

**В. Н. Коваленко, Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко, И. Н. Ильенко*,
А. Н. Ломаковский**

*Государственное учреждение “Национальный научный центр “Институт кардиологии
им. акад. Н. Д. Стражеско НАМН Украины”, 03151 Киев*

**Государственное учреждение “Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины”,
04050 Киев*

РЕЦЕПТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ (обзор литературы)

Рассмотрены данные литературы о природе толл-подобных рецепторов, которые играют ключевую роль в регуляции как врожденного так и адаптивного иммунитета. Эти рецепторы относятся к паттерн-распознающим и распознают высококонсервативные молекулярные структуры, свойственные большим группам микроорганизмов, а также молекулярные структуры, связанные с повреждением. Проанализированы пути активации и передачи сигнала от толл-подобных рецепторов, ведущие к синтезу про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, ко-стимулирующих молекул и антиапоптозных белков. Показана роль толл-подобных рецепторов при атеросклерозе и ревматоидном артрите. Сигнальный путь через толл-подобные рецепторы является передаточным механизмом врожденного иммунитета, опосредующим местное сосудистое воспаление при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рассматриваются возможности использования фармакологических влияний на толл-подобные рецепторы при атеросклерозе и ревматоидном артрите.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, толл-подобные рецепторы, фагоциты, атеросклероз, ревматоидный артрит.

При наличии эндогенных или экзогенных факторов (патогенов) в организме включаются все механизмы защиты, однако один из типов иммунного ответа является превалирующим. Правильная стратегия макроорганизма заключается в том, чтобы выработать в отношении данного патогена наиболее эффективную форму иммунного ответа и закрепить ее эволюционно.

В защите организма от патогенов принимают участие две системы иммунологической защиты — реакции врожденного (естественного) и приобре-

тенного (адаптивного) иммунитета. Современная концепция противoinфекционного иммунитета, сформулированная С. А. Janeway [51], заключается в том, что в основе подразделения иммунологического ответа на врожденный и приобретенный лежат два вида рецепторов для распознавания “своего” и “чужого”, которыми обладают клетки врожденного иммунитета — фагоциты (нейтрофилы, моноциты/макрофаги) и лимфоциты, и в соответствии с этим — два вида распознавания патогенов. Эти рецепторы выполняют одну и ту же

ГУ “ННЦ “Институт кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско НАМН Украины”

В. Н. Коваленко — директор института, акад. НАМН Украины

Т. И. Гавриленко — руководитель отдела иммунологии, д.м.н., профессор

Н. А. Рыжкова — с.н.с. отдела иммунологии, к.м.н. (tala.ruzh@mail.ru)

А. Н. Пархоменко — руководитель отдела интенсивной терапии и реанимации, д.м.н., профессор

А. Н. Ломаковский — с.н.с. отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, к.м.н.

ГУ “Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины”

И. Н. Ильенко — с.н.с. лаборатории иммуноцитологии отдела клинической иммунологии, к.б.н.

© В. Н. Коваленко, Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко, И. Н. Ильенко, А. Н. Ломаковский, 2015.

задачу распознавания чужеродного материала, однако устроены по-разному и взаимодействуют с разными молекулярными структурами патогенов. В отличие от высокоспецифического распознавания антигенных эпитопов, осуществляемого лимфоцитами, фагоциты распознают высококонсервативные молекулярные шаблоны (*PAMP* — *Patogen-Associated Molecular Patterns*), свойственные большим группам микроорганизмов. Распознавание молекулярных структур (паттернов) происходит с помощью паттерн-распознающих рецепторов (*PRR* — *Pattern Recognition Receptor*), в результате чего фагоциты активируются и синтезируют те или иные цитокины. Согласно представлениям С. А. Janeway, реакции врожденного иммунитета являются не только необходимым фоном для активации адаптивного иммунитета, но и формируют тип *T*-клеточного ответа. Направление дифференцировки *T*-лимфоцитов напрямую зависит от цитокинов, синтезируемых клетками врожденного иммунитета [1].

Помимо этого любой патологический процесс сопровождается повреждением тканей и развитием воспаления. Из поврежденных клеток и внеклеточного матрикса выделяются эндогенные молекулы, которые в норме не образуются или находятся в минимальном количестве — так называемые сигналы опасности (*DAMPs* — *Damage-Associated Molecular Patterns* — молекулярные структуры/паттерны, связанные с повреждением). К ним относят внеклеточную АТФ, фрагменты внеклеточного матрикса, белки теплового шока, нуклеиновые кислоты, ядерный белок, коллаген, мочевую кислоту и др. Фагоциты имеют рецепторы для распознавания *DAMPs* и активируются при взаимодействии с ними, индуцируя продукцию цитокинов [64, 67].

Большинство рецепторов, распознающих *PAMPs* и *DAMPs*, находятся на поверхности фагоцитов. Некоторые рецепторы располагаются в цитоплазме [5].

В зависимости от набора активационных сигналов, исходящих от рецепторов фагоцитов после взаимодействия с экзогенными или эндогенными молекулами, преобладает тот или иной стереотип поведения клеток. Одни рецепторы опосредуют захват антигена, другие (сигнальные) запускают синтез цитокинов, ко-стимулирующих молекул, антиапоптозных белков и др. К таким рецепторам относятся прежде всего толл-подобные рецепторы, играющие ключевую роль в регуляции как врожденного так и адаптивного иммунитета. При этом существует несколько вариантов активации фагоцитирующих клеток с разными механизмами проведения внутриклеточного сигнала, в результате

чего синтезируются различные как про-, так и противовоспалительные факторы. Цитокины создают микроокружение для дифференцировки *T*-хелперов в том или ином направлении. Каждому типу адаптивного иммунного ответа, вероятно, соответствует и свой тип реагирования на уровне клеток врожденного иммунитета. Разный эффект могут давать не только сигналы от разных рецепторов, но и один и тот же рецептор может индуцировать различный тип цитокинового ответа в зависимости от того, какой антиген с ним взаимодействует. Кроме того, важную роль играет кооперация различных рецепторов, взаимодействие которых может как усиливать, так и ослаблять действие друг друга. Таким образом, комбинация рецепторов служит неким кодом, определяющим тип иммунного ответа [1, 10].

Толл-подобные рецепторы (*TLR* — *Toll-Like Receptor*) — класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, распознающих эндогенные и экзогенные патологические факторы и активирующих клеточный иммунный ответ. На сегодняшний день известно 13 толл-подобных рецепторов млекопитающих, обозначаемых аббревиатурами от *TLR1* до *TLR13*, которые связывают различные лиганды и продуцируются в организме различными типами клеток.

