

Активация Толл-подобных рецепторов у полноцѣнной иммунной відповідѣ

Д.В. Осипчук, Б.В. Донської, В.П. Чернишов

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Резюме. Толл-подобні рецептори — еволюційно-консервативна система рецепторів, що відіграє виключну роль в активації неспецифічної відповіді на патогени, забезпечуючи молекулярну ідентифікацію патогену та подальшу активацію основних компонентів спадкового імунітету. Порушена активність Толл-подобних рецепторів приводить до підвищеної чутливості до інфекцій, імунодефіцитних станів, а також асоціюється з алергічними та аутоімунними захворюваннями.

В огляді розглянуто класифікацію Толл-подобних рецепторів та їх лігандів. Зосереджено увагу на ролі Толл-подобних рецепторів як ключових активаторів імунної відповіді. Показано роль активації рецепторів у координованій взаємодії вродженого та набутого імунітету. Також розглянуто дефекти системи Толл-подобних рецепторів, які лежать в основі імунодефіцитів та асоціюються з іншими імунологічними порушеннями.

Ключові слова: Толл-подобні рецептори, імунна система, імунодефіцит, імунна відповідь.

Вступ

Імунна система складається з двох основних ланок — вродженої (innate) та набутої (adaptive). Вроджений імунітет є першою лінією захисту організму — ініціює захисні реакції організму та активує набуту ланку імунітету.

Здатність вродженого імунітету розпізнавати широкий спектр патогенів визначається присутністю в останніх патоген-асоційованих молекулярних патернів (ПАМП). ПАМП — консервативні структурні або секретовані компоненти патогенів, необхідні для їхньої життєдіяльності (ЛПС, флагелін, РНК та інші) [1]. ПАМП мають три спільні характеристики, що робить їх ідеальними мішенями для розпізнавання клітинами організму: присутні лише у мікроорганізмів, що дає змогу відрізнити власні антигени від чужорідних, незмінні в мікроорганізмах одного класу — це дозволяє обмеженій кількості рецепторів розпізнавати збудника будь-якої інфекції, та є необхідними для нормальної життєдіяльності мікроорганізму. Рецептори, які розпізнають ПАМП, належать до групи патерн-розпізнавальних рецепторів (ПРР).

Толл-подобні рецептори (ТЛР) є найбільш вивченою родиною ПРР.

ТЛР розпізнають широкий спектр різноманітних ПАМП і залучені до розпізнавання власних антигенів організму — DAMP (від англ. Danger-Associated Molecular Patterns), що вивільняються при руйнуванні тканин і можуть сигналізувати про наявність пошкодження в організмі [2]. До DAMP належать гіалуронова кислота, фібриноген, фібронектин, β-дефензин, білки теплового шоку та нуклеїнові кислоти.

ТЛР експресуються на імунних та інших клітинах організму — епітеліоцитах шкіри, сечовивідних шляхів, слизових оболонках респіраторного та кишкового тракту, ендотеліоцитах, м'язових клітинах, кардіоміоцитах, фібробластах та інших [3–11]. Зв'язування ТЛР із лігандами індукуює транскрипцію антимікробних генів, цитокінів, хемокінів і ряду ефекторних молекул, таких як NO синтаза та антимікробні пептиди, які можуть безпосередньо руйнувати патогени [12].

Найвищі рівні експресії рецепторів характерні для антигенпрезентуючих клітин (АПК) — дендритних клітин (ДК), макрофагів і В-лімфоцитів [13]. Активация ТЛР на АПК сприяє формуванню полноцѣнной імунної відповіді. Стимуляція ТЛР на ДК приводить до їх дозрівання. Дозрілі ДК стимулюють проліферацію Т-клітин, активуючи таким чином адаптивну ланку імунітету [14–16]. Активация ТЛР безпосередньо на Т- та В-лімфоцитах аутокринно запускає клітинну диференціацію, проліферацію, ініціює утворення клітин пам'яті та синтез антитіл [17–20].

Вважається, що розпізнавання та зв'язування ТЛР з ендогенними лігандами сприяє захисту й відновленню тканин. Наприклад, взаємодія гіалуронової кислоти з ТЛР2 чи ТЛР4 ініціює запальну відповідь, підтримує цілісність епітеліальних клітин і сприяє відновленню тканин при гострому ураженні легень [21]. ТЛР, індуючи утворення циклооксигенази, хемокінів, ростових факторів і матриксних металопротеаз, здатні стимулювати ангіогенез та ремоделінг тканин [2]. Водночас, здатність ТЛР зв'язуватись з ендогенними лігандами зумовлює їх залучення до патологічних процесів в організмі. Ряд досліджень демонструють залучення ТЛР до патогенезу таких захворювань, як ревматоїдний артрит, ішемічна хвороба серця, хвороба Крона, системний червоний вовчак, астма та інші [2–4, 16, 19, 21].

