



УДК 616.9-002+612.821.8/.822+577.23

АБАТУРОВ А.Е.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

ВОЛОСОВЕЦ А.П.

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

ЮЛИШ Е.И.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

## РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕКОГНИЦИИ ПАТОГЕН-АССОЦИИРОВАННЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОГЕННЫХ АГЕНТОВ И РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ. ЧАСТЬ 4. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ TLR

**Резюме.** В обзоре дана характеристика внутриклеточным сигнальным каскадам, ассоциированным с возбуждением Toll-подобных рецепторов человека.

**Ключевые слова:** воспаление, инфекционный процесс, Toll-подобные рецепторы.

### Внутриклеточные сигнальные пути TLR

Распознавание эктодоменом TLR соответствующих ему PAMP инфекционных агентов приводит к развитию TIR-TIR взаимодействий интрацеллюлярных доменов, предопределяя окончательное формирование димера TLR. TIR-регион TLR, являясь первичным компонентом внутриклеточного механизма передачи сигнала, сразу после взаимодействия эктодомена с лигандами испытывает структурно-пространственные изменения, которые инициируют последующие внутриклеточные белково-белковые взаимодействия [13]. Согласно данным Nyagriv N. Simhan и соавт. [24], в процессе проведения внутриклеточного возбуждения, связанного с TLR, участвуют продукты более чем 113 генов (табл. 1).

Взаимодействие лигандов с TLR приводит к активации одних и тех же внутриклеточных сигнальных молекул, что и возбуждение IL-1R [2]. Трансдукция внутриклеточного сигнала TLR зависит от характера конститутивной ассоциации и/или рекрутирования структурно консервативной последовательностью TIR цитоплазматического C-терминального домена TLR-специфических адаптерных молекул [27]. Первой идентифицированной адаптерной молекулой TLR была молекула MyD88. В процессе возбуждения внутриклеточных молекулярных сигнальных путей практически всеми TLR, за исключением TLR3, в

том числе и рецепторами интерлейкинов семейства 1, используется адаптерный протеин MyD88 [21].

Возбуждение TLR приводит к активации двух основных внутриклеточных молекулярных сигнальных каскадов — зависимого (все TLR, исключая TLR3) и независимого от адаптерного протеина MyD88 [10–12].

Возбуждение MyD88-зависимого пути начинается с взаимодействия адаптерной молекулы MyD88 со смертельным доменом (DD) молекулы IRAK-4, которая в последующем фосфорилирует киназу IRAK-1. Последняя активирует TRAF-6. Убиквитинирование TRAF-6 и протеинкиназы TAK-1 приводит к активации ядерного фактора транскрипции NF-κB [18, 21]. В цитоплазме клетки TAK1 также возбуждает митоген-активированные протеинкиназы (MAPK) — p38 MAPK, экстрацеллюлярную сигнал-регулируемую киназу (ERK1/2) и NH2-терминальную киназу Janus (Януса) (JNK) [9, 22], которые индуцируют активирующий протеин 1 (AP-1) и Elk-1 [5]. Активация ядерного фактора транскрипции NF-κB и фактора транскрипции AP-1 обуславливает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе ключевого в развитии воспаления интерлейкина IL-1F2 (IL-1β) [14], хемокинов, костимулирующих молекул, монооксида азота [21].

Возбуждение MyD88-независимого пути обусловлено рекрутированием других адаптерных молекул — TRIF/TICAM-1, взаимодействующей с TIR доменом

