

нию существенно ограничивает возможности оказания квалифицированной медицинской помощи женщинам, страдающим рецидивирующим посткоитальным циститом. Очевидно, что тактика перманентного купирования обострений является патогенетически необоснованной и поэтому недостаточно эффективной, а решение проблемы находится в плоскости превентивных мер, снижающих риск рецидивов. Однако именно профилактические аспекты характеризуются отсутствием единства взглядов и методологии.

### Summary

SURGICAL TREATMENT OF POSTCOITAL CYSTITIS IN YOUNG WOMEN

Demchenko V.M.

Key words: recurrent cystitis, young women, anatomical predisposition, prevention, surgical treatment.

According to modern ideas the main role in the etiopathogenesis of the recurrent postcoital cystitis plays reinfection of the urinary tract during sexual intercourse, aided by anatomical and physiological characteristics of the female body and individual variations of topology of the external opening of the urethra - the so-called vaginal ectopy of the urethra and its hypermobility against the background of the urethra-hymenal adhesions - the remnants of the hymen. In recent years the surgical approach to the treatment of recurrent postcoital cystitis was developed. The techniques of circular mobilization of the urethra and its transposition towards clitoris become popular. The main disadvantage of such techniques is associated with circular mobilization of the urethra which leads to violation of the blood supply and innervation, stitches insolvency, formation of strictures and recurrence of the disease. Uncertainty views on the problem and the lack of a unified approach to treatment significantly limits the possibility of qualified medical aid to women suffering from recurrent postcoital cystitis. It is obvious that the tactic of permanent relief of exacerbations is pathogenetically unsubstantiated and therefore not effective enough. The solution consists in prevention enables to reduce the risk of recurrence. However, there is no community of views on prophylactic aspects.

УДК: 616-092.19:57.053

*Дмитрієв Д. В., Назарчук О. А.*

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ТОЛЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ В ІМУНОФІЗІОЛОГІЧНОМУ ГОМЕОСТАЗІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України

*В даному огляді наукової літератури наведено сучасні уявлення про унікальну систему толл-подібних рецепторів (TLR) та їх участь в реалізації вродженого і набутого імунітету, патогенезі патологічних станів пов'язаних з больовим подразненням. Окреслено особливості участі сигнальних молекул TLR у виявленні природи інфекційного збудника, формуванні антиінфекційного імунітету, спрямованій диференційованій регуляції прозапальних і захисних функцій клітин імунної системи людини.*

Ключові слова: толл-подібні рецептори, імунна відповідь, гомеостаз, біль.

Взаємодія макроорганізму із навколишнім середовищем реалізується шляхом нормального функціонування дендритних клітин – основних антигенпрезентуючих структур організму людини. Перехід від неактивної до активної форми дендритних клітин є ключовим моментом в активації адаптивної імунної системи. На думку багатьох вчених, такий механізм створює стійкий сигнал природженої імунної відповіді, який являє собою стародавню форму імунної системи з подвійним значенням для макроорганізму: забезпечує безпосередній захисний механізм проти мікроорганізмів та виконує роль пам'яті, впливаючи, таким чином, на дозрівання адаптивної імунної системи. Результати досліджень, проведених за останнє десятиріччя, показали, що імунна система організму має не тільки специфічну глобулінову систему, що характерна для адаптивного імунітету, але й іншу, не менш складну систему розпізнавання чужорідних структур, яка реалізується за допомогою Toll- подібних рецепторів природженої імунної системи [11]. На сьо-

годнішній день toll-like рецептори (Toll-like receptors) є предметом активного вивчення як в нормі, так і при різноманітних патологічних станах [5].

До початку XXI ст. зібрана величезна база даних, яка є доказом того, що реакція природженого імунітету на вплив патогенних мікроорганізмів – це специфічна реакція, що здійснюється через патерн-розпізнавальні рецептори в клітинах організму. Патерн-розпізнавальні рецептори (PPP, PRR, pattern recognition receptors), відомі у сучасній літературі як Toll- подібні рецептори (TLR), еволюційно консервативні білкові структури, належать до групи сигнальних рецепторів, тобто лектинових рецепторів, серед яких є NOD-рецептори і манозолектинові рецептори. Дослідники розглядають TLR як ключові рецептори природженого імунітету, оскільки вони забезпечують молекулярну ідентифікацію патогену із подальшим включенням важливих компонентів спадкового імунітету та відіграють вирішальну роль у ранньому захисті організму від чужорі-

дних структур [11].

Функціонуючи на зовнішній мембрані моноцитів, макрофагів, нейтрофілів, еозинофілів та опасистих клітин макроорганізму, TLR мають характерну властивість розпізнавання молекулярних структур мікроорганізмів, які отримали назву PAMP (pathogen-associated molecular patterns) [11]. Сукупність TLR в комплексі з іншими рецепторами і структурами забезпечує розпізнавання цілого ряду лігандів, консервативних структур мікроорганізмів і вірусів, таких як ліпополісахарид (ЛПС), пептидоглікан, ліпопептиди і ліпотейхоеві кислоти, флагелін, бактеріальна і вірусна ДНК, вірусна одно- та двохланцюгова РНК. Взаємодія цих лігандів з TLR призводить до індукції синтезу числа прозапальних і протизапальних цитокінів та інших біологічно активних структур, індукції реакцій вродженого та адаптивного імунітету. Особливу увагу варто звернути на ЛПС, біологічна активність якого значно перевищує активність інших лігандів, котрий здатний викликати ряд важких патологічних реакцій, серед яких ендотоксинний шок з розвитком синдрому поліорганної недостатності, синдром ДВЗ [7].

