

# Инфекционные болезни, иммунология, иммуноterapia



УДК 616.24-002.5:579.25

Е.Е. Байке, Е.С. Богодухова

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Читинская государственная медицинская академия,  
672090, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-32-00-85, e-mail: pochta@medacadem.chita.ru, г. Чита*

### Резюме

В обзоре приведены данные о строении и функции TOLL – подобных рецепторов, их локализации, методах определения их экспрессии. Установлено, что данные рецепторы играют ключевую роль в распознавании микробных компонентов, являясь важными звеньями врожденного иммунитета. Описана роль TOLL-подобных рецепторов в патогенезе как инфекционных, так и не инфекционных заболеваний.

*Ключевые слова:* TOLL-подобные рецепторы, врожденный иммунитет, паттерн-распознающие рецепторы.

E.E. Bayke, E.S. Bogodukhova

## CURRENT CONCEPTS ON THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF COMMUNICABLE AND NON-COMMUNICABLE DISEASES

*Chita state medical academy, Chita*

### Summary

The survey provides data on the structure and function of TOLL-like receptors and their localization, the methods of determination of their expression. It has been established that these receptors play an important role in the recognition of microbial components playing the key role in innate immunity. The articles also describes the role TOLL-like receptors in the pathogenesis of both infectious and non-infectious diseases.

*Key words:* TOLL-like receptors, innate immunity, pattern – recognition receptor.

В настоящее время установлено, что восприимчивость организма к инфекциям определяется патогенностью микроорганизмов, факторами окружающей среды и состоянием иммунной системы [13]. Защита на местном уровне после инфицирования осуществляется воспалительной реакцией, которая направлена на распознавание и уничтожение патогена и его компонентов. Т- и В-лимфоциты, осуществляющие адаптивный иммунный ответ, распознают патогены, используя высокоаффинные рецепторы [13]. Развитие адаптивного иммунитета обычно происходит достаточно медленно, так как предполагает активацию, пролиферацию лимфоцитов и синтез ими белков: цитокинов и иммуноглобулинов. Врожденный иммунитет характеризуется неотложными реакциями на патогены и играет основополагающую роль в развитии инфекции [6]. Он выступает первой линией защиты организма от патогенов, компоненты врожденного иммунитета не изменяются в течение всей жизни [4, 5, 23, 29, 39].

Неспецифические защитные реакции, опосредуемые структурами врожденного иммунитета, реализуются через разнообразные клеточные элементы (макрофаги, эозинофилы, базофилы, естественные киллеры) и гуморальные факторы (естественные антитела, цитокины, система комплемента, интерфероны и др.) [4, 23, 39].

Основными функциями врожденного иммунитета являются распознавание патогенов и их уничтожение при помощи фагоцитоза или эндогенно синтезируемых антибактериальных пептидов. Если эти механизмы не приводят к утрате свойств патогена и не обеспечивают его элиминации, то врожденные механизмы защиты подготавливают патоген к взаимодействию с Т-лимфоцитами для последующего развития адаптивного иммунного ответа. Функционирование адаптивного иммунитета обеспечивают Т- и В-лимфоциты, а механизмы врожденной защиты не имеют какой-либо дифференцированной системы клеток, а представляют

собой разнообразные рецепторы, молекулы и их комплексы, которые конституционально присутствуют на разных клетках и имеют одинаковое функциональное предназначение [14]. Распознавание отдельно взятого антигена структурами врожденного иммунитета невозможно, по причине существования бесконечного множества антигенных структур. В связи с этим стратегией врожденных механизмов защиты является распознавание сходных фрагментов молекул, присутствующих у различных патогенов [31].

