

РОЛЬ РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ИНИЦИИИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

О.Р. КАТУНИНА, А.В. РЕЗАЙКИНА, О.И. КОЛЫХАЛОВА

Role of recognizing receptors in the initiation of immune inflammation in the skin of psoriasis patients

O.R. KATUNINA, A.V. REZAIKINA, O.I. KOLYKHALOVA

Об авторах:

О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», к.м.н.

А.В. Резайкина — ведущий научный сотрудник, отделение клинической иммунологии

ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

О.И. Колыхалова — врач-ординатор ФГУ «ГНИЦ Росмедтехнологий», г. Москва

Приведены сведения о патогенетической роли толл-подобных рецепторов в развитии иммунопатологических реакций в коже. Изучено распределение и содержание толл-подобных рецепторов TLR2, TLR4 и TLR9 в пораженной коже больных псориазом. Установлено статистически значимое повышение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4, что может играть существенную роль в формировании воспалительного процесса с вовлечением клеток адаптивного иммунитета.

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы, псориаз, врожденный иммунитет.

The article presents data on the pathogenetic role of Toll-like receptors in the development of immunopathological reactions in the skin. The authors examined the distribution and content of Toll-like receptors TLR2, TLR4 and TLR9 in the affected skin of psoriasis patients. They revealed a statistically significant increase in expression of Toll-like receptors TLR2 and TLR4, which can play an important role for the formation of the inflammatory process involving cells of the adaptive immune system.

Key words: toll-like receptors, psoriasis. Congenital immunity.

В настоящее время достигнут существенный прогресс в изучении морфофункциональной организации кожи, в том числе в выполнении участия этого органа в иммунных процессах.

Защитные реакции в барьерных тканях, в том числе в коже, направлены на распознавание патогенов, их уничтожение и удаление из организма. Следовательно, от быстрой и эффективной работы компонентов иммунитета в этих тканях зависит исход контакта с патогенами.

Первой линией барьерной функции кожи служит врожденный иммунитет, обеспечивающий регистрацию сигналов опасности. Начальные этапы взаимодействия с патогенами стали более понятными после открытия в конце XX века молекулярных структур распознавания патогенов, присутствующих на клетках организма хозяина. Их роль заключается в инициации воспалительного процесса, индукции синтеза и экспрессии костимуляторов, цитокинов и хемокинов в коже с дальнейшей активацией и привлечением клеток адаптивного или лимфоцитарного иммунитета [1]. Последний формируется

через 15—20 сут. после проникновения патогенов через барьерные ткани, в частности через кожу [2].

Непременным условием взаимодействия организма хозяина с патогенами является кардинальное отличие распознаваемых патогенных компонентов от структур собственных клеток и тканей во избежание их повреждения [3]. В середине 90-х годов прошлого столетия С.А. J. Janeway назвал эти высококонсервативные и избегающие мутаций патогенные компоненты, которые отсутствуют у многоклеточных организмов, патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular patterns — PAMPs) [4, 5]. К ним относятся липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, пептидогликаны грамположительных бактерий, ДНК и РНК вирусов, различные фрагменты белковых молекул [6].

Молекулярные структуры распознавания патогенов на клетках врожденного иммунитета, распознающие PAMPs, получили название паттернраспознающие рецепторы (pattern recognition receptors — PRRs) [4, 5]. Одними из наиболее важных PRRs, выявляющих патогенные компоненты и запускающих активирующие каскады иммунных реакций, являются толл-подобные рецепторы (toll-like receptors — TLRs) [4, 5, 7, 8]. TLRs относятся к классу сигнальных PRRs, представляют собой трансмембранные

белковые структуры, в состав которых входят мембранный и цитоплазматический участки (рис. 1). В настоящее время известно 13 разновидностей толл-подобных рецепторов, из которых 11 являются наиболее изученными [9].

