. Immunol.* — 2013. — Vol. 4. — P. 289. doi: 10.3389/fimmu.2013.00289.
32. Interleukin-18 impairs the pulmonary host response to *Pseudomonas aeruginosa* / M. J. Schultz, S. Knapp, S. Florquin [et al.] // *Infect. Immun.* — 2003. — Vol. 71 (4). — P. 1630—4. doi: 10.1128/IAI.71.4.1630—1634.2003.
33. Interleukin-33 attenuates sepsis by enhancing neutrophil influx to the site of infection / J. C. Alves-Filho, F. Sonego, F.O. Souto [et al.] // *Nat. Med.* — 2010. — Vol. 16 (6). — P. 708—12. doi: 10.1038/nm.2156.
34. Lambda Interferons: New Cytokines with Old Functions / O. J. Hamming, H. H. Gad, S. Paludan, R. Hartmann // *Pharmaceuticals (Basel).* — 2010. — Vol. 3 (4). — P. 795—809. doi: 10.3390/ph3040795.
35. 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.
36. 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.
37. 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. — Vol. 72 (10). — P. 6176—80. doi: 10.1128/IAI.72.10.6176—6180.2003.
38. Lung function and inflammation during murine *Pseudomonas aeruginosa* airway infection / F. Wolbeling, A. Munder, T. Kerber-Momot [et al.] // *Immunobiology.* — 2011. — Vol. 216 (8). — P. 901—8. doi: 10.1016/j.imbio.2011.02.003.
39. 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. — Vol. 168 (12). — P. 1462—70. doi: 10.1164/rccm.200302-303OC.
40. Molofsky A. B. Interleukin-33 in Tissue Homeostasis, Injury, and Inflammation / A. B. Molofsky, A. K. Savage, R. M. Locksley // *Immunity.* — 2015. — Vol. 42 (6). — P. 1005—19. doi: 10.1016/j.immuni.2015.06.006.
41. 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. — Vol. 70 (2). — P. 130—8. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.01.004.
42. 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.
43. 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. — Vol. 309 (8):L902—13. doi: 10.1152/ajplung.00228.2015.
44. 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. — Vol. 165 (8). — P. 1176—81. doi: 10.1164/ajrccm.165.8.2107051.
45. Protein Tyrosine Phosphatase-1B Negatively Impacts Host Defense against *Pseudomonas aeruginosa* Infection / L. Yue, Z. Xie, H. Li [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2016. — Vol. 186 (5). — P. 1234—44. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.01.005.
46. *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. — Vol. 17 (1). — P. 101. doi: 10.1186/s12931-016-0417-5.
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. — Vol. 189 (7). — P. 799—811. doi: 10.1164/rccm.201307—1358OC.
48. Rathore J. S. Protective role of Th17 cells in pulmonary infection / J. S. Rathore, Y. Wang // *Vaccine.* — 2016. — Vol. 34 (13). — P. 1504—14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.021.
49. 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. — Vol. 177 (7). — P. 4627—35. doi: 10.4049/jimmunol.177.7.4627.
50. Role of IL-1 $\beta$  in experimental cystic fibrosis upon *P. aeruginosa* infection / J. Palomo, T. Marchiol, J. Piotet [et al.] // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9 (12):e114884. doi: 10.1371/journal.pone.0114884.
51. 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. — Vol. 282 (2):L285—90.
52. 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. — Vol. 7 (4). — P. 809—16. PMID: 24955149.
53. 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. — Vol. 276 (5 Pt 1):L715—27. PMID: 10330027.
54. 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. — Vol. 289 (2). — P. 1174—82. doi: 10.1074/jbc.M113.523167.
55. Structural basis of cell apoptosis and necrosis in TNFR signaling / J. Huang, S. Yu, C. Ji, J. Li // *Apoptosis.* — 2015. — Vol. 20 (2). — P. 210—5. doi: 10.1007/s10495-014-1061-5.
56. The IL-17A/IL-17RA axis in pulmonary defence and immunopathology / N. I. Lore, A. Bragonzi, C. Cigana [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2016. — Vol. 30. — P. 19—27. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.03.009.
57. The responses of  $\gamma\delta$  T-cells against acute *Pseudomonas aeruginosa* pulmonary infection in mice via interleukin-17 / J. Liu, H. Qu, Q. Li [et al.] // *Pathog Dis.* — 2013. — Vol. 68 (2). — P. 44—51. doi: 10.1111/2049.632X.12043.
58. The role of IL-1 $\beta$  in *Pseudomonas aeruginosa* in lung infection / B. Wonnemberg, M. Bischoff, C. Beisswenger [et al.] // *Cell. Tissue Res.* — 2016. — Vol. 364 (2). — P. 225—9. doi: 10.1007/s00441-016-2387-9.
59. TNF- $\alpha$  is a key regulator of MUC1, an anti-inflammatory molecule, during airway *Pseudomonas aeruginosa* infection / S. Choi, Y. S. Park, T. Koga [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2011. — Vol. 44 (2). — P. 255—60. doi: 10.1165/rcmb.2009-0323OC.
60. Xiao M. The Role of Proinflammatory Cytokine Interleukin-18 in Radiation Injury / M. Xiao // *Health Phys.* — 2016. — Vol. 111 (2). — P. 212—7. doi: 10.1097/HP.0000000000000494.

**Розвиток імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Pseudomonas aeruginosa* (частина 2)**

**О.Е. Абатуров, А.О. Нікуліна**

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

У статті за даними літератури проаналізовано ключову роль прозапальних і протизапальних цитокінів у розвитку імунної відповіді при пневмонії, викликаній *Pseudomonas aeruginosa*. Описано сигнальні шляхи, що індукують продукцію інтерферонів I і III типу, які беруть участь в елімінації *Pseudomonas aeruginosa*.

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

**Development of the immune response in pneumonia caused *Pseudomonas aeruginosa* (part 2)**

**O.E. Abatur, A.O. Nikulina**

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

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

**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.

**НОВОСТИ**

**Ученые раскрыли механизм защиты мозга новорожденных от родового стресса**

Специалисты выяснили, как «гормоны стресса» влияют на формирование головного мозга младенцев. Результаты исследования опубликованы в ведущем международном физиологическом журнале *Hormones and Behavior*.

Ученые из Новосибирского госуниверситета и Федерального исследовательского центра цитологии и генетики СО РАН выяснили, что в процессе родов в головном мозге ребенка действует особый молекулярный механизм, который защищает новорожденного от нехватки кислорода и родового стресса.

Специалисты обратили внимание, что глюкокортикоиды (гормоны стресса) в одних случаях оказывают негативное влияние на развитие мозга у новорожденных, а в других ? защищают его от острой нехватки кислорода и других негативных факторов. Этот парадокс отмечали ученые из разных стран на протяжении

последних 50 лет. Исследование российских специалистов обобщает ранее полученные выводы и объясняет этот процесс.

Исследования проводились на новорожденных грызунах, которым вводили синтетический глюкокортикоид — дексаметазон. Оказалось, что сам по себе этот препарат оказывает негативный эффект на развитие мозга, но при легкой гипоксии наблюдался прямо противоположный эффект. Ученые делают вывод, что повышение гормонов стресса во время родов является естественным механизмом защиты новорожденных при нехватке кислорода.

Как рассчитывают специалисты, дальнейшие исследования помогут оптимизировать применение медицинских препаратов при лечении недоношенных детей.

Текст: Анна Хотеева

**Источник: [med-expert.com.ua](http://med-expert.com.ua)**