Зв'язування ТЛР як з ендогенними, так і з екзогенними лігандами, та подальша активация імунної відповіді пояснюється «danger»-теорією, згідно з якою, власні компоненти організму можуть ініціювати імунну відповідь, якщо вони є сигналами небезпеки (пошкоджені тканини, дефектні клітини тощо); водночас, генетично чужорідні субстанції здатні формувати толерантність імунної відповіді, якщо вони не несуть небезпеки (коменсали, плід) [22].

Отже, саме наявність лігандів ТЛР є вирішальним критерієм ініціювання імунної відповіді. Присутність лігандів ТЛР є ключовим сигналом небезпеки для організму; імунна відповідь, ініційована активацией ТЛР, розгортається швидко, не потребує попередніх і додаткових стимулів, забезпечує полноцѣнний та вчасний захист від патогенів [1, 12, 13, 22].

Класифікація Толл-подобних рецепторів

На сьогодні відомо 13 ТЛР у ссавців (11 функціональних рецепторів у людини та 12 — у мишей) [23, 24].

Залежно від місця локалізації в клітині, ТЛР розділяють на дві підгрупи — внутрішньоклітинні та асоційовані з цитоплазматичною мембраною. До внутрішньоклітинних належать ТЛР3, ТЛР7, ТЛР8 та ТЛР9, розташовані на мембранах ендосом, лізосом та ендоплазматичній сітці. ТЛР1, ТЛР2, ТЛР4, ТЛР5, ТЛР6, ТЛР10 — переважно локалізовані на цитоплазматичній мембрані [25–27].

Така локалізація обумовлена природою лігандів, які розпізнають рецептори. ТЛР, локалізовані на поверхні клітини, розпізнають компоненти бактеріального та грибового походження. Внутрішньоклітинні рецептори розпізнають нуклеїнові кислоти вірусів і бактерій та власні нуклеїнові кислоти за патологічних станів [28] (табл.).

Внутрішньоклітинні ТЛР — ключові компоненти протівірсної імунної відповіді. Розпізнавання лігандів внутріш-

Експресія та ліганди Толл-подібних рецепторів

Рецептор	Локалізація	Екзогенні ліганди	Джерела екзогенних лігандів	Ендогенні ліганди	Клітини, які експресують рецептори
ТЛР1	Плазматична мембрана	Ліпопротеїни	Бактерії		Моноцити, макрофаги, ДК, В-лімфоцити
ТЛР2	Плазматична мембрана	Ліпопептиди Пептидоглікан Ліпопротеїди Ліпоарабіноманани Зимозан Вібріони <i>Cytomegalovirus</i> Ліпотейхоєві кислоти Гліколіпіди Порини Атиповий ліпополісахарид <i>Leptospira interrogans</i> та <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Грамположитивні бактерії, грамнегативні бактерії різноманітні патогени (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Treponema maltophilia</i> <i>Leptospira interrogans</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i>) Гриби Віруси	Білки теплового шоку Фрагменти гіалуронової кислоти	Моноцити, макрофаги, тучні клітини, В-клітини, Т-лімфоцити, клітини ендотелію
ТЛР3	Внутрішньоклітинні мембрани	Дволанцюгова РНК <i>Poly I:C</i>	Віруси Синтетичні компоненти	Фрагменти нуклеїнових кислот	Т-лімфоцити, В-клітини, NK-клітини, макрофаги, міелоїдні ДК, епітеліоцити
ТЛР4	Плазматична мембрана	Ліпополісахарид	Грамнегативні бактерії Респіраторно-синцитіальний вірус	Фібринектин Олігоцукриди гіалуронової кислоти Поліцукридані фрагменти гепаринсульфату Фібриноген	Моноцити, макрофаги, ДК, тучні клітини
ТЛР5	Плазматична мембрана	Флагелін	Бактерії (джгутикові)		Моноцити, макрофаги, незрілі ДК, епітеліоцити, NK-лімфоцити, Т-лімфоцити, ДК lamina propria тонкого кишечника
ТЛР6	Плазматична мембрана	Ліпопротеїни Ліпоєйхоєва кислота Ліпоарабіноманани	Мікоплазма Грамположитивні бактерії		Моноцити, макрофаги, ДК, В-лімфоцити
ТЛР7	Внутрішньоклітинні мембрани	Одноланцюгова РНК Імідазоксинолін Локсорибін	Віруси Синтетичні компоненти	Фрагменти нуклеїнових кислот	Моноцити, макрофаги, В-лімфоцити, Т-лімфоцити, плазматитоїдні ДК, еозинофілами, епітеліоцити респіраторних шляхів
ТЛР8	Внутрішньоклітинні мембрани	Одноланцюгова РНК Імідазоксинолін Локсорибін	Віруси Синтетичні компоненти	Фрагменти нуклеїнових кислот	Моноцити, макрофаги, ДК, тучні клітини, епітеліоцити респіраторних шляхів, клітини Лангерганса, нейтрофіли
ТЛР9	Внутрішньоклітинні мембрани	СрG ДНК	Бактерії		Моноцити, макрофаги, плазматитоїдні ДК, В-лімфоцити, Т-лімфоцити
ТЛР10	Внутрішньоклітинні мембрани	ДНК-вмісні імунокомплекси	—	—	Моноцити, макрофаги, ДК, В-лімфоцити