С целью объяснения механизма врожденной защиты С. Janeway в конце XX века сформулировал гипотезу о патогенассоциированных молекулярных «образцах» (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), которые закодированы в геноме микроорганизмов и отсутствуют в геноме макроорганизмов. PAMPs представляют собой эволюционно консервативные молекулярные структуры, передающиеся у микроорганизмов из поколения в поколение [31, 47]. Наиболее изученными PAMPs являются липополисахариды бактериальной стенки, липопротеины, гликолипиды, флагеллин, липотейхоевые кислоты, маннаны, зимозан грибов, ДНК и РНК бактерий и вирусов [1, 7]. По результатам исследований последних лет доказано, что в качестве PAMPs могут выступать не только молекулярные структуры микроорганизмов, но и другие вещества, в том числе молекулярные структуры растений, экстракты домашней пыли, никель [44]. Кроме того, было доказано, что к PAMPs можно отнести и различные эндогенные соединения макроорганизма, высвобождающиеся при повреждении клеток (молекулярные паттерны, связанные с повреждением, – damage associated molecular patterns, DAMPs) [4]. В качестве последних могут выступать: белки теплового шока, фибронектин, дефензины, фибриноген и другие вещества [35, 45].

В настоящее время известно несколько семейств сигнальных PRRs, локализующихся на мембранах клетки или в ее цитозоле: TOLL-подобные рецепторы (TOLL-like receptors, TLRs), лектиновые рецепторы С-типа (C-type lectin receptors, CLR), рецепторы – «мусорщики», или фагоцитарные рецепторы (scavenger receptors, SRs), NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs), RIG-подобные рецепторы (RIG-I-like receptors, RLRs) [7, 13, 14].

Впервые TOLL-подобные рецепторы описал в 1985 году С. Nusslein – Volhard, анализируя нарушение процессов эмбриогенеза у мушек дрозофил. Он наблюдал личинку с недоразвитой вентральной частью туловища. Ген, вызывающий мутацию дорсовентральной полярности, получил название TOLL (нем. безумный, удивительный, поразительный) [31, 47]. Спустя 10 лет J. Hoffman установил, что дрозофилы, имеющие мутацию TOLL-гена, были высоко восприимчивы к грибковым инфекциям, на основании чего был сделан вывод, что TOLL-рецептор принимает участие в запуске иммунного ответа у взрослых мух. При последующих исследованиях R. Medzhitov и соавт. обнаружили первые гомоны TOLL-рецептора дрозофилы у млекопитающих, который получил название TOLL-подобный рецептор (TOLL-like receptor) [31, 47]. TOLL-подобные рецепторы – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, таким образом,

играют ключевую роль во врожденном иммунитете [47].

TOLL-рецепторы у человека имеют сходную структуру и функцию [11]. В настоящее время идентифицированы 13 представителей семейства TLR, среди которых TLR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 – выявляются у мышей и человека, TLR 10 – только у человека, TLR 11, 12, 13, только у мышей [2, 3, 22, 33, 36]. Все TLRs имеют сходное строение и представляют собой интегральные трансмембранные белки [7]. Поверхностная зона молекулы, ответственная за связывание лиганда, представлена N-концевой областью аминокислотной последовательности из 19-25 повторяющихся участков, обогащенных лейцином. Далее следует переходный участок, отвечающий за прикрепление рецептора к клеточной мембране, обогащенный цистеином. Внутренняя дистальная часть рецептора представлена TIR (Toll/IL-receptor) доменом, получившим свое название из-за одинакового строения этого участка у TLRs и у рецепторов цитокинов семейства IL-1 [7].

Часть TLR экспрессируется на клеточной мембране (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10) [33, 34], другие рецепторы (TLR 3, 7, 8, 9) локализируются во внутриклеточных мембранных компартментах (эндоплазматическом ретикулуме, эндосомах, лизосомах, эндолизосомах) [29, 34, 36, 43]. Каждый конкретный TLR играет важную роль в быстром распознавании специфических микробных компонентов, включая бактерии, грибы, вирусы и некоторые простейшие.

В последние годы получены данные о том, что, кроме клеток врожденного иммунитета – макрофагов, нейтрофилов [42], эозинофилов [50], базофилов [42], тучных клеток [46], TLRs присутствуют на  $\alpha\beta$ - и  $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитах [24], а также на В-лимфоцитах [48].