Первый рецептор toll семейства был обнаружен у плодовой мушки *Drosophila melanogaster* в 1992 г. [10] как компонент, принимающий участие в эмбриональном развитии дрозофил (контроль дорсо-вентральной полярности эмбриона) [1, 11]. Позднее J. Hoffman и соавт. установили, что toll-рецептор вовлечен в иммунный ответ у взрослых мух [12]. Дрозофилы, мутантные по toll-гену, были высоковосприимчивы к грибковым инфекциям. Последующие исследования показали наличие гомологов toll-рецептора дрозофил у млекопитающих, которые получили название toll-like рецепторы [13—15].

В организме человека большинство TLRs экспрессируются макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, имеются данные о наличии их на эпителиоцитах кишечника, эндотелии сосудов и кератиноцитах кожи [16]. Необходимо отметить, что Т- и В-лимфоциты, являющиеся компонентами адаптивного иммунитета, не имеют PRRs и не способны распознавать PAMPs [6, 7].

В зависимости от хромосомной локализации, генной структуры и аминокислотных последовательностей человеческие TLRs разделяют на пять подсемейств: TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 (табл. 1). Подсемейство TLR2 включает TLR1, TLR2, TLR6 и TLR10, подсемейство TLR9 — TLR7, TLR8 и TLR9. Подсемейства TLR3, TLR4, TLR5 представлены одним соответствующим членом подсемейства [13].

Относительно клеточной локализации TLRs разделяют на две группы [17, 18] (табл. 2). К первой группе относят TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6, присутствующие на поверхности цитоплазматической мембраны клетки. Лигандами для этих рецепторов являются внеклеточные патогенассоциированные молекулярные паттерны. Вторую группу составляют TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9, локализующиеся в мембранах внутриклеточных органелл (эндосом, лизосом, аппарата Гольджи) [17, 18]. Внутриклеточное расположение TLRs позволяет распознавать нуклеиновые кислоты (например, ДНК или РНК), освобождающиеся из вирусов и бактерий при их разрушении внутри макрофагов [17, 18].

Каждый конкретный TLR играет важную роль в быстром распознавании специфических микробных компонентов, включая бактерии, грибы, вирусы и некоторые простейшие [6] (табл. 3). TLR2 и функционально ассоциированные с ним TLR1 и TLR6 могут распознавать пептидогликаны большинства видов бактерий и компоненты грибов [17, 18]. TLR3 способен распознавать двуцепочечную РНК, обнаруживаемую во время цикла репликации большинства вирусов [17, 18]. TLR4 определяет липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных бактерий, с помощью TLR5 идентифицируется бактериальный флагеллин [17, 18]. TLR7, TLR8 и TLR9 распознают одноцепочечные РНК некоторых вирусов, гипометилированные гуанин-цитозин участки двойной ДНК бактерий и ДНК, образующейся при репликации вирусов, таких как вирус простого герпеса [17, 18]. До настоящего времени не изучены PAMPs, идентифицируемые TLR10. Недавно был описан TLR11,