TLR свое название получили благодаря сходству с белком, который кодируется открытым в 1985 г. геном *Toll* у дрозофилы [24]. В 1996 г. выяснилось, что этот ген отвечает за устойчивость дрозофилы к грибковой инфекции. Это открытие французского ученого J. A. Hoffman было удостоено Нобелевской премии 2011 г. [28].

В 1997 г. R. Medzhitov и С. А. Janeway из Йельского университета обнаружили толл-подобный гомологичный ген у млекопитающих [34, 51]. Сейчас он носит название *TLR4*. Сигнал, передающийся в клетку через этот рецептор, функционально близок к рецептору интерлейкина-1 и является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма [73]. Оказалось, что *TLR4* вызывает активацию ядерного фактора *NF-κB*, а лигандом для рецептора является компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий — липополисахарид [41, 58].

Активация и передача сигнала

В неактивном состоянии *TLR* находятся в мембране в мономерном состоянии. Функционирование некоторых *TLR* может зависеть от ко-рецепторов. Например, *TLR4* для распознавания бактериального липополисахарида требует наличия *MD-2*, *CD14* и липополисахаридсвязывающего белка. Большинство рецепторов образуют гомоди-

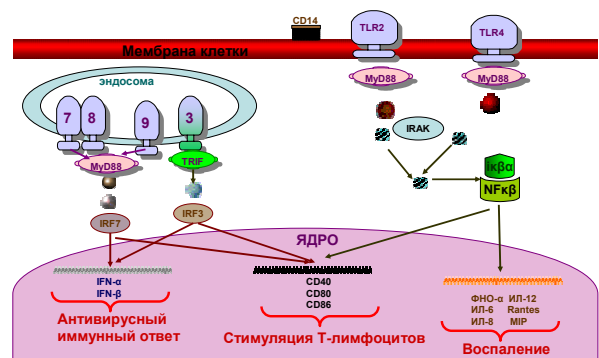
меры, тогда как, например, *TLR2* образует гетеродимеры с *TLR1* или *TLR6* в зависимости от лиганда. *TLR2* распознает различные бактериальные компоненты, включая пептидогликаны, липопротеины и диацил- или триацил-пептиды, а *TLR3* — двуспиральную РНК, которая продуцируется многими вирусами во время репликации. *TLR5* распознает бактериальный флагеллин, *TLR7* — односпиральную РНК ВИЧ 1 типа, вируса везикулярного стоматита и вируса гриппа. *TLR9* распознает бактериальный и вирусный гликопротеин G ДНК. Предназначение остальных *TLR* пока неизвестно [35, 38].

Активация толл-подобных рецепторов происходит при связывании лигандов, которыми для них являются определенные молекулярные структуры микроорганизмов или эндогенных молекул. При активации они димеризуются, что приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки. После активации *TLR* происходит их олигомеризация. *TLR* содержат экстрацеллюлярный домен, ответственный за распознавание патогена, а также трансмембранный и цитоплазматический домен — так называемый *TIR*-домен (*Toll/Interleukin-1 Receptor*), необходимый для инициации внутриклеточного сигнала. В ответ на активацию соответствующим лигандом *TIR*-домен взаимодействует с *TIR*-доменом цитоплазматических адаптерных протеинов. Последующий внутриклеточный сигнал регулирует продукцию различных цитокинов [42, 69].

Олигомерный рецептор способен связывать несколько внутриклеточных адаптерных белков, которые обеспечивают последующую передачу сигнала. Всего существует 5 адаптерных белков с *TIR*-доменом: *MyD88* (*Myeloid Differentiation primary response protein 88*), *TIRAP*, *TRIF*, *TRAM* и *SARM*. Различные рецепторы имеют свой набор этих адаптерных белков, необходимых для передачи сигнала. Например, *TLR3* связывается с *TICAM-1* (*TRIF*). Только рецептор *TLR4* способен связывать все 5 белков. При взаимодействии с *MyD88* и *TIRAP* *TLR4* индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, а его взаимодействие с *TICAM-1* и *TICAM-2* приводит к синтезу интерферонов [9, 38].

Передача сигнала от *TLR* зависит от того, где он локализован в клетке (рисунок). Адаптерный белок *MyD88* является центральным адаптером, с которым взаимодействуют большинство *TLR*, и участвует в функционировании всех толл-подобных рецепторов (за исключением *TLR3*, открытым в 1990 г). *MyD88* состоит из 296 аминокислотных остатков, молекулярная масса — 33 кДа. С-концевой фрагмент молекулы (150 аминокислотных

остатков) имеет большое сходство с цитозольным фрагментом рецептора интерлейкина-1.



TLR-сигнальный путь

Ассоциация *TLR* и *MyD88* привлекает членов семейства *IRAK* (*Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*), которые значительно усиливают сигнал и приводят в конечном итоге к индукции генов, определяющих воспалительный ответ клетки. На сегодняшний день идентифицировано 4 *IRAK*: *IRAK1* и *IRAK4* обладают киназной активностью, тогда как *IRAK2* и *IRAK-M* такой активностью не обладают; есть мнение об их участии в негативной регуляции *TLR*-зависимого сигнала [9, 38].

Продукция провоспалительных цитокинов в ответ на различные *TLR*-лиганды отсутствовала у *IRAK4*-дефицитных мышей [66]. Также выявлены мутации *IRAK4* у пациентов с рекуррентной инфекцией и слабым воспалительным ответом. Такие наблюдения показывают важность *IRAK4* в передаче сигнала с *TLR* как у мышей, так и у людей [58].

В ответ на стимул *IRAK1* и *IRAK4* последовательно фосфорилируются и диссоциируют от *MyD88*, результатом чего является активация *TRAF-6* (*Tumor necrosis factor Receptor-Associated Factor 6*). *TRAF-6*, в свою очередь, активирует *TAK-1* (*Transforming growth factor-β-Activated protein Kinase 1*), являющейся членом семейства *MAP*-киназ. *TAK-1* активирует комплекс *IKK*, который ведёт к активации *NF-κB* [38, 63].

NF-κB (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) — универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. В цитоплазме клетки *NF-κB* находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком *IκB*. Такое взаимодействие блокирует способность *NF-κB* связываться с ДНК. Стимулирующий агент приводит к тому, что *IκB* фосфорилируется под действием киназы *IKK* (*IκB*-киназа), что приводит к деградации *IκB* в результате действия 26S протеасомы. При этом *NF-κB* высвобождается от ингибирующего комплекса, транслоцируется в ядро

и активирует транскрипцию контролируемых генов. Активация *NF-kB* — процесс временный и у большинства клеток составляет порядка 30–60 мин. Вновь синтезируемый *IκB* транслоцируется в ядро, убирает *NF-kB* от ДНК и экспортирует данный комплекс обратно в цитоплазму, возвращаясь в свое обычное латентное состояние. Нарушение регуляции *NF-kB* вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, развитие вирусных инфекций и рака. Во многих опухолевых клетках *NF-kB* конституционно активен и локализуется в ядре, тем самым защищая их от апоптоза и стимулируя их рост. Поэтому антиопухольная терапия стремится блокировать активность *NF-kB*, чтобы ингибировать рост опухоли или усилить чувствительность опухоли к обычной терапии (такой, как химиотерапии) [29].