Відкриття лігандів TLR відбувалось паралельно з відкриттям самих рецепторів. На сьогодні визначена лігандна специфікація для всіх 10 PRR. Рецептори TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 і TLR11 (мишиний) розташовані на поверхні клітин і розпізнають поверхневі компоненти мікроорганізмів, внутрішньоклітинні рецептори TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 ідентифікують структури нуклеїнових кислот [2]. Так, наприклад, TLR2 зв'язується з ліпопротеїдами грампозитивних бактерій; TLR3 – із вірусною двоспиральною РНК; TLR4 – із ліпополісахаридом грамнегативних бактерій; TLR5 зв'язується з флагеліном джгутикових бактерій; TLR6 – із ліпотейхоевою кислотою грампозитивних бактерій та зимозаном, який виділяють дріжджоподібні мікроорганізми; TLR7 та TLR8 зв'язуються із вірусною односпиральною РНК; TLR9 взаємодіє з CpG-збагаченою ділянкою ДНК бактерій або вірусів. Під час становлення імунології TLR виявилось, що їхніми лігандами можуть бути не тільки компоненти мікроорганізмів, але і речовини іншого походження, наприклад, молекулярні структури рослин, алергенів, ендогенні сполуки організму (наприклад, білки теплового шоку (HSP) [3, 4, 11].

Важлива роль TLR в реалізації адаптивного імунітету полягає в їх здатності антимікробну відповідь в шкірі, слизових оболонках дихальних шляхів, шлунково-кишкового та уrogenітального трактів. TLR розпізнають мікробні молекули, активують каскад запальних реакцій, регулюють транскрипційні, посттрансляційні механізми продукції дефенсинів ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), фосоліпази A2, лізоциму; активують фагоцити та посилюють поглинання ними мікроорганізмів; регулюють продукцію радикалів перекисного окиснення та оксиду азоту. TLR володіють прямим стимулюючим

впливом продукції інтерферонів ( $\alpha/\beta$ ) стормальними та гемопоетичними клітинами. Відіграють визначальну роль в регуляції адаптивних захисних механізмів організму, оскільки беруть участь в активації зрілих Т-клітин, забезпечують процесінг і презентацію антигенів мікробної природи, підвищують експресію коstimуляторних молекул (CD80; CD86); проліферації та дозріванні В-клітин, пригнічують регуляторні Т-клітини через продукцію IL-6 [13].

Активация PRR та сигнальні шляхи, які вони запускають, є стародавньою еволюційно-консервативною системою, що здатна не тільки розпізнавати патогени, але й ініціювати комплекс захисних механізмів організму. У результаті специфічного контакту з лігандом запускають синтез цитокінів за рахунок активації транскрипції генів у мРНК, які відповідають за їх продукцію.

Весь сигнальний шлях активації TLR складний та багатокомпонентний, але кінцевим етапом каскаду реакцій протеїнказа є активация транскрипційних факторів, що знаходяться в цитозолі клітини в заблокованому стані. Нині відомо декілька груп транскрипційних факторів, але найбільш вивченим є нуклеарний фактор  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). Значення протеїнказа полягає в тому, що після звільнення від блокатора нуклеарний фактор переходить в ядро клітини, де зв'язується з промоторними ділянками індукбельного гену, що, в свою чергу, призводить до його активації та запуску синтезу молекул, які він кодує шляхом утворення специфічних матричних РНК, активації запальних реакцій [1, 11].

Мішенями NF- $\kappa\text{B}$  слугують гени, що кодують цитокіни (інтерлейкіни – IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор – ГМ-КСФ, інтерферон  $\gamma$  – IFN- $\gamma$ , адгезивні молекули міжклітинної взаємодії – ICAM, VCAM, ELAM і інші, гострофазні білки, ферменти – NO-синтетаза, циклооксигеназа-2, антимікробні пептиди –  $\beta$ -дефенсини, молекули головного комплексу гістосумісності – HLA, регулятори апоптозу – Fas-ліганд, c-myc, p53, циклін D1 та ін. Таким чином активация NF- $\kappa\text{B}$  під дією різних за природою стимулів призводить до координованого підсилення експресії багатьох генів, задіяних в процесах імунної відповіді, запалення і апоптозі. Це перебудовує фенотип клітин, адаптуючи їх до нових умов [1, 7].

TLR експресуються імунними і неімунними клітинами, в тому числі епітеліоцитами шкіри, слизових оболонок респіраторного, шлунково-кишкового трактів, сечовидільної системи; ендотеліоцитами; м'язовими клітинами; кардіоміоцитами; фібробластами та іншими клітинами (таб. 1).