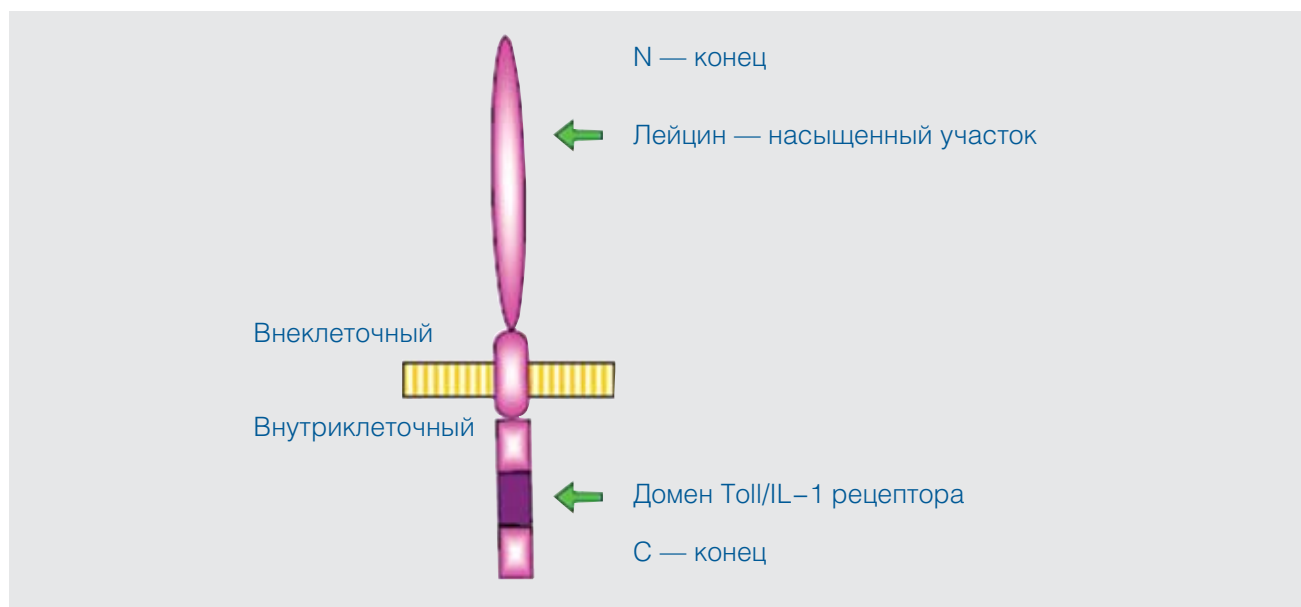


Рис. 1. Структура толл-подобного рецептора

Таблица 1

Классификация TLRs человека в зависимости от хромосомной локализации, геномной структуры и аминокислотных последовательностей

Подсемейство TLRs	Члены подсемейств
TLR2	TLR1 TLR2 TLR6 TLR10
TLR3	TLR3
TLR4	TLR4
TLR5	TLR5
TLR9	TLR7 TLR8 TLR9

Таблица 2

Классификация TLRs человека в зависимости от клеточной локализации

Группы	Члены подсемейств
TLRs, локализующиеся на цитоплазматической клеточной мембране	TLR1 TLR2 TLR4 TLR5 TLR6
TLRs, локализующиеся на мембранах внутриклеточных органелл	TLR3 TLR7 TLR8 TLR9

Таблица 3

Молекулярные структуры, распознаваемые TLRs

Подсемейство TLRs	Фрагменты молекул
TLR1	Липопотеины <i>Borrelia burgdorferi</i> , модулин <i>Micobacterium tuberculosis</i>
TLR2	Липопотеиды/липopeпиды различных патогенов, пептидогликан и липотейхоевые кислоты грамотрицательных бактерий, липоарабиноманнан микобактерий, фенолрастворимый модулин <i>St.epidermidis</i> , зимозан грибов, гликопептиды <i>Tr. maltophilum</i>
TLR3	Двухцепочечная РНК вирусов
TLR4	Липополисахариды грамотрицательных бактерий, флавопептиды, теихуроновые кислоты, пневмолизин
TLR5	Флагеллин
TLR6	Липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, зимозан
TLR7	Одноцепочечная РНК
TLR8	Одноцепочечная РНК
TLR9	Неметилированная ДНК
TLR10	Распознаваемые молекулярные структуры не известны
TLR11	Уропатогенные бактерии

обнаруженный в эпителиальных клетках мочевого пузыря мышей [16]. Предполагают, что он обуславливает резистентность к инфекциям, вызывающим заболевания органов мочевыделительной системы.

После завершения процесса распознавания патогенассоциированных молекулярных паттернов TLRs активируют пути передачи сигнала — последовательные реакции, приводящие к изменению состояния внутриклеточного домена рецептора и передаче сигнала от рецептора к специальным сигнальным белкам. Сигналы, генерированные толл-подобными рецепторами, активизируют адаптивный иммунитет: экспрессию различных генов иммунного ответа, сопровождающуюся продукцией воспалительных цитокинов, индукцией экспрессии молекул CD80 и CD86 на поверхности антигенпрезентирующих клеток, участвующих в процессе активации Т-лимфоцитов [13].