нюклітинними рецепторами відбувається в фагосомах чи лізосомах. Це сприяє зв'язуванню з нуклеїновими кислотами апоптичних, бактеріальних клітин та віріонів тільки після їх фагоцитозу й часткового руйнування [29]. Також припускається, що позаклітинні та ендосомальні ДНКазі руйнують власні нуклеїнові кислоти ще до розпізнавання їх відповідними ТЛР, що запобігає аутоімунним реакціям [30].

Роль активації Толл-подібних рецепторів у координованій взаємодії вродженого та набутого імунітету

Повноцінна імунна відповідь базується на координованій взаємодії вродженого та набутого імунітету. Саме активація вродженого імунітету є важливою передумовою формування адаптивної імунної відповіді. Розвиток адаптивної відповіді залежить від стимуляції антигеном

на АПК «наївних» CD4+T-клітин, та їх подальшої диференціації на дві основні категорії Th1 та Th2 (від англ. — T helper 1, 2). Th1 характеризуються здатністю до продукції IL-2, IFN- γ і активації клітинноопосередкованої імунної відповіді. Th1-лімфоцити стимулюють макрофаги, NK-клітини і цитотоксичні T-лімфоцити — для знешкодження внутрішньоклітинних мікроорганізмів і клітин, інфікованих вірусом. Th2-клітини відповідають за активацію гуморальної імунної відповіді; вони є продуцентами IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 та GM-CSF регулюють продукцію антитіл, механізми гіперчутливості й протипаразитарну імунну відповідь [31].

До головних АПК належать ДК, макрофаги, фолікулярні зірчасті клітини лімфатичних вузлів і селезінки, клітини Ларгенганса, В-лімфоцити [31]. Стимуляція ДК через TLR приводить до синтезу цитокинів та експресії костимуляторних молекул CD40, CD80 та CD86, що є необхідним для їх дозрівання і початкової активації «наївних» CD4+T-лімфоцитів. Також цитокини індукуючі лігандами TLR, можуть діяти аутокринно, активуючи диференціацію та проліферацію ДК. Залежно від типу TLR та популяції ДК, цитокини (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF), секретовані ДК, сприяють як диференціації, так і проліферації T-клітин [32]. Раніше вважалося, що активація опосередкована TLR спрямовує імунну відповідь лише у Th1 напрямку (прозапальному), проте показано, що стимуляція мишачих ДК з лігандами TLR3 або TLR2 сприяє ефективній презентації овальбуміну специфічним CD8+ T-клітинам і стимулює синтез IL-10, що орієнтує імунну відповідь до Th2 типу [33]. Таким чином, кінцеві продукти стимуляції ДК лігандами TLR можуть визначати диференціацію наївних T-клітин в обох напрямках.

Крім опосередкованого впливу, TLR можуть регулювати функції T- та В-лімфоцитів безпосередньо. Показано, що для ініціювання проліферації наївних В-клітин недостатньо стимуляції В-клітинного рецептора та «допомоги» T-лімфоцитів, необхідною умовою також є додатковий сигнал від TLR [34]. Активація TLR на наївних тимус-незалежних В-клітинах індукує поліклональну активацію та експресію високих рівнів мембраноасоційованих і розчинних імуноглобулінів класу М (IgM). Активація В-клітин пам'яті лігандами TLR приводить до підвищення проліферації та секреції поліклональних антитіл [35]. Активація В1-лімфоцитів, опосередкована TLR, приводить до зниження рівнів експресії інтегринів та CD9, що дає змогу В1-лімфоцитам швидше мігрувати у відповідь на хемокини [36]. Очевидно, наївні В-клітини та В-клітини пам'яті експресують різні TLR для створення адекватної відповіді відповідно до їх функцій, забезпечуючи гомеостаз імунної системи.

TLR-експресовані на T-клітинах прямо впливають на різні T-клітинні субпопуляції, особливо на ефektorні та T-клітини пам'яті, так як показано, що стимуляція TLR на наївних T-клітинах не приводить до їх активації [37]. Активація TLR на T-лімфоцитах сприяє підвищенню клітинної проліферації, адгезії та модуляції цитокінової продукції. Проте на популяції $\alpha\beta$ T-лімфоцитів показано, що TLR2, TLR5, TLR7 та TLR9 функціонують швидше як костимуляторний рецептор спільно з T-клітинним рецептором (ТКР), ніж індукують пряму клітинну відповідь. Також вважається, що аналогічним чином працює TLR3 на CD8+ лімфоцитах [38]. Однак невідомо, чи активація ТКР приводить до транслокації внутрішньоклітинного TLR до клітинної мембрани, чи стимулює синтез мембраноасоційованих TLR *de novo*.