Семейство *NF-kB* состоит из 5 белков: *NF-kB1* (или *p50*), *NF-kB2* (или *p52*), *RelA* (или *p65*), *RelB* и *c-Rel*, образующих 15 комбинаций димеров. Все белки семейства объединяет наличие домена гомологии *Rel*, который обеспечивает образование белковых димеров, связывание *NF-kB* с ДНК и с цитозольным ингибиторным белком *IκB*. Фактор *NF-kB* проявляет активность только в димерной форме (возможно образование как гетеро-, так и гомодимеров), причем наиболее распространенные формы — димеры субъединиц *p50* или *p52* с субъединицей *p65*. Следствием активации *NF-kB* является секреция про- и противовоспалительных цитокинов, а также адгезивных и ко-стимулирующих молекул [6, 38].

TICAM-1, или *TRIF* (*TIR domain-containing adaptor molecule 1*, *TICAM-1*; *TIR domain-containing adaptor inducing interferon-beta*, *TRIF*) открыт в 2002 г., продуцируется во всех тканях организма с наиболее высоким уровнем в печени, состоит из 712 аминокислот, особенно важен в функционировании противовирусного рецептора *TLR3*. *TLR3* и *TLR4* активируют *TRIF*-зависимый путь, ведущий к индукции интерферонов 1 типа, особенно *IFN-β*. При проникновении в клетку вирусной РНК рецептор *TLR3* димеризуется и связывает *TICAM-1*. Транскрипция гена *IFN-β* строго контролируется несколькими транскрипционными факторами — *NF-kB*, *ATF2/c-Jun*, *IRF3* (*Interferon Regulatory Factor 3*) и *IRF7* [7].

IRF3 и *IRF7*, как и *NF-kB*, находятся в цитоплазме в неактивном состоянии и после стимуляции фосфорилируются *IKK* и транслоцируются в ядро для регуляции экспрессии генов. Таким образом, начальная индукция *IFN-β* полностью зависит от активации *IRF3*. Исследование *MyD88*-дефицитных клеток показало нормальную активацию *IRF3* в ответ на ЛПС, тогда как *TRIF*-дефицит-

ные клетки не могут активировать *IRF3*. *IRF3* существенно экспрессируется, тогда как экспрессия *IRF7* слаба в нестимулированных клетках и индуцируется стимуляцией ЛПС, интерферонами 1 типа или вирусной инфекцией [27, 38].

Высокий уровень *IRF7* экспрессируется только плазмодными дендритными клетками. Эти клетки экспрессируют только *TLR7/8* и *TLR9*, но не другие *TLR*. *TLR7/8*- и *TLR9*-лиганды способствуют индукции интерферонов 1 типа в ответ на вирусную инфекцию. Дендритные клетки *IRF7*-дефицитных мышей неспособны продуцировать интерфероны 1 типа в ответ на *TLR7/8* и *TLR9*-лиганды. *IRF7* взаимодействует с *MyD88*, *IRAK1* и *TRAF-6*, формируя сигнальный комплекс, поэтому продукция *IFN-α* и активация *IRF7* отсутствует в клетках *IRAK1*-дефицитных мышей в ответ на *TLR7/8*- и *TLR9*-лиганды; при этом наблюдаются нормальная активация *NF-kB* и продукция провоспалительных цитокинов. Хотя клетки *IRF3*-дефицитных мышей нормально отвечают на эти *TLR*, но продукция интерферонов 1 типа и провоспалительных цитокинов полностью отсутствует у *MyD88* и *IRAK4*-дефицитных мышей [30, 38, 72].

В целом, *TLR* являются одними из наиболее мощных клеточных генных модуляторов. Внутриклеточный сигнал, спровоцированный *TLR*, ведет к индукции цитокинов, интерферонов 1 типа (*IFN-α* и *IFN-β*) и хемокинов, а также регулирует индукцию ко-стимулирующих молекул на специализированных антигенпрезентирующих клетках. Этот процесс является важным для индукции специфического адаптивного иммунного ответа, соединяя врожденный и адаптивный иммунитет [38, 40]. Такой ответ способствует элиминации макрофагами захваченных патогенов. В дальнейшем после активации *TLR* выделяются противовоспалительные цитокины (антагонисты рецептора ИЛ-1, ИЛ-10 и ИЛ-4), что реализует отрицательную обратную коррекцию воспалительного ответа [37].

Многие эндогенные лиганды *TLR* (белки теплового шока, компоненты внеклеточного матрикса, фибриноген и др.) активируют сигнальную сеть, индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α), хемокинов (ИЛ-8, MCP-1), интерферон-индуцибельного протеина-10, а также оксида азота [22, 31, 36].

Активация *TLR-2*, -4, -7 и -9 на нейтрофилах ведет к увеличению фагоцитоза нейтрофилами апоптотичных нейтрофилов и существенно усиливается под влиянием ФНО-α и ГМ-КСФ. Это играет важную роль в выведении апоптотичных нейтрофилов в месте воспаления, что проявляется, например, при ревматоидном артрите (РА) и других системных заболеваниях [26].

TLR4 нейтрофилов, индуцированные ЛПС, регулируют экспрессию *TLR2* на эндотелиальных клетках. В этом процессе важную роль играют кислородные радикалы нейтрофилов, усиливая передачу сигнала *NF-κB* и экспрессию *TLR2*. Такое взаимодействие *TLR4* и *TLR2* обеспечивает стабильную экспрессию *ICAM-1*, что усиливает адгезию и миграцию нейтрофилов. Таким образом, эндотелиальные клетки являются важной мишенью для кислородных радикалов нейтрофилов, опосредованной *TLR* [20].

Существовало мнение, что нейтрофилы не способны индуцировать транскрипцию *IFN-β* в ответ на *MyD88*-независимый/*TRIF*-зависимый сигнал в результате активации *TLR-4*, так как эти клетки не продуцируют протеинкиназу *Сε*, необходимую для инициации этого пути. Однако последние исследования показали, что индукция *IFN-β mRNA* в нейтрофилах все же наблюдается, но вследствие корпоративного взаимодействия *IRF3* и *NFκB*, активированными ЛПС, что дает возможность нейтрофилам распознавать и реагировать на микробную цитозольную ДНК [68].