Цілком ймовірно, що саме ця обставина забезпечує широкий діапазон регуляторної ролі TLR у підтриманні фізіологічного гомеостазу не

тільки системи імунітету, але й інших органів і систем [2, 6].

За даними дослідження Masuhiro Nishimura і Shinsaku Naito, різні тканини людського організму відрізняються рівнем експресії TLR. Так, максимальний рівень експресії TLR1 спостерігають в тканинах легень, нирок і селезінки; TLR2 – в тканинах легень, селезінки, серця, мозку і скелетних м'язів; максимальний рівень експресії TLR3

характерний для плаценти і легень; TLR4 – для селезінки; експресія TLR5 і TLR6 приблизно однакова у всіх тканинах; максимальна експресія TLR7 характерна для тканини легень, плаценти, спинного мозку і селезінки; TLR8 – для тканин легень і селезінки; TLR9 – для тканин скелетних м'язів і селезінки; TLR10 – для тканини лімфатичних вузлів, тимуса і селезінки [2].

Таблиця 1.  
Експресія TLR різними типами клітин

Клітини	TLR									
	TLR1	TLR2	TLR3	TLR4	TLR5	TLR6	TLR7	TLR8	TLR9	TLR10
Макрофаги	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Моноцити	+	+		+	+	+	+	+	+	
Нейтрофіли	+	+	+ <sup>2</sup>	+	+	+		+	+ <sup>2</sup>	+
Базофіли		+		+ <sup>1</sup>						
Еозинофіли	+	+		+		+	+		+	+
В-клітини	+	+*		+*	+	+	+		+	+
Опасисті клітини	+	+	+	+	+ <sup>2</sup>	+			+ <sup>2</sup>	
CD4+	+	+	+*	+*	+		+*		+	+
CD8+	+	+	+*	+*	+		+*		+	+
CD4+, CD25+				+	+		+		+	
NK- клітини		+	+	+						
Плазмоцитоподібні DC	+					+	+		+	+
Міелоїдні DC	+	+	+	+	+	+	+/-	+		+
Епітеліоцити респіраторного тракту	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ентероцити	+	+	+	+*	+		+		+	
Колonoцити	+	+	+	+*	+	+	+	+	+	
Епітеліоцити слизової оболонки піхви, матки	+	+	+		+	+				
Епітеліоцити яєчників		+	+	+	+					
Кератиноцити	+	+	+	+ <sup>2</sup>	+	+			+	+ <sup>2</sup>
Клітини Лангерганса	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ендотеліоцити	+	+*	+	+	+	+			+	
Міофібробласти	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Кардіоміоцити		+	+	+	+		+			
Міоцити скелетних м'язів		+	+*	+	+	+	+			

Примітка: \* - низький рівень експресії; <sup>1</sup> - без продукції CD 14; <sup>2</sup> - після індукції ГМ – КСФ.

Для TLR характерна дуже низька щільність експресії по відношенню до інших мембраноз'язуючих білків. Характерною онтогенетичною особливістю експресії TLR є поступове збільшення щільності рецепторів на поверхні мембран клітини протягом інтра- і постнатального розвитку індивідуума. Рівень експресії TLR не є постійною величиною, активність експресії швидко збільшується у відповідь на вплив PAMP інфекційних агентів і зменшується в умовах відсутності взаємодії з лігандами [2].

Вплив TLR на стан кишкового гомеостазу. Раніше вважали, що макроорганізм не відповідав запальною реакцією на нормальну мікрофлору кишечника завдяки розвитку після народження дитини місцевої толерантності, механізми якої досі залишаються не вивченими. Більшість вчених стверджують, що клітини кишкового епітелію здатні відрізнити нормальну мікрофлору від чужорідної завдяки TLR, що в нормі не реагують на ліганди чужорідної мікрофлори. Наприклад, клітини кишкового епітелію в нормі визначають ліпід А у складі ЛПС кишкової палички за допомогою рецепторного комплексу TLR4, лактобактерії в нормі активують імунну

систему кишечника взаємодіючи з TLR. Найбільш активними лігандами кишкової мікрофлори є ЛПС, флагелін, ліпотейхоєві кислоти і комплекс активуючих факторів грибів роду Candida. Розпізнавання коменсальної мікрофлори TLR здійснюється у фізіологічних умовах і необхідне для підтримання кишкового гомеостазу [2].

TLR клітин кишечника ініціюють передачу сигналу через молекулу MyD88, що є ключовим сигнальним адаптером, необхідним для індукції синтезу ряду прозапальних та інших цитокінів. Наприклад, у тварин, в яких викликали пошкодження кишкового епітелію шляхом перорального введення декстрансульфату натрію і дефектних по MyD88 важкість ураження кишкового епітелію, втрата маси тіла і смертність були дуже високими порівняно з аналогічними показниками у тварин дикого типу. Більш детальний аналіз дозволив встановити, що у тварин з дефектним MyD88 порушені гомеостаз кишкового епітелію, синтез протективних цитокінів, а також синтез цитопротективних білків теплового шоку. Пригнічення мікрофлори антибіотиками також призводить до зниження синтезу протективних цитокінів і підвищення чутливості до пошкоджуючого

агента. Транслокація пошкоджуючих факторів із кишечника в системний кровообіг може призводити до розвитку різних патологічних станів організму людини, при цьому повторні впливи патогенетичних факторів можуть зумовлювати хронізацію запального процесу [2, 7].