Важливу роль у регуляції T-клітинної відповіді відіграє субпопуляція регуляторних CD4+T-лімфоцитів —

T-reg (від англ. T-regulator). T-reg відіграють важливу роль у регуляції імунної толерантності до власних антигенів. Продемонстровано, що саме TLR2, TLR5 і TLR8 регулюють функціонування T-reg-лімфоцитів. Пригнічення супресивної активності T-reg-лімфоцитів, яке веде до підвищення проліферації CD4+T-клітин, обумовлене активацією TLR8, тоді як підвищення їх супресивної активності спостерігається при стимуляції TLR5. Значення TLR2 у функціональній активності T-reg-лімфоцитів залишається суперечним [39]. Отже, активація TLR ініціює імунну відповідь, регулює функціональну активність різних популяцій імунітетів і забезпечує злагоджену взаємодію обох ланок імунітету.

Дефекти системи Толл-подібних рецепторів, які лежать в основі первинних імунодефіцитів

Активація TLR — одна з основних умов розгортання повноцінної імунної відповіді. Порушення у структурі рецепторів і дефекти низхідних активаційних шляхів можуть приводити до ряду патологій та бути першопричиною імунодефіцитів.

Дефіцит IRAK-4 — первинний імунодефіцит, що спричиняє порушення внутрішньоклітинного сигнального каскаду від рецепторів TLR. IRAK-4 активує шлях передачі сигналу від усіх відомих на сьогодні рецепторів TLR (за винятком TLR3) [31]. Цей дефіцит характеризується підвищеною чутливістю пацієнтів до рецидивних піогенних та інвазивних пневмококових інфекцій. Переважним збудником є *Streptococcus pneumoniae*, також відмічаються інфекції, викликані *Staphylococcus aureus* та *Neisseria meningitidis*. Інфекційні процеси виникають у ранньому дитячому віці та можуть приводити до летальних наслідків [31, 40]. Водночас, при дефіциті IRAK-4 зберігається резистентність до вірусних інфекцій, незважаючи на порушення активації TLR7, -8 та -9. Це обумовлено нормальним функціонуванням TLR3, стимуляція якого приводить до синтезу достатнього рівня протівірусних цитокинів [40]. Також у пацієнтів із дефіцитом IRAK-4 відсутня схильність до опортуністичних інфекцій [41].

MуD88 — ключова цитоплазматична адаптерна молекула, що забезпечує передачу сигналу від TLR (крім TLR3) до IRAK-комплексу. Дефіцит MуD88 — первинний імунодефіцит, що має аутосомно-рецесивний шлях успадкування [42]. MуD88- та IRAK-4-залежні шляхи ведуть до синтезу прозапальних цитокинів, таких як IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- α/β та IFN- γ [43]. MуD88 та IRAK-4 дефіцити мають майже однаковий імунологічний фенотип [42]. Пацієнти з MуD88- та IRAK-4-дефіцитами демонструють підвищену чутливість до інвазивних бактеріальних інфекцій, викликаних переважно грампозитивними бактеріями, такими як *Streptococcus pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*, зрідка інфекціями, викликаними грамнегативними бактеріями *Pseudomonas aeruginosa* та *Shigella sonnei* [41, 42, 44–46]. Ще однією ознакою, яка об'єднує пацієнтів із дефіцитом MуD88 та IRAK-4 молекул, є знижений рівень В-клітин пам'яті з фенотипом IgM+IgD+CD27+ [47].

Як і при IRAK-4-дефіциті, при MуD88-дефіциті зберігається резистентність пацієнтів до грибових, паразитарних, вірусних та більшості бактеріальних інфекцій. Більше того, хоча серед пацієнтів із такими імунодефіцитами спостерігається значна смертність у ранньому дитинстві, клінічні прояви зменшуються з віком пацієнтів. Це можна пояснити розвитком і повноцінним дозріванням T- та В-клітинного імунітету, що компенсує дефекти сигнальних шляхів TLR.

Дефіцит білкової молекули UNC-93В, необхідної для внутрішньоклітинного транспорту TLR3, TLR7, TLR8 і

ТЛР9, — первинний імунодефіцит, що також характеризується «вузьким» імунологічним фенотипом [48]. Характерним для пацієнтів із дефіцитом є герпетичний менінгоенцефаліт, який у частини хворих має рецидивний характер. У цілому пацієнти без схильності до бактеріальних та опортуністичних інфекцій [31]. На противагу пацієнтам із дефіцитами MyD88 та IRAK-4-молекул, при дефіциті ТЛР3 та UNC-93В рівні В-клітин пам'яті були в межах норми. Це свідчить про важливу роль системи ТЛР у гомеостазі популяції В-клітин та демонструє, що UNC-93В-залежні ТЛР не обов'язкові для формування та підтримання популяцій IgM+IgD+CD27+ В-клітин [47].