Митохондриальные *DAMPs*, включающие в себя формил-пептиды и митохондриальную ДНК, выделяющиеся при повреждении, активируют нейтрофилы через рецептор к формил-пептиду-1 и *TLR-9*, соответственно, и стимулируют выделение ими Ca^{2+} и фосфорилирование *MAP*-киназ. Это ведет к миграции фагоцитов и их дегрануляции как *in vitro*, так и *in vivo*. Таким образом, митохондриальные *DAMPs* могут вызывать системный воспалительный ответ и нейтрофилзависимое повреждение органов [78].

***TLR* при атеросклерозе**

и его клинических проявлениях

Последнее время внимание акцентируется на роли врожденного иммунитета в развитии и прогрессировании атеросклероза, в частности *TLR* как модуляторов атерогенеза. В литературе показана многосторонняя роль *TLR*-сигнала при атеросклерозе [4, 12].

TLR вовлекаются в хронический воспалительный процесс, а именно, в формирование атеросклеротической бляшки. В развитии атеросклеротических заболеваний и их клинических проявлений наиболее изучена роль *TLR4* и *TLR2*. Эти рецепторы имеют проатерогенный эффект. Их активация способствует липидной аккумуляции и скоплению лейкоцитов в месте атеросклеротического повреждения. Последующий сигнал вызывает секрецию цитокинов, способствует поглощению липидов, формированию пенных клеток и активации адаптивного иммунитета [3, 14, 45].

В эксперименте показана роль *TLR-4* в регуляции липидной аккумуляции в сердечной мышце, нарушение которой приводит к сердечной дисфункции [17].

TLR распознают окисленные ЛПНП (*ox*ЛПНП), которые индуцируют *TLR*-сигнальный комплекс и активацию сигнального каскада, что приводит к поглощению циркулирующими моноцитами как нативного, так и *ox*ЛПНП, способствуя внутриклеточной аккумуляции липидов. Внутривенное введение мышам флуоресцентно меченных *ox*ЛПНП показало быструю их аккумуляцию в циркулирующих моноцитах, тогда как у *TLR4*-дефицитных мышей этот процесс был существенно снижен [1].

В развитие атеросклеротического повреждения вовлекаются как иммунные, так и сосудистые клетки. Фенотип и функциональное состояние этих клеток являются ключевыми в развитии повреждения. И эндогенные, и экзогенные агонисты *TLR* могут присутствовать в атеросклеротической бляшке.

Прежде всего отмечается существенная активация *TLR* на фагоцитирующих клетках — гранулоцитах (нейтрофилах) и моноцитах [74]. Авторы исследовали экспрессию *TLR* на фагоцитах аортальной крови (АК) и тромбов пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), и лиц контрольной группы (без поражения коронарных сосудов), а также локальный уровень цитокинов и в АК. В коронарных тромбах установлена высокая экспрессия *TLR-4* и *TLR-2* на *CD14+*-моноцитах. При этом на тромбах, полученных *in vitro*, активации *TLR* не наблюдалось. Это свидетельствует о воспалительном окружении в месте окклюзии, что специфично регулирует эти рецепторы. Специфичность повышенной экспрессии *TLR* на моноцитах в месте разрыва бляшки подтверждается также более низкой их экспрессией в периферической крови. Отмечается также более высокая экспрессия *TLR-2* на нейтрофилах тромба в сравнении с клетками АК и контрольной группой. В то же время, экспрессия *TLR-4* на нейтрофилах тромба была такой же, как в клетках АК, но существенно выше контрольной группы. Не наблюдалось различий в экспрессии *TLR-3* и *TLR-9*. Авторы утверждают, что индукция *TLR* специфична при ОКС; во всяком случае существенной чертой является корреляция экспрессии *TLR-4* и вероятного возраста тромба соразмерно продолжительности клинических симптомов. В данных исследованиях отмечается и более высокий по сравнению с АК локальный уровень хемокинов (*ИЛ-8*, *MCP-1*, *эотаксин*, *MIP-1α* и *IP-10*) и цитокинов (*ИЛ-1α*, *ИЛ-6*, *ИЛ-17*, *ИЛ-12*, α -интерферон и *GM-CSF*-гранулоцитарно-моноцитарного колониестимули-

рующего фактора). Наиболее выраженная разница в локальной секреции цитокинов была у ИЛ-12, лежащего в основе взаимодействия врожденного и адаптивного иммунитета. Продукция ИЛ-12 и относительная недостаточность ИЛ-10 подтверждают, что локальное окружение вокруг разрыва бляшки способствует дифференциации T_{H1} [23].

Увеличение активности на $CD14^+$ -моноцитах $TLR-4$ и $TLR-2$ при сердечно-сосудистых заболеваниях и ОКС показали и другие авторы [2, 32, 48]. У мышей дефицитных по $TLR-2$ на клетках костного мозга наблюдается уменьшение атеросклеротического процесса в аорте [25].

Помимо нейтрофилов и моноцитов $TLR4$ экспрессируется макрофагами как в месте атеросклеротического повреждения, так и в месте разрыва бляшки при остром инфаркте миокарда (ОИМ). При атеросклерозе охЛПНП и белок теплового шока (БТШ60) являются эндогенными лигандами $TLR4$ и $TLR-2$, которые наряду со сквенджер-рецептором А и $CD36$ являются основными рецепторами макрофагов, связывающих охЛПНП и, следовательно, играющих важную роль в формировании пенных клеток [19, 32, 60].

В начальную фазу атеросклероза охЛПНП через $TLR-2$ и $TLR-4$ индуцируют секрецию макрофагами провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α . Следующая фаза активации макрофагов включает отсроченную и постепенную продукцию противовоспалительного ИЛ-10 [10].

Данные литературы свидетельствуют о том, что потенциальными медиаторами рецептор(TLR)-зависимого сосудистого воспаления являются также аутоантитела. При ОИМ наличие анти- $ApoA-1$ антител ассоциируется с высоким риском продукции цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и ММП-9) и с низким уровнем ММП-3. Эти аутоантитела связываются с макрофагами через $TLR2$ с необходимым участием $CD14$ как ко-рецептора [56].

На мышинной модели наблюдалась существенная экспрессия $TLR2$ на эндотелиальных клетках при прогрессировании атеросклероза. Инактивация $TLR2$ ведет к уменьшению аккумуляции липидов, продукции хемокинов, в частности $MCP-1$ [52]. Экспрессия $TLR4$ показана также и на гладкомышечных клетках атеросклеротических артерий [55].

Кроме того, интерферон- α , секретируемый плазмодными дендритными клетками в атеросклеротической бляшке, усиливает $TLR4$ -сигнал, что ведет к гиперпродукции ФНО- α , ИЛ-12 и ММП-9, играющую ключевую роль в дестабилизации бляшки. Эти данные подтверждают связывающую роль TLR между воспалением и атеросклеротическими заболеваниями в присутствии или отсутствии инфекции [53].