Нормальна мікрофлора кишечника не лише постійно взаємодіє з TLR, але й забезпечує завдяки такій взаємодії здійснення важливих фізіологічних функцій в макроорганізмі. TLR мають як мінімум дві основних функції: захист від інфекції і підтримання тканинного гомеостазу. В здійсненні обох функцій дуже важливою є роль лігандів нормальної мікрофлори кишечника. У фізіологічних умовах взаємодія лігандів кишкової мікрофлори забезпечує баланс функцій кишкового епітелію і інших клітин, баланс синтезу прозапальних і протизапальних цитокінів і протективних факторів [7].

Роль TLR в патології. Останнім часом з'являється багато досліджень про важливу роль TLR в патології людини. В патогенезі числа захворювань можуть брати участь також ендогенні ліганди TLR, зокрема білки теплового шоку Hsp60, Hsp 70 і gp96, фібриноген, компоненти фібронектину,  $\beta$ -дефенсін та ін. Особливо важливим є те, що дані ліганди, також як і ліганди мікрофлори, можуть приймати участь в патогенезі атеросклерозу, хвороби Крона, гострого інфаркту міокарда. При гострому коронарному синдромі, зокрема при інфаркті міокарда, і в постінфарктному періоді виявлена підвищена активність TLR2/6 і TLR4 на моноцитах і підвищена активність прозапальних цитокінів. Ендогенні або екзогенні ліганди можуть взаємодіяти не лише з відповідними рецепторами на моноцитах, але й з рецепторами, локалізованими на кардіоміоцитах, що призводить до пошкодження тканин. В експериментах на мишах доведено, що в активації рецептора TLR2 і в наступному порушенні скоротливості серцевого м'язу брав участь бактеріальний ліпопротеїн, асоційований з пептидогліканом клітинної стінки [7].

Генетичний поліморфізм TLR4 сприяє розвитку виразкового ентероколіту. Збудження TLR, що виникає в результаті взаємодії з PAMP інфекційних агентів, ініціює не лише механізми запалення, але й механізми, що беруть участь у пригніченні продукції прозапальних цитокінів. Якщо не відбувається пригнічення активності прозапальних механізмів, то надлишкова продукція ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-12 може призводити до розвитку септичного шоку з летальним виходом захворювання. Розвиток сепсису і його найбільш важкої форми (септичного шоку) більш ніж у половині відсотків випадків викликають грамнегативні бактерії. Дослідження ризику розвитку сепсису у пацієнтів-носіїв Asp 299Gly алеля гену TLR4, показало високий ризик розвитку інфекцій, спричинених саме грамнегативними бактеріями [10].

Негативна роль TLR при гострих патологічних

процесах реалізується за допомогою двох механізмів, із яких один пов'язаний з активацією клітин вродженого імунітету (макрофаги, нейтрофіли) і з високою експресією цих рецепторів, а другий – з функцією тих же рецепторів, але локалізованих на клітинах органів-мішеней, наприклад, серця, нирок тощо. Другий механізм може призводити до деструкції тканин [7].

TLR і онкогенез. Експресія TLR клітинами різних органів і систем забезпечує широкий діапазон їх регуляторної ролі в підтриманні гомеостазу. В останні роки зростає зацікавленість щодо вивчення ролі TLR при пухлинному процесі. Це пов'язано не лише з включенням цих рецепторів в загальні механізми імунологічного захисту, але й числом інших фактів:

- багато пухлинних клітин (ПК) здатні експресувати різноманітні TLR;
- взаємодія TLR ПК зі своїми лігандами супроводжується синтезом і продукцією цитокінів;
- існують взаємодії між TLR і факторами, індукуючими гіпоксію (hypoxia-inducible factors - HIFs);
- є дані, що свідчать про зв'язок між експресією TLR і формуванням резистентності;
- є певні підходи щодо використання TLR в якості мішеней для імунотерапії.

Одним із індукторів онкогенезу є хронічна інфекція, що сприяє експресії TLR, виділенню хемокінів, цитокінів прозапальної і ангіогенної дії, генотоксичних факторів (молекул оксидативного стресу). На сьогоднішній день одержані докази того, що TLR експресується ПК різного походження і локалізації: колоректального раку, раку молочної залози, передміхурової залози, яєчника, стравоходу, шлунка, легені, голови і шиї, меланоми, нейробластоми, гліобластоми. Наприклад, клітини раку легені експресують TLR7 і TLR8, клітини карциноми носоглотки експресують TLR як поверхнево (TLR2), так і внутрішньоклітинно (TLR3, TLR4). Здатність до експресії TLR4 притаманна клітинам раку молочної залози і яєчника. Клітини меланоми здатні до експресії TLR2, TLR3, TLR4. Клітини плоскоклітинної карциноми шлунка експресують різноманітні TLR, а саме: TLR3, TLR4, TLR7, TLR9 ПК. В більшості випадків експресія TLR ПК сприяє їх проліферації і інвазії [5].