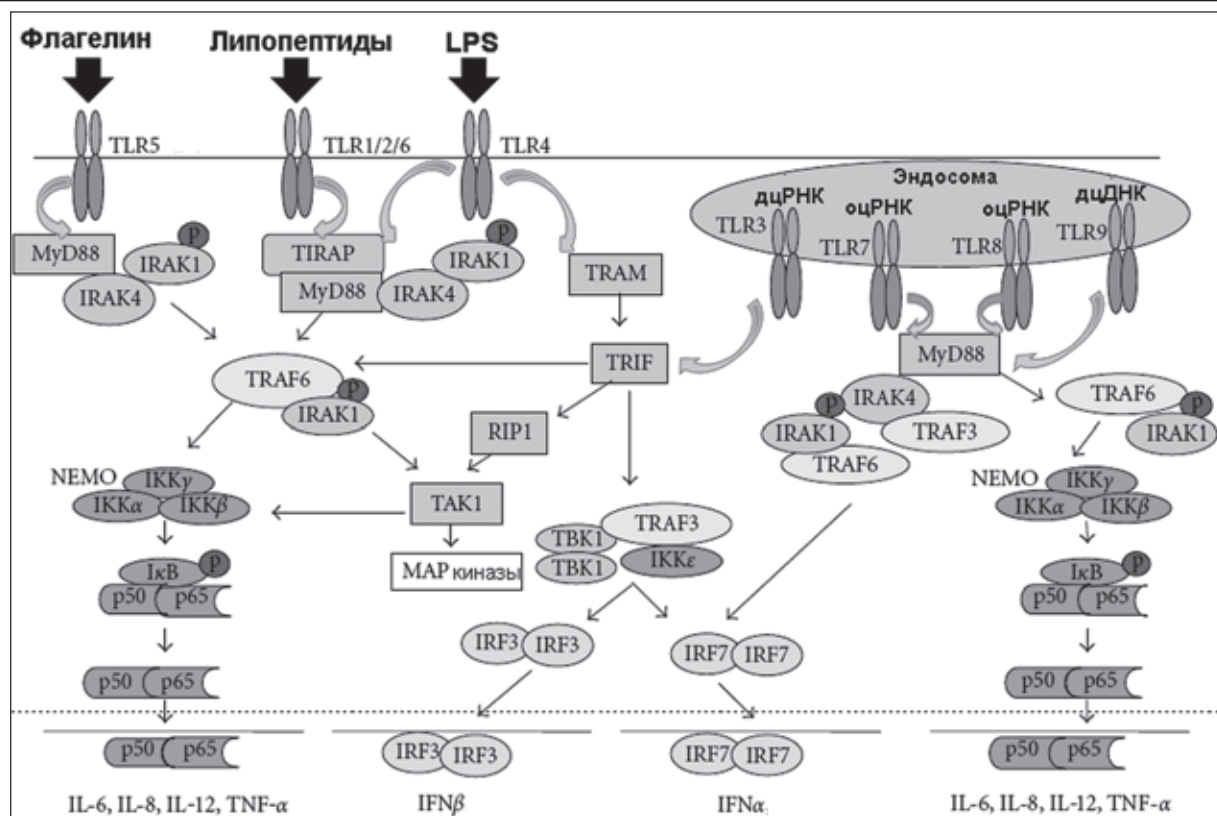
TLR3 и TLR4; TIRP/TRAM/TICAM-2, взаимодействующей с TIR доменом TLR4 [2, 3, 8, 17, 26]. Пятая TLR-ассоциированная адаптерная молекула SARM (sterile  $\alpha$ -motifs and  $\beta$ -catenin/armadillo repeat motif) ингибирует действие TRIF [19].

Возбуждение адапторных молекул TRIF (TLR3 и TLR4) и TIRP (TLR4) через индукцию IKK-подобной киназы TBK-1 приводит к активации интерферон-регулирующих факторов транскрипции (IRF), обуславливающих продукцию интерферонов I типа (IFN- $\beta$ ) (рис. 1) [4, 11, 12, 16].

PAMP-индуцированное возбуждение характерно прежде всего для клеток высоко экспрессирующих TLR. Так, после возбуждения антигенпрезентирующие клетки (APC) мигрируют из участка рекогниции в региональные лимфоузлы, где они представляют антигены инфекционных агентов наивным CD4<sup>+</sup>T-клеткам. Активированные дендритные клетки (DC) экспрессируют костимулирующие молекулы, которые способствуют возбуждению T-клеток, а также начинают продукцию цитокинов, которые предeterminируют направленность цитолиферен-