Тромбоциты являются ключевым компонентом тромбоза, приводящего к ишемии пораженной области. Стимуляция $TLR4$ на тромбоцитах ведет к их агрегации. Этот механизм показывает, что активация врожденного иммунитета патогеном или факторами тканевого повреждения может привести к тромбозу и коронарным событиям [34].

Экспрессия $TLR4$ и $TLR2$ коррелирует с тяжестью стабильной стенокардии [49]. У пациентов с нестабильной стенокардией охЛПНП увеличивают экспрессию $CD14$ и $TLR-4$ на циркулирующих моноцитах, тем самым индуцируя продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и хемоаттрактантного фактора $MCP-1$ [57].

Активация $TLR-4$ ведет к воспалительному ответу и вовлекается в деградацию экстрацеллюлярного матрикса — ключевой процесс левожелудочкового ремоделирования при инфаркте миокарда. В эксперименте показано, что у мышей, дефектных в отношении $TLR-4$, уменьшается степень ЛЖ-ремоделирования и сохраняется систолическая функция. В инфарктной зоне увеличивается плотность коллагена, что сочетается с уменьшением количества макрофагов и воспаления, регулируемого уровнем экспрессии цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО- α , γ -ИФН, ГМ-КСФ), а также снижением активности ММП-2 и ММП-9. Эти данные авторы считают прямым доказательством причинной роли $TLR-4$ в постинфарктном ремоделировании левого желудочка, вероятно, через продукцию цитокинов и деградацию матрикса [70].

Следует отметить, что низкий уровень активности системы TLR является защитным, способствуя секреции противовоспалительных цитокинов и угнетая воспалительный ответ, тогда как выраженная активация, наблюдаемая в случае с ОКС, ведет к воспалительному ответу [36]. Низкореагирующие генетические варианты $TLR-4$ ассоциируются с низким риском развития инфаркта миокарда [8, 18], хотя данные по полиморфизму $TLR-4$ противоречивы [16, 40].

***TLR* при ревматоидном артрите и других системных заболеваниях**

Атеросклероз является хроническим воспалительным процессом, характеризующимся наличием общих патогенетических факторов с ревматоидным артритом (РА). Одним из таких факторов является инфекция. Кроме того, проявления атеросклероза увеличиваются в 4 раза у пациентов с РА. И при атеросклерозе, и при РА развиваются схожие ауоиммунные и воспалительные процессы. При РА воспалительные маркеры экспрессируются преимущественно в синовиальной ткани.

Следовательно, многосторонняя гиперэкспрессия цитокинов — таких, как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , попадая в системную циркуляцию, меняют многочисленные пути, потенцирующие начало атеросклероза [12].

Последние исследования демонстрируют наличие бактериальной ДНК в адвентиции аорты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с РА и без него, ее влияние на TLR-сигнал и провоспалительный ответ, а именно секрецию цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β) и хемокинов (CCR7 и ИЛ-8) [13].

TLR-сигнальный путь с гиперэкспрессией TLR-4 обнаружен в синовии больных с РА. В дальнейшем этот путь регулирует экспрессию провоспалительных цитокинов [44]. Потенциальной движущей силой при РА считают и TLR-3, экспрессирующийся в синовиальной ткани пациентов с РА [43].

Ранним событием при воспалительных артритах является ангиогенез, способствующий миграции лейкоцитов в синовию, что приводит к деструкции суставного хряща и кости. Используя микрососудистые эндотелиальные клетки и тканевые синовиальные экспланты *ex-vivo*, показано влияние TLR-2 на ангиогенез, адгезию и миграцию. Ключевым механизмом, вовлекаемым в патогенез РА, является активация TLR-2, экспрессия которого увеличивалась в $(68,8 \pm 2,8)$ раз по сравнению с контрольной группой, способствовала ангиогенезу, клеточной адгезии — экспрессия ICAM увеличивалась с (149 ± 54) MFI до (617 ± 103) MFI — и миграции, осуществляемых по Tie2 (рецептор к ангиопоэтину) сигнальному пути. Активация TLR-2 стимулирует также продукцию MMP-2 и MMP-9 в синовии [61].

В патогенезе РА также играют роль эндогенные молекулы — триггеры паттернраспознающих рецепторов, которыми являются TLR. Эндогенные молекулы выделяются при повреждении клеток или стрессе и играют ключевую роль при многих аутоиммунных заболеваниях, включая РА и системный склероз [54]. Так, анализ способности TLR-лиганда (а именно, HSP70 в комбинации с иммунным комплексом, включающим в себя антицитрулиновые антитела) стимулировать TLR-сигнальный путь показал увеличение экспрессии цитокинов в 2-5 раз. Именно синергизм TLR-лиганда и иммунного комплекса ведет к существенному увеличению воспаления в синовиальной ткани при РА [65].

Одним из факторов, стимулирующих экспрессию TLR при РА, является ИЛ-29, относящийся к семейству интерферонов. ИЛ-29 секретируется в большом количестве в крови и синовии больных РА и регулирует у них экспрессию TLR2, 3 и 4 на синовиальных фибробластах, тем самым способ-

ствуя экспрессии mRNA провоспалительных ИЛ-6 и ИЛ-8. В свою очередь, продукцию ИЛ-29 стимулировали ЛПС (лиганд TLR-4), пептидогликан (лиганд TLR-2) и полицитидильная кислота (лиганд TLR-3) [75].

Обнаруженные генетические варианты TLR ассоциируются с РА. Показана корреляция между нуклеотидным полиморфизмом и генами, предрасполагающими к РА. G-тип гена ИЛ-1RAP rs766442 может быть защитным для РА, тогда как T-тип ИЛ-6R rs11265618 и ИЛ-1RAP rs766442 — предрасполагающими к РА. Такие данные важны в ранней диагностике и лечении РА [46].

TLR в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Таким образом, сигнальный путь через TLR-4 и TLR-2 является сигнальным передаточным механизмом врожденного иммунитета, опосредующим местное сосудистое воспаление при сердечно-сосудистых заболеваниях. Работы последних лет показали, что TLR могут стать новой терапевтической мишенью. Это подтверждается прежде всего тем, что статины, вовлекаясь в стабилизацию бляшки, могут влиять через снижение экспрессии TLR-4 на моноцитах, ведущее к уменьшению иммунного ответа [46, 50, 71]. Показана негативная регуляция флювастатином TLR-4 на моноцитах у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, подтверждая возможное положительное влияние статинов на сердечное ремоделирование [21]. Кроме того, эндотелиальная липаза регулируется ЛПС через TLR-4, что ведет к поглощению ЛПНП макрофагами. Такой путь блокируется симвастатином [76].