Біль та процеси, пов'язані з болем. Існує декілька загальних процесів, пов'язаних з генерацією болю: ноцицепція, сприйняття болю і цілий ряд вторинних наслідків, таких як перенесення болю та поведінка під час болю [14]. Ноцицепція може бути визначена як рецепція, що забезпечує виявлення шкідливих подразників, а також подальша передача відповідної кодованої інформації до мозку.

Сигнали, що йдуть від нормальних тканин, подразнених з різною інтенсивністю, як правило, відображають інтенсивність, локалізацію та тривалість часу збудження. З іншого боку, біль, що є результатом запалення або пошкодження тка-

нин, може виникати раптово навіть за відсутності зовнішнього подразника. Реакція на шкідливу стимуляцію може виявитись посиленою (гіпералгезія), або нешкідливий зазвичай стимул може провокувати біль (алодінія). Ці особливості не є специфічними і, самі по собі, не дозволяють визначати ті або інші патофізіологічні феномени. Больові симптоми остеоартриту, пов'язані з рухом, та викликаний дотиком біль при герпетичній невралгії є прикладами механічної алодії, незважаючи на те, що у них різні механізми виникнення [15].

Психогенний біль пов'язують з психологічними або соціальними чинниками, такими як емоційний стан особи, навколишня ситуація, традиції культури. Він має невизначений початок, виникає без очевидної причини. Природа психогенного болю може бути у багатьох відношеннях неясною. Часто наголошують на розбіжності між гостротою болю, яку описує пацієнт, і його поведінкою. Характерно, що місце болю не завжди співпадає з дерматомою або місцем відображеного болю, та часто є погано визначеним і змінним. Крім того, психогенний біль не пов'язаний із зовнішніми стимулами, може змінюватися залежно від настрою. Він знімається дією антидепресивних препаратів і інших заходів, що зменшують емоційну напругу. Звідси випливає, що визначення "біль" охоплює: а) хвороботворний сигнал, що повідомляє про пошкодження тканин, яке відбулося або відбудеться в майбутньому; б) особисте, індивідуальне сприйняття шкідливого чинника; в) комплекс відповідей, направлених на захист організму від хвороботворного чинника; г) категорію досвіду, заснованого на безлічі подій, що супроводжуються сенсорними і емоційними станами. Таким чином, біль вважають феноменом, утвореним широким переплетенням анатомічного, фізіологічного, психологічного і соціального компонентів, кожний з яких, у свою чергу, складається з ряду більш простих елементів [9, 12, 18]. За офіційною номенклатурою Міжнародної Асоціації по вивченню болю, визначення "біль" відображає неприємне сенсорне і емоційне відчуття, пов'язане із загрозою пошкодження або вже здійсненим пошкодженням тканини [16].

Багато видів зовнішніх і внутрішніх впливів, а також умови, при яких порушується фізична цілісність тканин, кваліфікують як больові. Всі вони здатні викликати біль у людини та її еквівалент у тварин. Сенсорні відчуття, які зазвичай супроводжують порушення цілісності тканин, називаються сенсорним, або ноцицептивним болем. З поняття "сенсорний біль" виключений біль, спричинений хронічними захворюваннями, розладами нервової системи, а також реакціями афективної сфери (такими як страждання, муки і таке ін.). Розуміння фізіологічних механізмів, які забезпечують різноманіття ознак болю, в тому числі і м'язового, необхідно починати з вивчення функцій периферійних і центральних структур

нервової системи, що беруть участь в сприйнятті, передачі і аналізі больових подразників.

Роль TLR при больовому синдромі. Більшість клітин ЦНС, серед яких мікроглія, нейрони, астроцити, ендотеліальні клітини судин мозку, експресують TLR. Клітини мікроглії – мієлоїдні клітини ЦНС, експресують всі види TLR, в астроцитах експресується їх обмежена кількість. Є також дані щодо диференційованого впливу TLR на функції мікроглії. Під дією патогенів активована мікроглія секретує біологічно активні ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-18, що в свою чергу, викликає синтез вторинних прозапальних цитокінів як в клітинах мікроглії, так і в астроцитах. Наприклад, ІЛ - 1 $\beta$  може викликати експресію ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6, тоді як ІЛ-18 стимулює продукцію ІЛ-17. Прозапальні цитокіни пригнічують функції гематоенцефалічного бар'єру, опосередковують залучення гематогенних лейкоцитів у мозок та є причиною виникнення болю запального генезу.