Лигандами TOLL-подобных рецепторов могут выступать как экзогенные, так и эндогенные вещества. Экзогенными лигандами TLR являются PAMPs инфекционных агентов, эндогенными – молекулярные структуры, образующиеся при повреждении клеток, и аллармины (амфотерин, белки теплового шока, мочевая кислота и др.) [27, 29, 38].

Рецепторы, локализованные на мембранах внутриклеточных органелл, распознают молекулы ядерных структур микроорганизмов, но могут быть активированы и поврежденными молекулярными структурами собственного организма [30, 41]. Неактивированные TLRs находятся на мембране клеток в мономерном состоянии (состоянии покоя). После распознавания молекулярных «образов» патогенов TLRs активируют каскад реакций передачи сигнала в ядро клетки: при связывании с лигандом рецептор подвергается димеризации, сопровождающейся изменением конформации TIR-домена, который связывается с адапторной молекулой MyD88 (myeloid differentiation protein 88), необходимой для привлечения киназ семейства IRAK (IL-1 receptor associated kinase). После активации IRAK взаимодействует с внутриклеточным фактором TRAF6 (TNF receptor associated factor 6), в результате чего происходит высвобождение ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B) и транслокация его в ядро клетки. Связываясь с промоторными участками генов, ядерный фактор активирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, костимулирующих молекул с последующей активацией структур адаптив-

ного иммунитета [18, 31, 40, 49]. Возможен также механизм MyD88-независимой передачи активационных сигналов от TLRs. Его отличием является то, что TIR-домен взаимодействует с адапторной молекулой TRIF (TIRdomain containing adaptor inducing IFN $\beta$ ) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  (IFN $\alpha$  и IFN $\beta$ ), являющихся важнейшими молекулами для дифференцировки Т-лимфоцитов [7].

Экспрессию TLR на поверхности клеток можно определить с помощью метода иммунофлуоресценции. Суть метода заключается в том, что используются меченные флуоресцентными красителями моноклональные антитела (МКАТ) против CD-маркеров данного типа клеток одновременно с мечеными другим флуорохромом МКАТ к изучаемому TLR (метод «двойной метки») [5].

Следующим методом определения TLR является проточная лазерная цитометрия. Ядродержащие клетки периферической крови выделяют путем осаждения эритроцитов 3 % раствором желатина. Уровень экспрессии мРНК генов TLR обычно определяют методом ПЦР в режиме «реального времени» (РВ), совмещенной с обратной транскрипцией с использованием специфических праймеров [12].

В настоящее время с помощью данных методов были проведены десятки исследований в области изучения TOLL-подобных рецепторов при различных заболеваниях человека.

Учитывая важнейшую роль TLR в реализации врожденного иммунного ответа можно предположить, что дефекты этих рецепторов, на уровне различных компонентов, участвующих в передаче сигнала, а также факторов регулирующих их функцию могут способствовать развитию инфекционных и воспалительных заболеваний.

TOLL-рецепторы являются первыми сигнальными молекулами, распознающими лиганды микроорганизмов и координирующими иммунный ответ слизистой оболочки женских половых путей. TLR экспрессируется маточными натуральными киллерами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками шейки матки и миометрия [25, 26].

Последние исследования доказали, что экспрессия TOLL-подобных рецепторов зависит также от фазы менструального цикла, однако данные исследований противоречивы. Так, Hirata, et al. (2007) предполагают, что экспрессия мРНК TLR 2-4 и TLR 9 выше в перименструальный период [25, 26], в то время как Aflatoonian, et al. (2007) выявили пиковую экспрессию мРНК TLR 2-6, TLR 9 и TLR10 в секреторную фазу цикла [16].

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования, которые позволят установить роль системы сигнальных рецепторов в поддержании нормальной микрофлоры женских половых путей и восприимчивости к заболеваниям, передающимся половым путем.