Антагонистами TLR-активности являются также блокаторы рецепторов к ангиотензину, поскольку ангиотензин II вовлекается в воспалительный процесс сосудов [62]. Стимуляция ФНО- α и ангиотензина II повышает уровень mRNA TLR-4 в культуре гладкомышечных клеток человека [55]. Кандесартан ингибирует PAM3CSK4 и ЛПС-индуцированную mRNA TLR-4 в моноцитах человека *in vitro* [15]. Таким образом, блокаторы рецепторов к ангиотензину помимо их антигипертензивного и кардиоремоделирующего эффектов имеют потенциальные дополнительные выгоды при лечении других сердечно-сосудистых процессов, модулируя TLR-зависимый воспалительный процесс.

Хотя некоторые имеющиеся лекарственные препараты обладают TLR-антагонистической активностью, терапевтической целью могут быть различные пути передачи сигнала через TLR2 и TLR4 [45]:

- 1) взаимодействие лиганда и рецептора; блокирование лиганд-рецепторных взаимодей-

ствий возможно при помощи нейтрализующих антител, растворимых рецепторов или синтетических лигандов (так, у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью наблюдали уменьшение *sTLR2* по сравнению с контрольной группой) [42, 78];

- 2) взаимодействие рецептора и адапторов, например *MyD88* и *Mal*;
- 3) ферментативная активность участвующих факторов, в частности активность киназ — таких, как *IRAK*, *p38*, *JNK*.

TLR при РА, как и при атеросклерозе, рассматривается как новая терапевтическая мишень [44].

Следует отметить, что подобная терапия рассматривается при различных заболеваниях — инфекционных, онкологических, аутоиммунных, аллергических. Однако сложность *TLR*-системы, а также растущее количество эндогенных лигандов и внутриклеточных сигнальных молекул и транскрипционных факторов, регулирующих продукцию и секрецию про- и противовоспалительных цитокинов, ограничивает прогноз медицинских вмешательств в эту систему, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения роли *TLR*-лигандов, активации сигнальных путей и обратной регуляции при ОКС.

Список использованной литературы

1. Киселёва Е. П. Новые представления о противoinфекционном иммунитете // Инфекция и иммунитет. — 2011. — 1, № 1. — С. 9-14.
2. Ashida K., Miyazaki K., Takayama E. et al. Characterization of the expression of TLR2 and TLR4 on circulating monocytes in coronary artery disease // J. Theroscler. Thromb. — 2005. — 12. — P. 53-60.
3. Bagheri B., Sohrabi B., Movassaghpur A. et al. Monocyte expression of Toll-like receptor-4 in patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention // Iran J. Immunol. — 2012. — 9. — P. 149-158.
4. Bjorkbacka H. Multiple roles of Toll-like receptor signaling in atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. — 2006. — 17. — P. 527-533.
5. Blasius A. L., Beutler B. Intracellular toll-like receptors // Immunity. — 2010. — 32. — P. 305-315.
6. Brasier A. R. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation // Cardiovasc. res. — 2010. — 86. — P. 211-218.
7. Brikos C., O'Neill L. A. Signalling of toll-like receptors // Handb. Exp. Pharmacol. — 2008. — 183. — P. 21-50.
8. Candore G., Aquino A., Balisteri C. R. et al. Inflammation/longevity and cardiovascular diseases: role of polymorphisms of TLR4 // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2006. — 1067. — P. 282-287.
9. Chaturvedi A., Martz R., Dorward D. et al. Endocytosed BCRs sequentially regulate MAPK and Akt signaling pathways from intracellular compartments // Nat. Immunol. — 2011. — 12. — P. 1119-1126.
10. Chavez-Sanchez L., Chávez-Rueda K., Legorreta-Haquet M. V. et al. The activation of CD14, TLR4, and TLR2 by mmLDL induces IL-1 β , IL-6, and IL-10 secretion in human monocytes and macrophages // Lipids Health Dis. — 2010. — 9. — doi: 10.1186/1476-511X-9-117.
11. Choi S.-H., Harkewicz R., Lee J. H. et al. Lipoprotein accumulation in macrophages via TLR4-dependent fluid phase uptake // Circ. Res. — 2009. — 104. — P. 1355-1363.
12. Cole J. E., Kassiteridi C., Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis: a “Pandora’s box” of advances and controversies // Trends Pharmacol. Sci. — 2013. — 34. — P. 629-636.
13. Curran S. A., Hollan I., Erridge C. et al. Bacteria in the adventitia of cardiovascular disease patients with and without rheumatoid arthritis // PLOS One. — 2014. — 9. — P. 1-8.
14. Curtiss L. R., Tobias P. S. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis // J. Lipid. Res. — 2009. — 50, Suppl. — P. S340-S345.
15. Dasu M. R., Riosvelasco A. C., Jialal I. Candesartan inhibits toll-like receptor expression and activity both *in vitro* and *in vivo* // Atherosclerosis. — 2009. — 202. — P. 76-83.
16. De Staercke C., Laily C., Austin H. et al. The lack of association between four point mutations in the promoter region of the toll-like 4 receptor gene and myocardial infarction // Thromb. Res. — 2007. — 119. — P. 105-110.
17. Dong B., Qi D., Yang L. et al. TLR4 regulates cardiac lipid accumulation and diabetic heart disease in the nonobese diabetic mouse model of type 1 diabetes // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2012. — 303. — P. 732-742.
18. Edfeldt K., Bennet A. M., Eriksson P. et al. Association of hypo-responsive toll-like receptor 4 variants with risk of myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2004. — 25. — P. 1447-1453.
19. Edfeldt K., Swedenborg J., Hansson G. K., Yan Z. Q. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation // Circulation. — 2002. — 105. — P. 1158-1161.
20. Fan J., Frey R. S., Malik A. B. TLR-4 signaling induced TLR-2 expression in endothelial cells via neutrophil NADPH oxidase // J. Clin. Invest. — 2003. — 112. — P. 1234-1243.
21. Foldes G., von Haehling S., Okonko D. O. et al. Fluvastatin reduces increased blood monocyte toll-like receptor 4 expression in whole blood from patients with chronic heart failure // Int. J. Cardiol. — 2008. — 124. — P. 80-85.
22. Frantz S., Ertl G., Bauersachs J. Mechanisms of disease: toll-like-receptors in cardiovascular disease // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. — 2007. — 4. — P. 444-454.
23. Frostegard J., Ulfgren A. K., Nyberg P. et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines // Atherosclerosis. — 1999. — 145. — P. 33-43.
24. Hansson G. K., Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — 25. — P. 1085-1087.