TLR і NOD- подібні рецептори (NLR) є високо ефективними при розпізнаванні і формуванні відповіді на неінфекційні пошкодження тканин мозку, як, наприклад, при інсульті або травмі. Пошкоджені клітини виділяють молекули- сигнали «небезпеки», так звані damage-associated molecular patterns (DAMPs). TLR і NLR розпізнають їх: TLR3, TLR7 і TLR9 ідентифікують мікробні нуклеїнові кислоти, а також кислоти, вивільнені з некротичних клітин. TLR2 і TLR4 реагують на клітинні білки теплового шоку – Hsp60, Hsp70 і  $\alpha$ B кристалін. Активовані астроцити беруть участь в реакціях вродженого імунітету і є джерелом медіаторів запалення в ЦНС, таких як компоненти системи комплементу, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, хемокіни (CCL2, CXCL1, CXCL10 і CXCL12), що також призводить до розвитку і підтримання прозапального болю. Важливі для підтримання гомеостазу функції астроцитів можуть бути скомпromетованими при запаленні, потенційно погіршуючи наслідки. Наприклад, CXCL12 сигналінг в астроцитах викликає фізіологічне вивільнення глутамату під час синаптичної передачі, а також викликає вивільнення малої кількості ФНП- $\alpha$ . В умовах запалення ФНП- $\alpha$  і CXCL12 при спільній дії на мікроглію викликають продукцію великої кількості ФНП- $\alpha$ , який також продукується клітинами мікроглії. У великих кількостях даний цитокін впливає на здатність астроцитів пригнічувати токсичний вплив глутамату, що виражається у нейрональній втраті за механізмом «ексайтотоксичності». Астроцити також продукують нейротрофіни і прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-10 [8].

TLR4, що експресується клітинами мікроглії ЦНС, відіграє важливу роль у генезі патологічного болю, особливо причиною якого є пошкодження нервів, кісток, запалення тканин. Linda Watkins та її колеги із Колорадського університету в Боулдері в досліджах на тваринах показали, що експериментальний блокатор рецепторів TLR4 гліальних клітин спинного мозку послаб-

лює невротичний біль, зумовлений пошкодженням сидничного нерва. При активації TLR4 ЛПС пригнічується ГАМК-ергічна система, секретується у великій кількості IL-1 $\beta$ , що пригнічує діяльність ГАМК-рецепторів за допомогою активації протеїнкінази C у нейронах та сприяє підтриманню больового синдрому та розвитку гіпералгезії. Активація TLR4 спричинює синаптичну пластичність, підтримує нейрозапалення, викликає аномальну нейронну діяльність [19, 20].

Локально впливати на біль, зокрема запального характеру, здатні клітини моноцитарно-макрофагальної системи завдяки наявності в них опіодних пептидів. При активації TLR4 моноцитів/макрофагів, окрім прозапальних цитокінів, виникає вихід опіодних пептидів з останніх, що є одним із важливих механізмів антиноцицептивної системи [17].

Відкриття Toll- подібних рецепторів є однією із яскравих сторінок сучасної імунології, що зумовило велику зацікавленість щодо їх вивчення як в нормі, так і при патології. TLR відіграють важливу роль у формуванні вродженого та набутого (адаптивного) імунітету, підтриманні фізіологічного гомеостазу організму. Активація TLR призводить до широкого спектру їх дії як на вроджений, так і набутий імунітет. Деякі механізми цих впливів на вказані форми імунологічної відповіді мають визначену ідентичність, що особливо проявляється по відношенню до запального процесу, ступінь вираження якого при фізіологічній відповіді і при патології суттєво відрізняється [6].

Безперечний факт багатоплановості впливів TLR на різні прояви вродженого і набутого імунітету виправдовує поставлене питання щодо очевидних перспектив використання впливів на TLR з терапевтичною метою. За напрямком терапевтичної дії запропоновані препарати можуть бути двох типів: агоністи TLR – імуностимулюючі препарати та антагоністи – імуносупресанти, спрямовані для корекції хронічних імунозапальних процесів. На даному етапі розробка таких препаратів ведеться за кордоном. Усі вони знаходяться лише на етапі клінічних випробувань.

На сьогодні особливої актуальності набуває вивчення поліморфізму TLR та генів регуляторних молекул запалення. Знання їхньої ролі в патогенезі багатьох хвороб поряд із досягненнями сучасної геноміки дозволяє прогнозувати ризик розвитку патології або тяжкість її перебігу та дібрати специфічну терапію або зробити відповідну корекцію у схемі лікувально-профілактичних заходів [11].

### **Висновки**

Внутрішньоклітинні толл-подібні рецептори відображають унікальну систему, яка допомагає виявити природу інфекційного збудника за допомогою визначення нуклеїнових кислот. Диференційний розподіл толл-подібних рецепторів дозволяє встановити не лише тип лігандів, а на-

віть природу генерованих сигналів. Таким чином, складна регуляторна система забезпечує правильне взаєморозміщення лігандів і рецепторів. Цій системі реагування на інфекційні, больові подразники притаманний витончений баланс, порушення якого може призвести до імунodefіциту з одного боку та автоімунної реактивності з іншого.

TLR4 спрямовано регулюють переважну більшість прозапальних та провідних захисних функцій нейтрофілів людини. Механізми TLR-відповіді щільно регульовані і взаємодія між TLR-активованими клітинами імунної системи забезпечує модуляцію провідних механізмів імунної відповіді.

Актуальним в сучасній медичній науці є вивчення поліморфізму генів регуляторних молекул запалення, визначення їх ролі в механізмах природженого імунітету, патогенезі багатьох патологічних станів, що дозволяє не тільки пояснити фундаментальні уявлення про організацію протинфекційного імунітету, але й прогнозувати ризик розвитку інфекційних ускладнень, їх тяжкість, перебіг та ефективність специфічних лікувально-профілактичних заходів.