**Таблица 1. Функциональные группы протеинов, ассоциированных с возбуждением TLR [24]**

TLR	
LY64 (RP105/CD180), SIGIRR (TIR8), TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10	
Адаптерные молекулы и TLR взаимодействующие протеины	
BTK, CD14, GPC1 (SP-A), HMGB1, HRAS, HSPA1A, HSPA4, HSPA6, HSPD1, LY86 (MD-1), LY96, MAL, MAPK8IP3 (JIP3), MYD88, PELI1 (Pellino 1), PELI2 (Pellino 2), PGLYRP1, PGLYRP2, PGLYRP3, PGLYRPI $\beta$ , RIPK2 (RIP2), SARM1, TICAM2, TIRAP, TOLLIP, TRIF (TICAM1)	
Эффекторы	
CASP8, EIF2AK2, FADD, IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4, MAP3K7, MAP3K7IP1 (TAB1), MAP3K7IP2 (TAB2), NR2C2 (TAK1), PPARA, PRKRA (PKR), SITPEC (ECSIT), TRAF6, UBE2N (Ubc13), UBE2V1 (Uev1A)	
Компоненты путей внутриклеточного возбуждения и целевые гены	
<b>NF-<math>\kappa</math>B путь</b>	CCL2 (MCP-1), IKK- $\alpha$ , GM-CSF, G-CSF, IFNB1, IFNG, IKK- $\beta$ , IKK- $\gamma$ , IL1A, IL1B, IL2, IL6, IL8, IL10, IL12, LTA (TNF- $\beta$ ), MAP3K1 (MEKK1), MAP3K14, MAP4K4 (NIK), NFKB1, NFKB2, Ikb $\alpha$ /mad3, Ikb $\beta$ , NFKBIE, NFKBIL1, NFKBIL2, NFRKB, REL, RELA, RELB, TNF- $\alpha$ , TNFRSF1A, TRADD
<b>JNK/p38 путь</b>	ELK1, FOS, JUN, MKK3, MAP2K4 (MKK4), MAP2K6 (MKK6), MAP3K1 (MEKK1), MAPK8 (JNK1), MAPK9 (JNK2), MAPK10, MAPK11 (p38 $\beta$ MAPK), MAPK12 (p38gMAPK), MAPK13, MAPK14 (p38 MAPK)
<b>NF/IL-6 путь</b>	CLECSF9, PTGES, Cox-2
<b>IRF путь</b>	CXCL10 (IP-10), IFNB, IFNG, IRF1, IRF3, IRF7, TBK1
Регуляторы адаптивного иммунитета	
CD80, CD86, RIP2, TRAF6.	



**Рисунок 1. Сигнальные пути TLR [28]**

цировки наивных CD4<sup>+</sup>T-клеток в Th<sub>1</sub><sup>-</sup>, Th<sub>2</sub><sup>-</sup>, Th<sub>17</sub><sup>-</sup>, T<sub>reg</sub>-клетки и развитие иммунного ответа. Возбуждение большинства TLR приводит к цитодифференцировке Th<sub>1</sub>-клеток, обуславливая развитие макрофагально-нейтрофильного воспаления [6]. Однако возбуждение TLR разных типов клеток имеет различные эффекты [7]. В частности, в табл. 2 продемонстрированы отличия экспрессии и функционирования TLR эффекторных и регуляторных T-лимфоцитов.

Ответ на TLR-возбуждение носит выраженную зависимость от возраста человека. Проведенное фундаментальное исследование Muriel Nguyen и соавт. [1] показало, что у детей на протяжении первого года жизни структура и активность TLR-ассоциированного ответа (TLR4, TLR9) на возбуждение PAMP (LPS и CpG соответственно) *in vitro* достоверно отличается от таковой у взрослых (табл. 3).

Авторами было установлено, что у детей уровень экспрессии CD80 и HLA-DR миелоидных DC достигает уровней взрослого человека к третьему месяцу, а плазмацитоидных DC только к 6–9-месячному возрасту. Клетки крови пуповины после стимуляции CpG ДНК продуцировали достоверно большое количество IL-6, IL-8, IL-1β и IL-10, чем клетки крови детей 3-месячного возраста, но меньшее, чем клетки взрослых людей. У детей LPS-индуцированная про-

дукция TNF-α, IP-10 и IL-12p70 достигает уровней, характерных для взрослых, между 6–9-м месяцами жизни. В ответ на возбуждение CpG-индуцированная продукция типа IFN-I-зависимых хемокинов (IP-10 и CXCL9) с возрастом постепенно увеличивается [1].

### Регуляция TLR-ассоциированного возбуждения

По мере санации организма от патогенов постепенно снижается уровень активности неспецифических механизмов защиты и воспалительного процесса. Возбуждение TLR, возникающее при взаимодействии с PAMP инфекционных агентов, индуцирует не только механизмы воспаления, но и механизмы, участвующие в подавлении продукции провоспалительных цитокинов [20]. Если по тем или иным причинам не происходит подавление активности провоспалительных механизмов, то избыточная продукция TNF-α, IL-1F2 (IL-1β), IL-6, IL-12 и других цитокинов может привести к развитию инфекционно-токсического шока и летальному исходу заболевания. В настоящее время идентифицировано несколько механизмов, ингибирующих TLR-ассоциированное возбуждение. Так, при рекогниции PAMP, во-первых, происходит снижение потенциала возбуждения TLR, во-вторых, ингибируются вну-