Роль и функция TLRs в коже человека стала предметом изучения сравнительно недавно. В зарубежной литературе приводятся немногочисленные сведения о наличии различных TLRs на кератиноцитах различных слоев эпидермиса здоровых лиц [20, 28]. По данным В. Вакер и соавт., экспрессируемые на клет-

ках эпидермиса TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [19]. В исследованиях М. Мемпел и соавт. показано, что культура первичных кератиноцитов здорового человека вырабатывает TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 и TLR9. В то же время TLR4, TLR6, TLR7 и TLR8 в этой же культуре не были обнаружены [32]. В частности, в исследованиях S. Akira было установлено, что супернатантные TLR-стимулированные кератиноциты вызвали созревание дендритных клеток [18]. Полученные данные свидетельствуют о том, что TLRs играют важную роль в патогенезе заболеваний кожи, как инфекционной этиологии, так и неинфекционного происхождения.

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание. БА прогрессирует за счет персистенции воспаления и/или нарушения репарационных механизмов. Важную роль в этих процессах играют клетки систем врожденного и приобретенного иммунитета [17].

TLR имеются на лейкоцитах, включая Т- и В-лимфоциты, клетках эпителия и эндотелия, фибробластах, мышечных и нервных клетках. Активация подобных рецепторов приводит к продукции цитокинов, развитию воспаления и аллергии [17, 21].

Установлено значение TOLL-рецепторов, гемопоэтических стволовых клеток в патогенезе бронхиальной астмы. Эти данные могут быть использованы в диагностике и лечении бронхиальной астмы [17, 21].

В доступной литературе приводится мало сведений о роли TOLL-подобных рецепторов в патогенезе туберкулеза. Некоторые авторы упоминают TOLL-подобные рецепторы в развитии вторичной иммунологической недостаточности, но непосредственно не указано, исследована их роль или нет.

Взаимодействие структурных компонентов МБТ с TOLL-подобными рецепторами APC (TLR-2, TLR-4) приводит к инициации в клетках MyD88-зависимого пути активации, включающего в себя серию каскадных реакций, приводящих к транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины (IL-1 $\beta$ , IL-12 $\beta$ , IL-18, IL-27 и др.), а также к экспрессии на APC молекул главного комплекса гистосовместимости MHC II и костимулирующих молекул CD80/CD86, абсолютно необходимых для презентации антигена и передачи антигенного импульса CD4 – Т-лимфоцитам через Т-клеточный рецептор [4, 14].

МБТ обладают иммуномодулирующим свойством, приводящим к иммунной гипо- и анергии которым является индуцированная возбудителем дезорганизация хромосомного аппарата иммунокомпетентных клеток.

Апоптоз активированных в условиях туберкулезной инфекции Т-клеток позволяет элиминировать «отработавшие» их клоны, поддерживая тем самым клеточный гомеостаз, а с другой – формирует иммунную гиперергию, что может способствовать прогрессированию вторичной иммунологической недостаточности [1]. Апоптоз макрофагов, содержащих МБТ, предотвращает диссеминацию бактерий и является важнейшим защитным механизмом при микобактериальной инфекции [9, 37]. Данные проявления апоптотических процессов в иммунокомпетентных клетках можно рассматривать как один из способов стратегии «саботажа», применяемой МБТ, определяющей жизнеспособность фагоцитирующих клеток (являющихся

резервуаром микобактериальной инфекции) и гибель Т-клеток-эффекторов (способствующих уничтожению патогена).

Следовательно, в процессе эволюции МБТ сформировали ряд свойств, позволяющих модулировать реакции клеточного иммунитета и программу гибели иммунокомпетентных клеток в соответствии с собственной стратегией выживания, обуславливая тем самым формирование иммунопатологических реакций. Исходя из этого, в настоящий момент актуален поиск точечных мутаций генов TLR, которые помогут спрогнозировать риск заболевания, исход туберкулеза и подобрать адекватную схему лечения.