25. *Hasu M., Thabet M., Tam N., Whitman S. C.* Specific loss of toll-like receptor 2 on bone marrow derived cells decreases atherosclerosis in LDL receptor null mice // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2011. — **89**. — P. 737-742.
26. *Hellberg L., Fuchs S., Gericke C.* et al. Proinflammatory stimuli enhance phagocytosis of apoptotic cells by neutrophil granulocytes // *Sci. World J.* — 2011. — **11**. — P. 2230-2236.
27. *Hemmi H., Takeuchi O., Sato S.* et al. The roles Of two I κ B kinase-related kinases in lipopolysaccharide and double stranded RNA signaling and viral infection // *J. Exp. Med.* — 2004. — **199**. — P. 1641-1650.
28. *Hoffman A., Baltimore D.* Circuitry of nuclear factor κ B signaling // *Immunol. rev.* — 2006. — **210**. — P. 171-186.
29. *Hoffman J. A.* Antifungal defense in Drosophila // *Nature Immun.* — 2007. — **8**. — P. 543-547.
30. *Honda K., Yanai H., Negishi H.* et al. IRF7 is the master regulator of type-1 interferon-dependent immune response // *Nature.* — 2005. — 434. — P. 772-777.
31. *Hong T. J., Ban J. E., Choi K. H.* et al. TLR-4 agonistic lipopolysaccharide upregulates interleukin-8 at the transcriptional and post-translational level in vascular smooth muscle cells // *Vascul. Pharmacol.* — 2008. — **50**. — P. 34-39.
32. *Ishikawa Y., Satoh M., Itoh T.* et al. Local expression of Toll-like receptor 4 at the site of ruptured plaques in patients with acute myocardial infarction // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2008. — **115**. — P. 133-140.
33. *Iwasaki A., Medzhitov R.* Toll-like receptor control of the adaptive immune responses // *Nat. Immunol.* — 2004. — **5**. — P. 987-995.
34. *Jayachandran M., Brunn G. J., Karnicki K.* et al. *In vivo* effects of lipopolysaccharide and TLR4 on platelet production and activity: Implications for thrombotic risk // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — **102**. — P. 429-433.
35. *Jerala R.* Structural biology of the LPS recognition // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2007. — **297**. — P. 353-363.
36. *Kaczorowski D. J., Nakao A., Mollen K. P.* et al. Toll-like receptor 4 mediates the early inflammatory response after cold ischemia/reperfusion // *Transplantation.* — 2007. — **84**. — P. 1279-1283.
37. *Kariko K., Weissman D., Welsh F. A.* Inhibition of toll-like receptor and cytokine signaling — a unifying theme in ischemic tolerance // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* — 2004. — **24**. — P. 1288-1304.
38. *Kawai T., Akira S.* TLR signaling // *Cell Death and Differentiation.* — 2006. — **13**. — P. 816-825.
39. *Koch W., Hoppmann P., Pleufer A.* et al. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and myocardial infarction: no association in a Caucasian population // *Eur. Heart J.* — 2006. — **27**. — P. 2524-2529.
40. *Krishnan J., Selvarajoo K., Tsuchiya M.* et al. Toll-like receptor signal transduction // *Exp. Mol. Med.* — 2007. — **39**. — P. 421-438.
41. *Kumagai Y., Takeuchi O., Akira S.* Pathogen recognition by innate receptors // *J. Infect. Chemother.* — 2008. — **14**. — P. 86-92.
42. *Le Boudier E., Rey-Nores J. E., Rushmere N. K.* et al. Soluble forms of toll-like receptor 2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk // *J. Immunol.* — 2003. — **171**. — P. 6680-6689.
43. *Li X., Xu T., Wang Y.* et al. Toll-like receptor-3: a potent driving force behind rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* — 2014. — **33**. — P. 291-292.
44. *Li X., Xu T., Wang Y.* et al. Toll-like receptor-4 signaling: a new potential therapeutic pathway for rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* — 2014. — **34**. — P. 1613-1614.
45. *Lin T., Freedman J. E., Beaulieu L. M.* Innate immunity and toll-like receptor antagonists: A potential role in the treatment of cardiovascular diseases // *Cardiovasc. Ther.* — 2009. — **27**. — P. 117-123.
46. *Liu X., Xu J., Hu C. D.* et al. The relationship between SNPs in the genes of TLR signal transduction pathway downstream elements and rheumatoid arthritis susceptibility // *Tsitol. Genet.* — 2014. — **48**. — P. 24-29.
47. *Lu Y. C., Yeh W. C., Ohashi P. S.* LPS/TLR4 signal transduction pathway // *Cytokine.* — 2008. — **42**. — P. 145-151.
48. *Methe H., Kim J. O., Kofler S.* et al. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome // *Circulation.* — 2005. — **111**. — P. 2654-2661.
49. *Methe H., Kim J. O., Kofler S.* et al. Statins decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14⁺ monocytes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — **25**. — P. 1439-1445.
50. *Mizoguchi E., Orihara K., Hamasaki S.* et al. Association between toll-like receptors and the extent and severity of coronary artery disease in patients with stable angina // *Coron. Artery Dis.* — 2007. — **17**. — P. 31-38.
51. *Morphy K., Travers P., Walport M.* *Janeway's immunobiology: 7th ed.* — New York: Garland Science, 2007. — 928 p.
52. *Mullick A. E., Soldau K., Kiosses W. B.* et al. Increased endothelial expression of toll-like receptor 2 at sites of disturbed blood flow exacerbates early atherogenic events // *J. Exp. Med.* — 2008. — **205**. — P. 373-383.
53. *Niessner A., Shin M. S., Pryshchep O.* et al. Synergistic proinflammatory effects of the antiviral cytokine interferon-alpha and toll-like receptor 4 ligands in the atherosclerotic plaque // *Circulation.* — 2007. — **116**. — P. 2043-2052.
54. *O'Reilly S.* Innate immunity in systemic sclerosis pathogenesis // *Clin. Sci. (Lond.)*. — 2014. — **126**. — P. 329-337.
55. *Otsui K., Inoue N., Kobayashi S.* et al. Enhanced expression of TLR4 in smooth muscle cells in human atherosclerotic coronary arteries // *Heart Vessels.* — 2007. — **22**. — P. 416-422.
56. *Pagano S., Satta N., Werling D.* et al. Anti-apolipoprotein A-1 IgG in patients with myocardial infarction promotes inflammation through TLR2/CD14 complex // *J. Intern. Med.* — 2012. — **272**. — P. 344-357.
57. *Pasini A. F., Anselmi M., Garbin U.* et al. Enhanced levels of oxidized low-density lipoprotein prime monocytes to cytokine overproduction via upregulation of CD14 and toll-like receptor 4 in unstable angina // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — **27**. — P. 1991-1997.
58. *Picard C., Puel A., Bonnet M.* et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency // *Science.* — 2003. — **299**. — P. 2076-2079.
59. *Randhawa A. K., Hawn T. R.* Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2008. — **6**. — P. 479-495.
60. *Riazy M., Chen J. H., Yamamoto H.* et al. OxLDL-mediated survival of macrophages does not require LDL internalization or signaling by major pattern recognition