**Таблица 2. Отличия экспрессии и функционирования TLR эффекторных и регуляторных T-лимфоцитов [25]**

TLR	T-эффекторные клетки		T-регуляторные клетки	
	Экспрессия	Функция	Экспрессия	Функция
TLR-1	+	Неизвестна	Неизвестно	Неизвестна
TLR-2	+/-	Индукцируют пролиферацию и продукцию цитокинов	-	
TLR-3	+	Неизвестна	Неизвестно	Неизвестна
TLR-4	+/-	Неизвестна	+/-	Неизвестна
TLR-5	+	Индукцируют пролиферацию и продукцию цитокинов	+	Усиливают экспрессию FOXP3
TLR-6	+/-	Неизвестна	+	Неизвестна
TLR-7	+	Индукцируют пролиферацию	-	Неизвестна
TLR-8	+/-	Неизвестна	+	
TLR-9	+	Индукцируют продукцию цитокинов	-	Неизвестна
TLR-10	+/-	Неизвестна	+	Усиливают экспрессию FOXP3

**Таблица 3. Характер PAMP-ассоциированного ответа у детей [1]**

Параметры	PAMP	Уровень ответа (относительно взрослых)	Возраст (мес.), до которого наблюдается данный уровень ответа
CD80/DR экспрессия (моноциты)	LPS	↓	3–6
CD80/DR экспрессия (миелоидные DC)	LPS	↓	3
CD80/DR экспрессия (плазмацитоидные DC)	CpG	↓	6–9
TNF-α	LPS	↓	6
IP-10	LPS	↓	9–12
IL-12p70	LPS	↓	6–9
IFN-γ	LPS	↓	> 12
IL-10	LPS	↑	> 12
IL-6	LPS	↓	3
MIG/IP-10	CpG	↓	> 12
IL-8/IL-6/IL-1/IL-10	CpG	↓	3

триклеточные сигнальные пути. Снижение потенциала возбуждения TLR обусловлено увеличением продукции солютабных форм TLR, препятствующих взаимодействию мембраносвязанных TLR с PAMP; снижением экспрессии аксессуарных протеинов, в частности, при возбуждении TLR4 ингибируется синтез MD2, ограничивая возможность распознавания LPS [15]. Возбуждение TLR2, TLR7 и TLR4 сопровождается снижением уровня экспрессии сигнальной молекулы IRAK-1. В процессе ингибции внутриклеточных TLR-ассоциированных сигнальных путей участвует несколько групп эндогенных молекулярных структур: ингибиторы адаптерных протеинов, ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул, ингибиторы факторов транскрипции (табл. 4).

К ингибиторам адаптерных протеинов относят пятую адаптерную молекулу SARM, ST2, MyD88s и A52R. Адаптерная молекула SARM, протеины MyD88s, IRAK-M снижают уровень потенциала возбуждения NF-κB. Так, адаптерная молекула SARM ингибирует TRIF-зависимые сигнальные пути TLR3 и TLR4 рецепторов. MyD88s конкурирует с MyD88 при его взаимодействии с IRAK4, что обуславливает снижение активности процесса фосфорилирования IRAK1. Дефицитная по киназной активности IRAK-M предотвращает формирование комплекса IRAK-1/TRAF6 [15].

Ингибиторами внутриклеточных сигнальных путей являются IRAK-M, SOCS1, TOLLIP, TRIM30-α, SHP2, деубиквитирующие ферменты A20, CYLD, DUBA. Молекула SOCS1 нарушает процессы передачи сигналов JAK-STAT. Одну из ключевых ролей в ингибции TLR-ассоциированного возбуждения играют ферменты A20 и CYLD, которые участвуют в деубиквитинировании TRAF6. Деубиквитирующий фактор DUBA связывает и селективно расщепляет TRAF3, обуславливая нарушение индукции TBK1. В подавлении TLR-ассоциированного возбуждения участвуют ингибиторы таких факторов транскрипции, как NF-κB (BCL3 и стабилизатор IκB-α TRAIL), IRF3 (PIN1), STAT (PIAS), а также факторы транскрипции и ингибции — ATF3, подавляющий LPS-индуцированную продукцию IL-6 и IL-12; NF-κBID, подавляющий продукцию IL-6. Важным механизмом ингибции TLR-ассоциированного возбуждения являются РНК-дестабилизирующие белки, отсутствие которых приводит к сверхпродукции TNF-α и IL-1 и к резко выраженной неуправляемой воспалительной реакции [15, 20].