Дефекти системи Толл-подібних рецепторів та їх зв'язок з іншими імунологічними порушеннями

Першим визначеним дефектом, який впливає на функції ТЛР, була мутація гена NEMO, що кодує протеїн NEMO в Х-хромосомі. Мутації в цьому гені впливають на можливість перенесення транскрипційного фактора — NF-κB до ядра і таким чином порушують процеси вродженого та набутого імунітету, зокрема передачу активаційного сигналу від ТЛР. Наслідком такої мутації є ангідротична ектодермальна дисплазія з імунодефіцитом (AED-ID — від англ. *anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency*) [49–51]. Спектр клінічних проявів у дітей з AED-ID досить широкий і включає дефекти структур ектодермального походження. Відзначається схильність до тяжких бактеріальних інфекцій дихальної системи і травного тракту, шкіри, м'яких тканин і кісткової системи, менінгіту та септицемії з першого року життя. Характерними є також інфекції, спричинені нетуберкульозними мікобактеріями *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*; часто трапляються піогенні бактеріальні інфекції, зумовлені як грам-позитивними, так і грамнегативними бактеріями. Клінічний фенотип, спричинений мутаціями NEMO, включає також аутоімунні захворювання, такі як гемолітична анемія, запальні захворювання кишківника [31]. Така чутливість до інфекцій частково базується на дефекті гуморального імунітету, спричиненого аномальною CD40-опосередкованою стимуляцією В-клітин, так як цей ко-стимуляторний сигнал залежить від коректної активації NF-κB. Клінічно гуморальний дефект AED-ID характеризується недостатньою продукцією специфічних антитіл (особливо до полісахаридних антигенів) із відсутньою або супутньою гіпогаммаглобулінемією [49, 52, 53].

Загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД) — гетерогенна група захворювань, які характеризуються гіпогаммаглобулінемією, порушенням продукції специфічних антитіл і підвищеною схильністю до рецидивних і хронічних інфекцій. ЗВІД описано вперше у 1953 р, однак на сьогодні молекулярна основа більшості випадків імунодефіциту залишається невідомою [31]. Останні дослідження демонструють наявність дефектів ТЛР В-клітин і пДК пацієнтів зі ЗВІД [54, 55]. Показано, що В-клітини пацієнтів зі ЗВІД експресують менші рівні CD86 після стимуляції лігандом ТЛР9, екстрактом *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* у комбінації з анти-IgM антитілами

і також демонструють нижчий проліферативний індекс порівняно з контролем [55]. Юсе Е. Ю та співавтори продемонстрували відсутність проліферації В-клітин хворих на ЗВІД і відсутність підвищення рівня експресії CD27 на В-клітинах у відповідь на стимуляцію лігандами ТЛР7, ТЛР9 та ТЛР8. Стимуляція лігандами також не приводила до продукції IgG і IgA. Стимульовані лігандом ТЛР7, мононуклеари та пДК хворих зі ЗВІД не продукували або продукували лише в малих кількостях IFN-α. Проте мононуклеари зберігали здатність продукувати TNF-α, IL-6 та IL-12 при стимуляції лігандами ТЛР [54]. Хоча результати вказують на наявність дефектів ТЛР у В-лімфоцитах і пДК, асоціацій між поліморфізмами ТЛР і клінічними проявами ЗВІД не виявлено [56].

Крім дефектів складових сигнальних систем ТЛР, які відносяться до первинних імунодефіцитів, виявлено також низку мутацій та поліморфізми генів ТЛР, які також асоціюються з інфекційними та запальними захворюваннями [57]. Узагальнюючи проведені дослідження зв'язку між поліморфізмами та ризиком виникнення інфекції, можна зробити висновок, що поліморфізми приводять до специфічних «вузьких» імунодефіцитів. Індивіди, які несуть такі генетичні варіанти, схильні бути більш чутливими (іноді більш резистентними) до мікроорганізмів, які розпізнаються специфічними ТЛР. Ця чутливість продемонстрована на прикладі поліморфізму ТЛР4, що підвищує чутливість до грамнегативних інфекцій [58–60], проте не впливає на чутливість до полібактеріальних [61] або грампозитивних інфекцій [62]. Однак для правильної оцінки та інтерпретації цих спостережень і визначення впливу численних поліморфізмів у генах, які кодують людські ТЛР, потрібні великі, ретельно організовані дослідження з точним клінічним і мікробіологічним фенотипуванням.