### **Література**

1. Абатуров А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 4. Внутрилеточные сигнальные пути TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 8 (43). – С. 163 – 167.
2. Абатуров А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 5 (40). – С. 116 – 121.
3. Абатуров А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 6 (41). – С. 213 – 219.
4. Абатуров А. Е. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандов TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // Здоровье ребёнка. – 2012. – № 7 (42). – С. 157 – 164.
5. Бережная Н. М. Toll-лике рецепторы и онкогенез / Н. М. Бережная // Онкология. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 76 – 87.
6. Бережная Н. М. Физиология TOLL-подобных рецепторов – регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета / Н. М. Бережная, Р. И. Селишвили // Физиологический журнал. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 26 – 29.
7. Бондаренко В. М. Взаимодействие кишечной микрофлоры с TOLL-подобными рецепторами в норме и при патологии / В. М. Бондаренко, В. Г. Лихоход // Иммунология. – 2009. – Т. 30, № 5. – С. 317 – 320.
8. Дмитриенко Е. В. Иммунная система мозга и черепно-мозговая травма: попытка коррекции / Е. В. Дмитриенко, Н. Акимото, С. Наое, М. Нода, Е. Г. Рыбакина, академик РАН Е. А. Корнева // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13 № 4. – С. 7 – 18.
9. Кассиль Г. Н. Боль и обезболивание / Г. Н. Кассиль. – Москва: Наука, 1965. – 320 с.
10. Ковальчук Л. В. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии / Л. В. Ковальчук, М. В. Хорева, А. С. Варивода // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. - № 4. – С. 96 – 104.
11. Крючко Т. О. Природные компоненты иммунитета: TOLL – подібні рецептори в нормі і при патології / Т. О. Крючко, О. Я. Ткаченко, Ю. О. Вовк // Здоровье ребёнка. – 2010. – № 6 (27). – С. 42 – 45.
12. Мелзак Р. Загадка боли / Р. Мелзак. – Москва: Медицина, 1981. - 233 с.
13. Щепляков Д. В. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии / Д. В. Щепляков, Д. Ю. Логунов,

A. И. Тухватулин, М. М. Шмаров // Acta Nature. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 28 – 37.

14. Loeser John D. The Education of Pain Physicians / John D. Loeser MD Professor, Emeritus. // Pain Medicine. – 2014. – V 16 1 2. – P. 225 – 229. (75)

15. Kidd Pain and inflammation / Kidd [et al.] // Osteoarthritic joint pain. – 2004. – P. 292.

16. Mendelson G. Psychiatric Aspects of Litigation and Pain / G. Mendelson // Encyclopedia of pain. – 2007. – P. 1998 – 2003.

17. Reine-Solange Sauer. Toll like receptor (TLR)-4 as a regulator of peripheral endogenous opioid-mediated analgesia in inflammation / Reine-Solange Sauer, Dagmar Hackel, Laura Morschel [et al.] // Molecular Pain. – 2014. – №10. – P. 1 – 15.

18. Richard A. Sternbach. Pain: A Psychophysiological Analysis. - Academic Press, 1968. – 185 p.

19. Tong Liu Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch / Liu Tong, Gao Yong-Jing, Ji Ru-Rong // Neurosci Bull. – 2012. – №28 (2). – P. 131 – 144.

20. Xisheng Yan. Activation of toll like receptor 4 attenuates GABA synthesis and postsynaptic GABA receptor activities in the spinal dorsal horn via releasing interleukin-1 beta / Yan Xisheng, Jiang Enshe, Weng Han-Rong. // Journal of Neuroinflammation. – 2015. – №12:222. – P. 1 – 14.

6. Berezhnaja N. M. Fiziologija TOLL-podobnyh receptorov – reguljatorov vrozhdennogo i priobretennogo immuniteta / N. M. Berezhnaja, R. I. Sepiashvili // Fiziologichnij zhurnal. – 2011. – Т. 57, № 5. – С. 26 – 29.

7. Bondarenko V. M. Vzaimodejstvie kishečnoj mikroflory s TOLL-podobnymi receptorami v norme i pri patologii / V. M. Bondarenko, V. G. Lihoded // Immunologija. – 2009. – Т. 30, № 5. – С. 317 – 320.

8. Dmitrienko E. V. Immunnaja sistema mozga i cherepno-mozgovaja travma: popytka korrekcii / E. V. Dmitrienko, N. Akimoto, S. Naoe, M. Noda, E. G. Rybakina, akademik RAMN E. A. Korneva // Medicinskij akademicheskij zhurnal. – 2013. – Т. 13 № 4. – С. 7 – 18.

9. Kassil' G. N. Bol' i obezbolivanie / G. N. Kassil'. – Moskva: Nauka, 1965. – 320 s.

10. Koval'chuk L. V. Vrozhdennye komponenty immuniteta: Toll-podobnye receptory v norme i pri immunopatologii / L. V. Koval'chuk, M. V. Horeva, A. S. Varivoda // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. – 2005. – № 4. – С. 96 – 104.

11. Krjuchko T. O. Prirodzheni komponenti imunitetu: TOLL – podobni receptori v normi i pri patologii / T. O. Krjuchko, O. Ja. Tkachenko, Ju. O. Vovk // Zdorov'e rebjenka. – 2010. – № 6 (27). – С. 42 – 45.