#### Литература

1. Быкова В.П. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении: Клиническая лекция // Рос. оторинол. – 2009. – № 1. – С. 40-42.
2. Ганковская О.А. Взаимодействие вирусов и TOLL-подобных рецепторов // Журнал микробиол. эпидемиол. иммунобиол. – 2010. – № 2. – С. 101-105.
3. Захарова М.В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – № 4. – С. 297-300.
4. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
5. Ковальчук Л.В. и др. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке TOLL-подобных рецепторов человека // Иммунология. – 2008. – Т. 29, № 4. – С. 223-227.
6. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете // Наука. – 2006. – № 261. – С. 273.
7. Лебедев К.А. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009. – 256 с.
8. Петрова Е.А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов TOLL-рецепторов 4 и 9 типов // About Issues Search Rules. – 2013. – № 9. – С. 435-439.
9. Пичугин А.В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 12. – С. 3-7.
10. Роль TOLL-подобного рецептора 7-го типа в развитии истинной анколитической пузырчатки // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 7-14.
11. Свитич О.А. Ассоциация полиморфных маркеров, локализованных в 5 – нетранслируемой области гена  $\beta$ -дефектина DEFBIc гипертрофией аденоидных вегетаций // Вестник РГДУ. – 2011. – № 3. – С. 23-25.
12. Связь уровней мРНК TLR2 и TLR4 с изменениями иммуноглобулинового профиля урогенитального тракта при урогенитальном хламидиозе у женщин // Иммунология. – 2009 – Т. 30, № 3 – С. 165-170.
13. Симбирцев А.С. TOLL-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 68-77.
14. Хаитов Р.М. и др. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 66-76.
15. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 562 с.
16. Afatoonian R. Menstrual cycledependent changes in TLR in endometrium // Human Reprod. – 2007. – 22. – P. 586-593.
17. Agarwal S., Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation // Immunity. – 1998. – № 9. – P. 765-775.
18. Akira A., Takeda K. Toll-like receptor signaling // Nat. Rev. Immun. – 2004. – № 4. – P. 499-511.
19. Baker B.S. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis // Br. J. Dermatol. – 2003. – № 148. – P. 670-679.
20. Begon E. Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin // Eur. J. Dermatol. – 2007. – № 17 (6). – P. 497-506.
21. Boasen J. House dust extracts elicit Toll-like receptor-dependent dendritic cell responses // Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116. – P. 185-191.
22. Brightbill H.D. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptor // Science. – 1999. – Vol. 285, № 5428. – P. 732-736.
23. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory boveidiseases: a decade later / E. Cario // Inflamm. Bowel Dis. – 2010. – Vol. 16. – № 9. – P. 1583-1597.
24. Expression and Funktion of innate Patten Recognition Receptors in T and B cells // Endoc. end Metab. Agents in Med. Chem. – 2010. – Vol. 10. – P. 11-20.
25. Fazeli A. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans / A. Fazeli, C Bruce, D.O. Anumba // Human Reproduction. – 2005. – Vol. 20 (5). – P. 1372-1378.
26. Hirata T. Expression of TLR 2, 3, 4 and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle // J. Reprod. Immunol. – 2007. – № 74. – P. 53-60.
27. Immunogenic cell death, DAMPs and anticancer therapeutics: an emerging amal gamation / A.D. Gard [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1805, № 1 – P. 53-71.
28. James E. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 1. – P. 1-8.
29. Kawai T. The role of pattern – recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors/ T. Kawai, S.Akira // Nat. Immunol. – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 373-384.



30. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – № 6. – P. 823-835.
31. Medzhitov R. TOLL-like receptors and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – P. 135-145.
32. Mempel M. TOLL-like receptor expression in human keratinocytes: Nuclear factor kappa B controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 1389-1396.
33. Miller L.S. TOLL-like receptors in skin // *Adv. Dermatol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 71-87.
34. Netea M.G. Genetic variation in TOLL-like receptors and disease susceptibility // *Nat. Immunol.* – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 535-542.
35. Ohashi K. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the TOLL-like receptor 4 complex // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 558-561.
36. O'Neil L.A. TOLL-like receptors in inflammation // Basel: Birkhauser Verlag. – 2005. – 244 p.
37. O'Sullivan M.P. A caspase-independent pathway mediates macrophage cell death in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Infect. Immunol.* – 2007. – Vol. 75, № 4. – P. 1984-1993.
38. Piccinini A.M. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling // *Mediatorsinflamm.* – 2010. – Vol. 10. – P. 11-55.
39. Pradhan V.D. TOLL-like receptors in autoimmunity with special reference to systemic lupus erythematosus // *Indian J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 155-160.
40. Renn C.N. TLR activation of langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response // *J. of Immunol.* – 2006. – Vol. 177 (1). – P. 298-305.
41. Rifkin I.R. Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 204. – P. 27-42.
42. Sabroe I. Toll-like receptor (TLR2) and TLR4 in human peripheral blood granulocytes: a critical role for monocytes in leukocyte lipopolysaccharide responses // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 4701-4710.
43. Sandor F. TOLL-like receptors. III. Biological significance and impact on human medicine // *Folia Biol. (Praha).* – 2005. – Vol. 51, № 6. – P. 198-203.
44. Schmidt M. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel // *Nature Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 814-819.
45. Smiley S.T. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through TOLL-like receptor 4 // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – 194 p.
46. Supajatura V. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by toll-like receptor 4 // *J. Immunol.* – 2001. – № 167. – 56 p.
47. Takeda K. TOLL-like receptors // *Annu Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 335-376.
48. Treml L.S. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 7531-7539 p.
49. Valins W. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2010. – Vol. 3 (9). – P. 20-29.
50. Wong C.K. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils // *Cell. Mol. r Biol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 85-96.

#### *Literature*

1. Bykova V.P. The Immune barrier of the mucous membranes – modern concepts: Clinical lecture // *Ros. Otolaryngology.* – 2009. – № 1. – P. 40-42.
2. Gankovsky O.A. Interaction of viruses and Toll-like receptors // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2010. – № 2. – P. 101-105.
3. Zakharova M.V. Cytokines in TB immunity // *Bulletin of PFUR Series Medicine.* – 2009. – № 4. – P. 297-300.
4. State S.A. Cytokines. – SPb.: Folio, 2008. – 552 p.
5. Kovalchuk L.V., et al. Receptors of innate immunity: approaches to quantitative and functional assessment of toll-like receptors human // *Immunology.* – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 223-227.
6. Komrakov V.N. Essays about innate immunity // *Science.* – 2006. – № 261. – 273 p.
7. Lebedev K. A. Immunology of pattern recognition receptor (integrated immunology). – M.: LIBROKOM, 2009. – 256 p.
8. Petrova E.A. Clinical characteristics and the prognosis of the course of psoriasis vulgaris in patients with polymorphisms of the toll-like receptors types 4 and 9 // *About Search Issues Rules.* – 2013. – № 9. – P. 435-439.
9. Pichugin A.V. Apoptosis of immune cells during TB infection // *Problems of tuberculosis and lung disease.* – 2005. – № 12. – P. 3-7.
10. Role of toll-like receptor 7 type in the development of true ankolithis pemphigus / *Cytokines and inflammation.* – Vol. 12, № 4. – 2012. – P. 7-14.
11. Svitich O.A. Association of polymorphic markers localized in the 5-untranslated region of  $\beta$  – defensin DEFBI gene with hypertrophy of adenoid vegetations // *Bulletin of RGB.* – 2011. – № 3. – P. 23-25.
12. The relation of levels of TLR2 mRNA and TLR4 with changes in the immunoglobulin profile of the urogenital tract in women suffering from urogenital chlamydia // *Immunology.* – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 165-170.
13. Simbirtsev A.S. Toll-like proteins: specific receptors of nonspecific immunity // *Immunology.* – 2005. – № 6. – P. 68-77.
14. Khaitov R.M. The Role of pattern recognition receptors in innate and adaptive immunity // *Immunology.* – 2009. – № 1. – P. 66-76.
15. Yarilin A.A. *Immunology – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 562 p.*
16. Aflatoonian R. Menstrual cycle dependent changes in TLR in endometrium // *Human Reprod.* – 2007. – № 22. – P. 586-593.
17. Agarwal S., Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation // *Immunity.* – 1998. – № 9. – P. 765-775.
18. Akira A., Takeda K. Toll-like receptor signaling // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – № 4. – P. 499-511.
19. Baker B.S. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis // *Br. J. Dermatol.* – 2003. – № 148. – P. 670-679.