Висновки

Активация ТЛР — одна з основних умов розгортання повноцінної імунної відповіді. Імунна відповідь, обумовлена ТЛР, швидко реалізується, сприяє функціональному дозріванню імунних клітин і взаємодії двох ланок імунітету. Експресія ТЛР на різноманітних популяціях клітин і широкий спектр лігандів робить їх ключовими регуляторними імунної відповіді. Саме тому функціональний стан ТЛР відображає стан та активність усієї імунної системи.

Незважаючи на значну роль у підтриманні гомеостазу імунної системи, дефекти ТЛР приводять переважно до «вузьких» імунодефіцитів, більшість з яких компенсується з розвитком адаптивного імунітету, проте приводять до летальних випадків у ранньому дитинстві. Крім визначених імунодефіцитів, низка інших імунологічних порушень також асоціюється з дефектами системи ТЛР. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на вивчення зв'язку між функціональною активністю імунітетів і системою ТЛР, з'ясування критеріїв оцінки нормального функціонування цього зв'язку. Це дасть змогу розробити підходи для більш повної оцінки імунного статусу та вчасної діагностики станів, пов'язаних із порушеннями в системі ТЛР.

ЛІТЕРАТУРА

1. Janeway C.A. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self / C.A. Janeway // *Immunol. Today* — 1992. — Vol. 13. — P. 11–16.
2. Kluwe J. Toll-like receptors, wound healing, and carcinogenesis / J. Kluwe, A. Mencin, R.F. Schwabe // *J. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 87. — P. 125–138.
3. Basu S. Toll-like receptors: function and roles in lung disease / S. Basu, M.J. Fenton // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2004. — Vol. 286 (5). — P. 887–892.
4. Chao W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart / W. Chao // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2009. — Vol. 296 (1). — P. 1–12.