Таким образом, трансмембранные TLR являются ключевыми сенсорами PAMP инфекционных агентов и DAMP макроорганизма, функционирование которых предопределяет развитие процесса воспаления и иммунного ответа. В TLR-ассоциированном

**Таблица 4. Ингибирующие молекулярные структуры, участвующие в регуляции активности TLR [15, 22]**

Компоненты TLR-ассоциированных путей	Эндогенные ингибиторы
<i>Экстрацеллюлярные ингибиторы</i>	
TLR4	Солютабные TLR4
TLR4	Солютабные ST2
TLR2	Солютабные TLR2
<i>Трансмембранные ингибиторы</i>	
TLR4	RP105/MD-1
TLR4, 9	SIGIRR
TLR2,4, 9	ST2
TLR2, 3, 4	TRAIL-R
<i>Внутриклеточные ингибиторы адаптерных молекул</i>	
MAL/MyD88	ST2
MAL (TLR2, 4)	A52R, SOCS1
MyD88 (TLR4)	A52R, MyD88s
TRIF (TLR3, 4)	SARM
TRAM	A52R
<i>Внутриклеточные ингибиторы сигнальных молекул</i>	
IRAK1 (TLR2, 3, 4, 9)	A20 (деубиквитирующий фермент), IRAK-M, TOLLIP
TRAF6 (TLR3, 4, 9)	CYLD, ABIN-3, β-аррестин
TAB1/TAB2	TRIM30-α
TBK1	DUBA (деубиквитирующий фермент), SHP2
<i>Внутриклеточные ингибиторы факторов транскрипции</i>	
IκB-α	TRAIL
p50/p50	BCL3, NF-κBID (IκBNS)
p65/p50	PIAS, PIN1
REL (TLR4)	ATF3
IRF3	PIN1
IRF5	IRF4

возбуждении принимают участие адаптерные молекулы MyD88, TIRAP, TRIF, TIRP, которые обуславливают дифференцированное возбуждение внутриклеточных сигнальных каскадов.

## Список литературы

1. Acquisition of adult-like TLR4 and TLR9 responses during the first year of life / M. Nguyen, E. Leuridan, T. Zhang, D. De Wit, F. Willems, P. Van Damme, M. Goldman, S. Goriely // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5, № 4. — P. e10407.
2. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 499-511.
3. Akira S., Yamamoto M., Takeda K. Role of adapters in Toll-like receptor signaling // *Biochem. Soc. Trans.* — 2003. — Vol. 31, Pt 3. — P. 637-642.
4. Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases // *Immunol. Rev.* — 2009. — Vol. 227, № 1. — P. 248-263.
5. Beutler B., Rehli M. Evolution of the TIR, tolls and TLRs: functional inferences from computational biology // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2002. — Vol. 270. — P. 1-21.
6. Bonilla F.A., Oettgen H.C. Adaptive immunity // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 125, № 2 (Suppl. 2). — P. S33-40.
7. Dai X.G., Yao Y.M., Ai Y.H., Yu Y. The enhancing effect of «Xuebijing injection» on lipopolysaccharide-induced apoptosis of regulatory T cells and mediation of polarization of helper T cells // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. — 2009. — Vol. 25, № 2. — P. 106-110.
8. Dunne A., O'Neill L.A. Adaptor usage and Toll-like receptor signaling specificity // *FEBS Lett.* — 2005. — Vol. 579, № 15. — P. 3330-3335.
9. Karin M., Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- $\kappa$ B activity // *Ann. Rev. Immunol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 621-663.
10. Kawai T., Akira S. Innate immune recognition of viral infection // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7, № 2. — P. 131-137.
11. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11, № 5. — P. 373-84.
12. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition // *Internat. Immunol.* — 2009. — Vol. 21, № 4. — P. 317-337.
13. Kimbrell D.A., Beutler B. The evolution and genetics of innate immunity // *Nat. Rev. Genet.* — 2001. — Vol. 2, № 4. — P. 256-267.
14. Kono H., Karmarkar D., Iwakura Y., Rock K.L. Identification of the Cellular Sensor That Stimulates the Inflammatory Response to Sterile Cell Death // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 184, № 8. — P. 4470-4478.
15. Krishnan J., Lee G. Choi S. Drugs Targeting Toll-like Receptors // *Arch. Pharm. Res.* — 2009. — Vol. 32, № 11. — P. 1485-1502.