20. Begon E. Expression, subcellular localization and cytokine modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin // *Eur. J. Dermatol.* – 2007. – № 17 (6). – P. 497-506.
21. Boasen J. House dust extracts elicit Toll-like receptor-dependent dendritic cell responses // *Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 116. – P. 185-191.
22. Brightbill H.D. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptor // *Science.* – 1999. – Vol. 285, № 5428. – P. 732-736.
23. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bove diseases: a decade later // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16, № 9. – P. 1583-1597.
24. Expression and Funktion of innate Patten Recognition Receptors in T and B cells // *Endoc. end Metab. Agents in Med. Chem.* – 2010. – Vol. 10. – P. 11-20.
25. Fazeli A. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20 (5). – P. 1372-1378.
26. Hirata T. Expression of TLR 2, 3, 4 and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle // *J. Reprod. Immunol.* – 2007. – № 74. – P. 53-60.
27. Immunogenic cell death, DAMPs and anticancer therapeutics: an emerging amal gamation // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1805, № 1 – P. 53-71.
28. James E. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease // *J. Invest. Dermatol.* – 2005. – Vol. 1. – P. 1-8.
29. Kawai T. The role of pattern – recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 373-384.
30. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease / A Marshak-Rothstein // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – № 6. – P. 823-835.
31. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – P. 135-145.
32. Mempel M. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: Nuclear factor kappaB controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 1389-1396.
33. Miller L.S. Toll-like receptors in skin // *Adv. Dermatol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 71-87.
34. Netea M.G. Genetic variation in Toll-like receptors and disease susceptibility // *Nat. Immunol.* – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 535-542.
35. Ohashi K. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor 4 complex // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 558-561.
36. O'Neil L.A. Toll-like receptorsin inflammation // Basel: Birkhauser Verlag. – 2005. – 244 p.
37. O'Sullivan M.P. A caspaseindependent pathway mediates macrophage cell death in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, № 4. – P. 1984-1993.
38. Piccinini A.M. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling // *Mediatorsinflam.* – 2010. – Vol. 10. – P. 11-55.
39. Pradhan V.D. Toll-like receptors in autoimmunity withspecial reference to systemic lupus erythematosus // *Indian J. Hum. Genet.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 155-160.
40. Renn C.N. TLR activation of langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response // *J. of Immunol.* – 2006. – Vol. 177 (1). – P. 298-305.
41. Rifkin I.R. Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease // *Immunol. Rev.* – 2005. – Vol. 204. – P. 27-42.
42. Sabroe I. Toll-like receptor (TLR2) and TLR4 in human peripheral blood granulocytes: a critical role for monocytes in leukocyte lipopolysaccharide responses // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 4701-4710.
43. Sandor F. Toll-like receptors. III. Biological significance and impactor human medicine // *Folia Biol. (Praha).* – 2005. – Vol. 51, № 6. – P. 198-203.
44. Schmidt M. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel // *Nature Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 814-819.
45. Smiley S.T. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4 // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – 194 p.
46. Supajatura V. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by toll-like receptor 4 // *J. Immunol.* – 2001. – № 167. – 56 p.
47. Takeda K. Toll-like receptors // *Annu Rev. Immunol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 335-376.
48. Trembl L.S. TLR stimulation modifies BLYS receptor expression in follicular and marginal zone B cells // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – P. 7531-7539 p.
49. Valins W. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2010. – Vol. 3 (9). – P. 20-29.
50. Wong C.K. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils // *Cell. Mol. r Biol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 85-96.

**Координаты для связи с авторами:** Байке Евгений Ерболович – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой туберкулеза ЧГМА, тел. +7-914-485-11-71, e-mail: eugenij.bee@jandex.ru; Богодухова Екатерина Сергеевна – ассистент кафедры туберкулеза ЧГМА, тел. +7-914-801-64-60, e-mail: e.bogoduhowa@yandex.ru.