12. Melzak R. Zagadka boli / R. Melzak. – Moskva: Medicina, 1981, - 233 s.

13. Shhebljakov D. V. Toll-podobnye receptory (TLR) i ih znachenie v opuholevoj progressii / D. V. Shhebljakov, D. Ju. Logunov, A. I. Tuhvatulin, M. M. Shmarov // Acta Nature. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 28 – 37.

14. Loeser John D. The Education of Pain Physicians / John D. Loeser MD Professor, Emeritus. // Pain Medicine. – 2014. – V 16 1 2. – P. 225 – 229. (75)

15. Kidd Pain and inflammation / Kidd [et al.] // Osteoarthritic joint pain. – 2004. – P. 292.

16. Mendelson G. Psychiatric Aspects of Litigation and Pain / G. Mendelson // Encyclopedia of pain. – 2007. – P. 1998 – 2003.

17. Reine-Solange Sauer. Toll like receptor (TLR)-4 as a regulator of peripheral endogenous opioid-mediated analgesia in inflammation / Reine-Solange Sauer, Dagmar Hackel, Laura Morschel [et al.] // Molecular Pain. – 2014. – №10. – P. 1 – 15.

18. Richard A. Sternbach. Pain: A Psychophysiological Analysis. - Academic Press, 1968. – 185 p.

19. Tong Liu Emerging role of Toll-like receptors in the control of pain and itch / Liu Tong, Gao Yong-Jing, Ji Ru-Rong // Neurosci Bull. – 2012. – №28 (2). – P. 131 – 144.

20. Xisheng Yan. Activation of toll like receptor 4 attenuates GABA synthesis and postsynaptic GABA receptor activities in the spinal dorsal horn via releasing interleukin-1 beta / Yan Xisheng, Jiang Enshe, Weng Han-Rong. // Journal of Neuroinflammation. – 2015. – №12:222. – P. 1 – 14.

**References**

1. Abaturov A. E. Rol' Toll-podobnyh receptorov v rekognicii patogen-associrovannyh molekuljarnyh struktur infekcionnyh patogennyh agentov i razvitii vospolenija. Chast' 4. Vnutrikletochnye signal'nye puti TLR / A. E. Abaturov, A. P. Volosovec, E. I. Julish // Zdorov'e rebjenka. – 2012. – № 8 (43). – С. 163 – 167.

2. Abaturov A. E. Rol' Toll-podobnyh receptorov v rekognicii patogen-associrovannyh molekuljarnyh struktur infekcionnyh patogennyh agentov i razvitii vospolenija. Chast' 1. Semejstvo TLR / A. E. Abaturov, A. P. Volosovec, E. I. Julish // Zdorov'e rebjenka. – 2012. – № 5 (40). – С. 116 – 121.

3. Abaturov A. E. Rol' Toll-podobnyh receptorov v rekognicii patogen-associrovannyh molekuljarnyh struktur infekcionnyh patogennyh agentov i razvitii vospolenija. Chast' 2. Ligandy TLR / A. E. Abaturov, A. P. Volosovec, E. I. Julish // Zdorov'e rebjenka. – 2012. – № 6 (41). – С. 213 – 219.

4. Abaturov A. E. Rol' Toll-podobnyh receptorov v rekognicii patogen-associrovannyh molekuljarnyh struktur infekcionnyh patogennyh agentov i razvitii vospolenija. Chast' 3. Rekognicija ligandov TLR / A. E. Abaturov, A. P. Volosovec, E. I. Julish // Zdorov'e rebjenka. – 2012. – № 7 (42). – С. 157 – 164.

5. Berezhnaja N. M. Toll-like receptory i onkogenez / N. M. Berezhnaja // Onkologija. – 2013. – Т. 15, № 2. – С. 76 – 87.

**Реферат**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О РОЛИ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ГОМЕОСТАЗЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Дмитриев Д. В., Назарчук А. А.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, иммунные ответ, гомеостаз, боль.

В данном обзоре научной литературы приведены современные представления об уникальной системе толл-подобных рецепторов (TLR) и их участии в реализации врожденного и приобретенного иммунитета, патогенезе патологических состояний, связанных с болевым раздражением. Начертаны особенности участия сигнальных молекул TLR в определении происхождения инфекционного возбудителя, формировании антиинфекционного иммунитета, направленной дифференцированной регуляции провоспалительных и защитных функций клеток иммунной системы организма человека.

**Summary**

MODERN VIEWS ON THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN IMMUNE AND PHYSIOLOGICAL HOMEOSTASIS AND PATHOLOGY

Dmytriiev D. V., Nazarchuk O. A.

Key words: toll-like receptors, immune reactivity, homeostasis, pain.

This review article describes current views on the unique system of toll-like receptors (TLR) and their role in providing non-specific immune response, their involvement into inborn and acquired immunity, pathogenesis of condition associated with painful reactions. We cleared up the peculiarities of the role of TLR in determining the origin of infectious pathogen, forming anti-infectious immunity, directed differential regulation of pro-inflammatory and protective functions of immune cells in humans.