5. Frost R.A. Regulation of muscle growth by pathogen-associated molecules / R.A. Frost, C.H. Lang // *J. Anim. Sci.* — 2008. — Vol. 86 (14). — P. 84—93.
6. Human skin endothelial cells can express all 10 TLR genes and respond to respective ligands / N. Fitzner, S. Clauberg, F. Essmann [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2008. — Vol. 15 (1). — P. 138—146.
7. Fibroblasts express immune relevant genes and are important sentinel cells during tissue damage in rainbow trout / H.C. Ingerslev, C.G. Ossum, T. Lindenstrem, M.E. Nielsen // *PLoS. One.* — 2010. — Vol. 5 (2). — P. 93—104.
8. Miller L.S. Toll-like receptors in skin / L.S. Miller // *Adv. Dermatol.* — 2008. — Vol. 24. — P. 71—87.
9. Nishimura M. Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes / M. Nishimura, S. Naito // *Biol. Pharm. Bull.* — 2005. — Vol. 28 (5). — P. 886—892.
10. Trinchieri G. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence / G. Trinchieri, A. Sher // *Nat. Rev. Immunol.* — 2007. — Vol. 7 (3). — P. 179—190.
11. Toll-like receptor responses in IRAK-4-deficient neutrophils / R. van Bruggen, A. Drewniak, A.T. Tool [et al.] // *J. Innate Immun.* — 2010. — Vol. 2 (3). — P. 280—287.
12. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian Toll-like receptors / S. Thoma-Uszynski [et al.] // *Science.* — 2001. — Vol. 291. — P. 1544—1547.
13. Iwasaki A. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses / A. Iwasaki, R. Medzhitov // *Nat. Immunol.* — 2004. — Vol. 5 (10). — P. 987—995.
14. Blander J.M. On regulation of phagosome maturation and antigen presentation / J.M. Blander, R. Medzhitov // *Nat. Immunol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 1029—1035.
15. The orientation of a T cell receptor to its MHC class II: peptide ligands / S.C. Hong, D.B. Sant'Angelo, B.N. Dittel [et al.] // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 159. — P. 4395—4402.
16. The specificity and orientation of a TCR to its peptide-MHC class II ligands / D.B. Sant'Angelo, G. Waterbury, P. Preston-Hurlburt [et al.] // *Immunity.* — 1996. — Vol. 4. — P. 367—376.
17. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus / S.R. Christensen, J. Shupe, K. Nickerson [et al.] // *Immunity.* — 2006. — Vol. 25. — P. 417—428.
18. Pasare C. Control of B-cell responses by Toll-like receptors / C. Pasare, R. Medzhitov // *Nature.* — 2005. — Vol. 438. — P. 364—368.
19. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system / K. Rajewsky // *Nature.* — 1996. — Vol. 381. — P. 751—758.
20. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2) / H.M. van Dullemen, S.J. van Deventer, D.W. Hommes [et al.] // *Gastr.* — 1995. — Vol. 109. — P. 129—35.
21. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan / D. Jiang, J. Liang, J. Fan [et al.] // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — P. 1173—1179.
22. Matzinger P. The evolution of the danger theory / P. Matzinger // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2012. — Vol. 8. — P. 311—317.
23. Kawai, T. and Akira, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 373—384.
24. O'Neill L.A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress / L.A. O'Neill // *Immunol. Rev.* — 2008. — Vol. 226. — P. 10—18.
25. Unni A.M. Intrinsic sensor of oncogenic transformation induces a signal for innate immunosurveillance / A.M. Unni, T. Bondar, R. Medzhitov // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105. — P. 1686—1691.
26. Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system / K. Rajewsky // *Nature.* — Vol. 381. — P. 751—758.
27. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide / I. Caramalho, T. Lopes-Carvalho, D. Ostler [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2003. — Vol. 197. — P. 403—411.
28. Akira S. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity / S. Akira, K. Takeda, T. Kaisho // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2. — P. 675—680.
29. Toll-like receptors in pathogenesis of human disease / D.N. Cook [et al.] // *Nat. Immunol.* — 2004. — Vol. 5. — P. 975—979.
30. Osamu Takeuchi. Pattern Recognition Receptors and Inflammation / Osamu Takeuchi, Shizuo Akira // *Cell.* — 2010. — Vol. 140. — P. 805—820.
31. Чернишова Л.И. Дитяча імунологія / Л.И. Чернишова, А.П. Волоха. — К.: Медицина, 2013.
32. Abdelsadik A. Toll-like receptors on the fork roads between innate and adaptive immunity / A. Abdelsadik, A. Trad // *Hum. Immunol.* — 2011. — Vol. 72. — P. 1188—1193.
33. A subset of Toll-like receptor ligands induces cross-presentation by bone marrow-derived dendritic cells / S.K. Datta, V. Redecke, K.R. Prilliman [et al.] // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 4102—4110.
34. Ruprecht C.R. Toll-like receptor stimulation as a third signal required for activation of human naive B cells / C.R. Ruprecht, A. Lanzavecchia // *Eur. J. Immunol.* — 2006. — Vol. 36. — P. 810—816.
35. Gururajan M. Toll-like receptor expression and responsiveness of distinct murine splenic and mucosal B-cell subsets / M. Gururajan, J. Jacob, B. Pulendran // *PLoS ONE.* — 2007. — 2. — P. e863.
36. Regulation of B1 cell migration by signals through Toll-like receptors / S.A. Ha, M. Tsuji, K. Suzuki [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2006. — Vol. 203. — P. 2541—2550.
37. Cutting edge: TLR2 directly triggers Th1 effector functions / T. Imanishi, H. Hara, S. Suzuki [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 6715—6719.
38. Human effector CD8+T lymphocytes express TLR3 as functional coreceptor / J. Tabiasco, E. Devevre, N. Rufer [et al.] // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177. — P. 8708—8713.
39. Kabelitz D. Expression and function of Toll-like receptors in T lymphocytes / D. Kabelitz // *Current Opinion in Immunology.* — 2007. — Vol. 19. — P. 39—45.
40. Human TLR-7-, -8-, and -9-mediated induction of IFN-alpha/beta and -lambda is IRAK-4 dependent and redundant for protective immunity to viruses / K. Yang, A. Puel, S. Zhang [et al.] // *Immun.* — 2005. — Vol. 23. — P. 465—478.
41. Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity / Cheng-Lung Ku, Horst von Bernuth, Capucine Picard [et al.] // *JEM.* — 2007. — Vol. 204 (10). — P. 2407—2422.
42. Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency // *Science* 2008. — Vol. 321. — P. 691—696.
43. Akira S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // *Nat. Rev. Immunol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 499—511.
44. Impaired neutrophil migration and phagocytosis in IRAK-4 deficiency / G. Bouma, R. Doffinger, S.Y. Patel [et al.] // *Br. J. Haematol.* — 2009. — Vol. 147. — P. 153—156.
45. Interleukin 12 deficiency associated with recurrent infections / S. Haraguchi, N.K. Day, R.P. Jr. Nelson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 13125—13129.
46. Kuhns D.B. Endotoxin and IL-1 hyporesponsiveness in a patient with recurrent bacterial infections / D.B. Kuhns, D.A. Long Priel, J.I. Gallin // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158. — P. 3959—3964.
47. IgM+IgD+CD27+ B cells are markedly reduced in IRAK-4-, MyD88-, and TIRAP- but not UNC-93B-deficient patients / S. Weller, M. Bonnet, H. Delagrèverie [et al.] // *Blood.* — 2012. — Vol. 120 (25). — P. 4992—5001.
48. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency / A. Casrouge, S. Zhang, C. Eidenschenk [et al.] // *Science.* — 2006. — Vol. 314. — P. 308—312.

49. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO) / J. Zonana, M.E. Elder, L.C. [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 67. — P. 1555—1562.
50. Incontinentia pigmenti in a surviving male is accompanied by hypohidrotic ectodermal dysplasia and recurrent infection / S. Mansour, H. Woffendin, S. Mitton [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 99. — P. 172—177.
51. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-kappaB signaling / R. Doffinger, A. Smahi, C. Bessia [et al.] // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 27. — P. 277—285.
52. Osteopetrosis, lymphedema, anhidrotic ectodermal dysplasia, and immunodeficiency in a boy and incontinentia pigmenti in his mother / S. Dupuis-Girod, N. Corradini, S. Hadj-Rabia [et al.] // *Pediatrics.* — 2002. — Vol. 109. — P. e97.
53. The presentation and natural history of immunodeficiency caused by nuclear factor kappaB essential modulator mutation / J.S. Orange, A. Jain, Z.K. Ballas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 113. — P. 725—733.
54. Toll-like receptor 7 and 9 defects in common variable immunodeficiency / E.Yu. Joyce, Adina K. Knight, Lin Radigan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 124 (2). — P. 349—356.
55. Defective B cell response to TLR9 ligand (CpG-ODN), *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* extracts in common variable immunodeficiency patients / Danilo Escobar, Jaime Pons, Antonio Clemente [et al.] // *Cel. Immun.* — 2010. — Vol. 262. — P. 105—111.
56. Quantitative and Functional Evaluation of Innate Immune Responses in Patients With Common Variable Immunodeficiency / C.M. Trujillo, C. Muskus, J. Arango [et al.] // *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 21 (3). — P. 207—215.
57. Stuart E. Turvey Towards subtlety: Understanding the role of Toll-like receptor signaling in susceptibility to human infections / Stuart E. Turvey, Thomas R. Hawn // *Clin. Immun.* — 2006. — Vol. 120. — P. 1—9.
58. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock / E. Lorenz, J.P. Mira, K.L. Frees [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162. — P. 1028—1032.
59. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of Gram-negative infections / D.M. Agnese, J.E. Calvano, S.J. Hahn [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 186. — P. 1522—1525.
60. Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility / I. Smirnova, N. Mann, A. Dols, H.H. Derkx [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 6075—6080.
61. Effects of functional Toll-like receptor-4 mutations on the immune response to human and experimental sepsis / C. Feterowski, K. Emmanuilidis, T. Miethke [et al.] // *Immunol.* — 2003. — Vol. 109. — P. 426—431.
62. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis / G.S. Cooke, S. Segal, A.V. Hill // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1978—1980.

Активация Толл-подобных рецепторов в полноценном иммунном ответе

Д.В. Осипчук, Б.В. Донской, В.П. Чернишов

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Резюме. Толл-подобные рецепторы — эволюционно консервативная система рецепторов, которая играет ключевую роль в активации неспецифического ответа на патогены, обеспечивая молекулярную идентификацию патогена и последующую активацию основных компонентов неспецифического иммунитета. Нарушенная активность Толл-подобных рецепторов приводит к повышенной чувствительности к инфекциям, иммунодефицитным состояниям, а также ассоциируется с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями.

В обзоре рассмотрена классификация Толл-подобных рецепторов и лигандов. Сконцентрировано внимание на роли Толл-подобных рецепторов как ключевых активаторов иммунного ответа. Показана роль активации рецепторов в координированном взаимодействии врожденного и адаптивного иммунных ответов. Также рассмотрены дефекты системы Толл-подобных рецепторов, которые лежат в основе иммунодефицитов и ассоциируются с другими иммунологическими нарушениями.

Ключевые слова: Толл-подобные рецепторы, иммунная система, иммунодефицит, иммунный ответ.

Activation of Toll-like receptors in systemic immune response

D.V. Osypchuk, B.V. Dons'koi, V.P. Chernyshov

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Summary. Toll-like receptors are essential molecules of the immune system that identify unique molecular patterns associated with various sections of pathogens and harmonize systemic defense against a wide array of pathogens.

Impaired activity of Toll-like receptors leads to increased susceptibility to infections, immunodeficiency, and is also associated with allergic and autoimmune pathologies.

The review deals with the classification of Toll-like receptors and their ligands, focused on the role of Toll-like receptors as key activators of the immune response.

The role of receptor activation in coordinated interaction of innate and adaptive immune responses is showed. Also defects of Toll-like receptor's system, which underlie immunodeficiency and are associated with other immunological disorders are described.

Key words: Toll-like receptors, immune system, immune deficiency, immune response.

Сведения об авторах:

Осипчук Дарья Витальевна — лаборатория иммунологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, ул. Майбороды, 8; e-mail: dariia_osypchuk@ukr.net.

Донской Б.В. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Чернишов В.П. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 20.12.2013 г.