Пути передачи сигнала, активирующиеся через TLRs, разделяют на общие и специфические [19]. Общий сигнальный путь индуцируют все TLRs, а специфические пути активируются лишь некоторыми из них. В неактивном состоянии TLRs находятся в мембране в виде мономеров. При связывании лигандов и активации толл-подобные рецепторы димеризуются и претерпевают конформационные изменения, после чего происходит связывание

с TIR-доменсодержащими адаптерными белками (MyD 88, TOLLIP, TIRAP) [3, 4] (рис. 2). В свою очередь адаптерные белки ассоциированы со специфическими ферментами — протеинкиназами (IRAK, TBK1 IKK ϵ), которые при соединении с рецепторным комплексом подвергаются аутофосфорилированию и связываются с адаптером TRAF 6. В конечном итоге происходит высвобождение ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa B), который перемещается в ядро клетки и стимулирует активацию транскрипции генов, индуцирующих экспрессию цитокинов, антимикробных пептидов, костимулирующих молекул и молекул адгезии, привлекающих клетки адаптивного иммунитета в очаг воспаления.

Специфические сигнальные пути, активируемые отдельными TLRs, стимулируют другие транскрипционные факторы (AP-1, IF-IL-6, IRF-3, STAT).

Исследования роли и функции распознающих рецепторов в коже человека проводятся сравнительно недавно. В зарубежной литературе имеются данные о наличии различных TLRs на кератиноцитах эпидермиса кожи здорового человека [20]. По мнению В. Baker и соавт., экспрессируемые виды TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [21]. По данным Е. James и соавт., кератиноциты кожи здоровых лиц экс-