- receptors // *Biochem. Cell. Biol.* — 2011. — **89**. — P. 387-395.
61. *Saber T., Veale D. J., Balogh E.* et al. Toll-like receptor 2 induced angiogenesis and invasion is mediated through the Tie2 signalling pathway in rheumatoid arthritis // *PLoS One.* — 2011. — **6**, № 8. — e23540. — doi: /0.1371/journal.pone.0023540.
 62. *Sanchez-Lemus E., Murakami Y., Larrayoz-Roldan I. M.* et al. Angiotensin II AT1 receptor blockade decreases lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat adrenal gland // *Endocrinology.* — 2008. — **149**. — P. 5177-5188.
 63. *Sato S., Sanjo H., Takeda K.* et al. Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune response // *Nat. Immunol.* — 2005. — **6**. — P. 1087-1095.
 64. *Shichita T., Ito M., Yoshimura A.* Post-ischemic inflammation regulates neural damage and protection // *Front. Cell. Neurosci.* — 2014. — **8**. — P. 319-355.
 65. *Suurmond J., Rivellesse F., Dorjee A. L.* et al. Toll-like receptor triggering augments activation of human mast cells by anticitrullinated protein antibodies // *Ann. Rheum. Dis.* — 2014. — doi: 10.1136/annrheumdis-2015562.
 66. *Suzuki N., Suzuki S., Duncan G. S.* et al. Severe impairment of interleukin-1 and Toll-like receptor signaling in mice lacking IRAK-4 // *Nature.* — 2002. — **416**. — P. 750-756.
 67. *Takeda A., Akira S.* Toll-like receptors in innate immunity // *Int. Immunol.* — 2005. — **17**. — P. 1-14.
 68. *Tamassia N., Bazzoni F., le Moigne V.* et al. IFN- β expression is directly activated in human neutrophils transfected with plasmid DNA and is further increased via TLR-4-mediated signaling // *J. Immunol.* — 2012. — **189**. — P. 1500-1509.
 69. *Tedgui A., Mallat Z.* Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathway // *Physiol. Rev.* — 2006. — **86**. — P. 515-581.
 70. *Timmers L., Sluijter J. P., van Keulen K. J.* et al. Toll-like receptor for mediates maladaptive left ventricular remodeling and impairs cardiac function following myocardial infarction // *Circ. Res.* — 2008. — **102**. — P. 257-264.
 71. *Tse K., Horner A. A.* Update on toll-like receptor-directed therapies for human disease // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — **66**, Suppl. 13. — iii77-80.
 72. *Uematsu S., Sato S., Yamamoto M.* et al. Interleukin-1 receptor-associated kinase-1 (IRAK-1) plays an essential role for TLR7- and TLR9-mediated interferon- α induction // *J. Exp. Med.* — 2005. — **210**. — P. 915-923.
 73. *Verstrepen L., Bekaert T., Chau T. L.* et al. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2008. — **65**. — P. 2964-2978.
 74. *Wyss C. A., Neidhart M., Altwegg L.* et al. Cellular actors, Toll-like receptors, and local cytokine profile in acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* — 2010. — **31**. — P. 1457-1469.
 75. *Xu L., Feng X., Tan W.* et al. IL-29 enhances Toll-like receptor-mediated IL-6 and IL-8 production by the synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis patients // *Arthritis. Res. Ther.* — 2013. — **15**, № 3. — R.170. — doi: 10.1186/ar4357.
 76. *Yasuda T., Hirata K., Ishida T.* et al. Endothelial lipase is increased by inflammation and promotes LDL uptake in macrophages // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2007. — **14**. — P. 192-201.
 77. *Zhang Q., Raoof M., Chen Y.* et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury // *Nature.* — 2010. — **464**. — P. 104-107.
 78. *Zhang Y., Gaekwad J., Wolfert M. A., Boons G. J.* Synthetic tetra-acylated derivatives of lipid A from *Porphyromonas gingivalis* are antagonists of human TLR4 // *Org. Biomol. Chem.* — 2008. — **6**. — P. 3371-3381.

Получено 20.12.2014

РЕЦЕПТОРИ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ (огляд літератури)

**В. М. Коваленко, Т. І. Гавриленко, Н. О. Рижкова, О. М. Пархоменко, І. М. Льєнко*,
О. М. Ломаковський**

Державна установа "ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска НАМН України", 03151 Київ
*Державна установа "Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України", 04050 Київ

Розглянуто дані літератури про природу толл-подібних рецепторів, які відіграють ключову роль в регуляції як вродженого, так і адаптивного імунітету. Ці рецептори належать до паттернрозпізнаючих і розпізнають висококонсервативні молекулярні структури, властиві великим групам мікроорганізмів, а також молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням. Проаналізовані шляхи активації і передачі сигналу від толл-подібних рецепторів, що веде до синтезу про- і проти-запальних цитокінів, хемокинів, ко-стимулюючих молекул і антиапоптозних білків. Показана роль толл-подібних рецепторів при атеросклерозі і ревматоїдному артриті. Сигнальний шлях через толл-подібні рецептори є передавальним механізмом вродженого імунітету, опосередкуючим місцеве судинне запалення при серцево-судинних захворюваннях. Розглядаються можливості використання фармакологічних впливів на толл-подібні рецептори при атеросклерозі і ревматоїдному артриті.

**RECEPTORS OF INNATE IMMUNITY AT ATHEROSCLEROSIS
AND RHEUMATOID ARTHRITIS
(review of literature)**

V. N. Kovalenko, T. I. Gavrilenko, N. A. Ryzhkova, A. N. Parkhomenko, I. N. Ilienکو*, A. N. Lomakovsky

State institution "National Research Center "N. D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS Ukraine", 03151 Kyiv
"National Research Center for Radiation Medicine NAMS Ukraine", 04050 Kyiv

Reviewed are literary data about nature of toll-like receptors which play a key role in the regulation of both innate and adaptive immunity. These receptors are referred to patterns-recognition ones; they recognize high-conservative molecular patterns, peculiar for large groups of microorganisms, as well as molecular patterns, related to the damage. Analyzed were the ways of activation and transmission of signal from toll-like receptors, leading to synthesis of pro- and antiinflammatory cytokines, chemokines, costimulatory molecules and antiapoptosis proteins. The role of toll-like receptors was shown in atherosclerosis and rheumatoid arthritis. A signal way via toll-like receptors is a transmission mechanism of innate immunity, mediating local vascular inflammation in cardiovascular diseases. Considered are the possibilities of using pharmacological effects on toll-like receptors as well as in atherosclerosis and rheumatoid arthritis.