Абатуров А.Є.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Волосовець О.П.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Юліш Є.І.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

### РОЛЬ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ У РЕКОГНІЦІЇ ПАТОГЕН-АСОЦІЙОВАНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ СТРУКТУР ІНФЕКЦІЙНИХ ПАТОГЕННИХ АГЕНТІВ І РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ. ЧАСТИНА 4. ВНУТРІШНЬОКЛІТИННІ СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ TLR

**Резюме.** В огляді дана характеристика внутрішньоклітинним сигнальним каскадам, асоційованим із порушенням Toll-подібних рецепторів людини.

**Ключові слова:** запалення, інфекційний процес, Toll-подібні рецептори.

16. Kumar H., Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and innate immunity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2009. — Vol. 388, № 4. — P. 621-625.

17. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF-kappa B involves the toll adapters TRAM and TRIF / K.A. Fitzgerald, D.C. Rowe, B.J. Barnes, D.R. Caffrey, A. Visintin, E. Latz, B. Monks, P.M. Pitha, D.T. Golenbock // *J. Exp. Med.* — 2003. — Vol. 198, № 7. — P. 1043-1055.

18. Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction / K.A. Fitzgerald, E.M. Palsson-McDermott, A.G. Bowie, C.A. Jefferies, A.S. Mansell, G. Brady, E. Brint, A. Dunne, P. Gray, M.T. Harte, D. McMurray, D.E. Smith, J.E. Sims, T.A. Bird, L.A. O'Neill // *Nature*. — 2001. — Vol. 413, № 6851. — P. 78-83.

19. McGettrick A.F., O'Neill L.A. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation // *Curr. Opin. Immunol.* — 2010. — Vol. 22, № 1. — P. 20-27.

20. Mogensen T.H. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2009. — Vol. 22, № 2. — P. 240-273.

21. O'Neill L.A., Fitzgerald K.A., Bowie A.G. The Toll-IL-1 receptor adaptor family grows to five members // *Trends in Immunology*. — 2003. — Vol. 24, № 6. — P. 287-290.

22. Regulation of TLR4 signaling and the host interface with pathogens and danger: the role of RP105 // S. Divanovic, A. Trompette, L.K. Petiniot, J.L. Allen, L.M. Flick, Y. Belkaid, R. Madan, J.J. Haky, C.L. Karp // *J. Leukoc. Biol.* — 2007. — Vol. 82, № 2. — P. 265-271.

23. Response of Human Pulmonary Epithelial Cells to Lipopolysaccharide Involves Toll-like Receptor 4 (TLR4)-dependent Signaling Pathways. Evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4 / L. Guillot, S. Medjane, K. LeBarillec, V. Balloy, C. Danel, M. Chignard, M. Si-Tahar // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 4. — P. 2712-2718.

24. Simhan H.N., Chiao J.P., Mattison D.R., Caritis S.N. Human decidual cell Toll-like receptor signaling in response to endotoxin: the effect of progestins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 198, № 1. — P. 119e1-4.

25. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel disease / M.E. Himmel, G. Hardenberg, C.A. Piccirillo, T.S. Steiner, M.K. Levings // *Immunology*. — 2008. — Vol. 125, № 2. — P. 145-153.

26. TICAM-1, an adaptor molecule that participates in Toll-like receptor 3-mediated interferon- $\beta$  induction / H. Oshiumi, M. Matsumoto, K. Funami, T. Akazawa, T. Seya // *Nat. Immun.* — 2003. — Vol. 4, № 2. — P. 161-167.

27. Vogel S.N., Fitzgerald K.A., Fenton M.J. TLRs: Differential Adaptor Utilization by Toll-Like Receptors Mediates TLR-Specific Patterns of Gene Expression // *Mol. Interventions*. — 2003. — Vol. 3, № 8. — P. 466-477.

28. Zhu J., Mohan C. Toll-like receptor signaling pathways-therapeutic opportunities // *Mediators Inflamm.* — 2010. — Vol. 2010, № 781235.

Получено 20.10.12 □

Abaturov A.Ye.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine»

Volosovets A.P.

National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kyiv

Yulish Ye.I.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

### ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN RECOGNITION OF PATHOGEN-ASSOCIATED MOLECULAR STRUCTURES OF INFECTIOUS PATHOGEN AGENTS AND DEVELOPMENT OF INFLAMMATION. PART 4. INTRACELLULAR TLR SIGNALING PATHWAYS

**Summary.** The review deals with characteristic of intracellular signaling cascade associated with activation of human Toll-like receptors.

**Key words:** inflammation, infection process, Toll-like receptors.