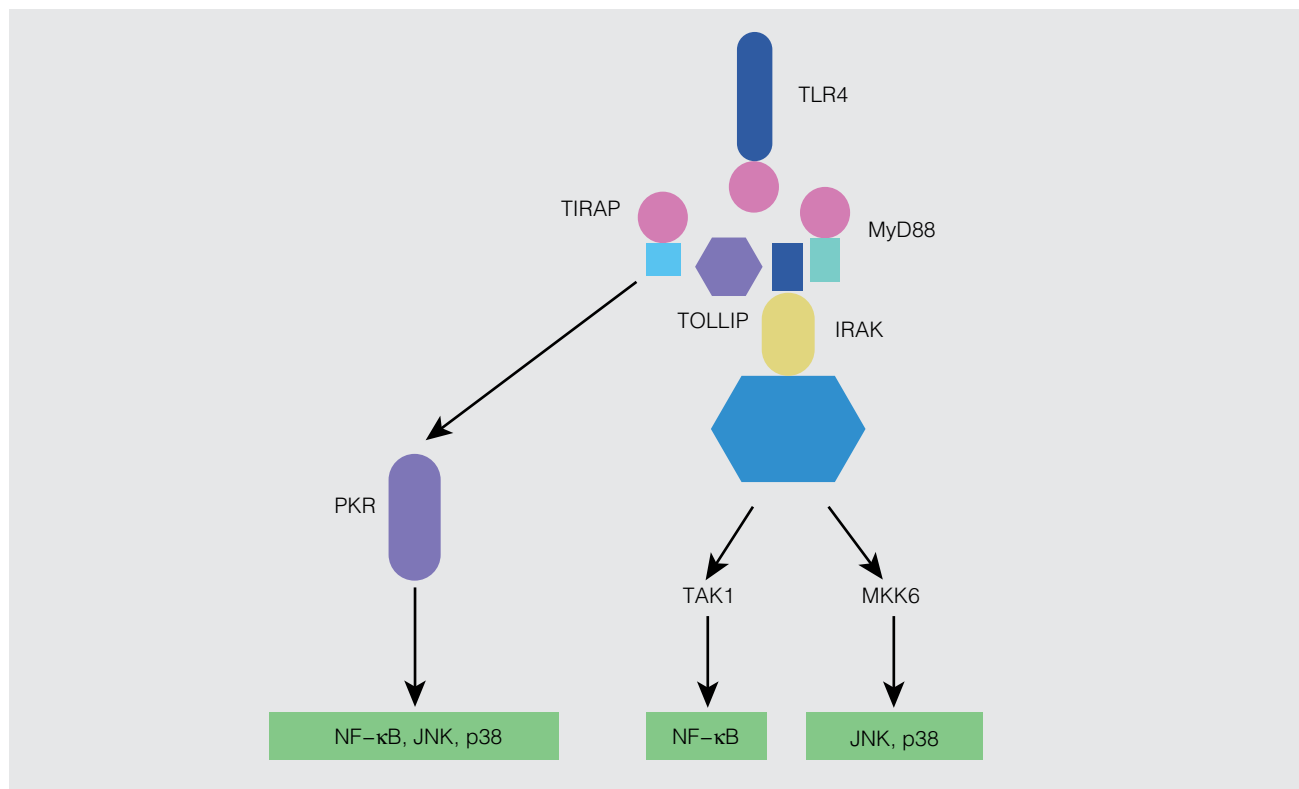


Рис. 2. Компоненты общего сигнального пути, активируемого толл-подобными рецепторами

прессии TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5 [20]. A. Pivagcsi обнаружил присутствие TLR2 и TLR4 во всех слоях эпидермиса кожи здоровых лиц [22]. В исследованиях M. Mempel и соавт. показано, что в культуре кератиноцитов здорового человека экспрессируются TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 и TLR9, в то время как TLR4, TLR6, TLR7 и TLR8 не обнаруживаются [23]. Ряд авторов считают, что TLRs активированных кератиноцитов способны модулировать адаптивный иммунный ответ [1, 20]. В исследованиях S. Akira установлено, что TLR-стимулированные кератиноциты супернатанта способны вызывать созревание дендритных клеток [24].

Активация TLRs была выявлена при некоторых заболеваниях кожи инфекционной этиологии. В исследованиях *in vitro* J. Kim установил, что *Propionibacteria acnes* активирует TLR2 на моноцитах кожи, следствием чего является увеличение синтеза интерлейкинов-8 и -12. [25]. У лиц, имеющих нуклеотидную замену (С > Т) в позиции 2029 гена TLR2, приводящую к нарушению функции рецептора TLR2, установлена повышенная восприимчивость к возбудителю лепры и увеличен риск развития лепроматозной формы этого заболевания [18].

Роль TLRs менее изучена при хронических дерматозах, в частности при псориазе. E. Vtgone и соавт. [26] обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса у больных псориазом. В исследованиях B. Vaker в пораженной коже больных псориазом выявлена выраженная экспрессия TLR2 в верхних рядах шиповатого слоя эпидермиса, в то время как в коже здоровых лиц и непораженной коже больных псориазом экспрессия TLR2 была выявлена в нижних рядах шиповатого слоя, располагавшихся над базальным слоем [21]. J. Curry и соавт. обнаружили уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса пораженной кожи больных псориазом по сравнению с кожей здоровых лиц [27].

В настоящей работе проведено изучение распределения и содержания толл-подобных рецепторов классов 2, 4 и 9 в эпидермальном и дермальном слоях кожи больных псориазом.

Материал и методы

Материалом для исследования служили биоптаты, полученные из очагов пораженной кожи 30 больных псориазом (18 мужчин, 12 женщин). Возраст больных варьировал от 22 до 68 лет, длительность заболевания — от 5 до 35 лет. Дебют псориаза приходился на возраст от 6 до 40 лет. У 11 больных был отягощен наследственный анамнез, у 11 — аллергоанамнез. Поражение суставов (лучезапястных, коленных, локтевых, голеностопных, межфаланговых) наблюдалось у 14 пациентов. Сопутствующие заболевания установлены у 24 больных: заболевания желудочно-кишечного тракта — у 14, заболевания сердечно-сосудистой системы — у 13, заболевания

мочевыводящей системы — у 6, эндокринная патология — у 4, поражение органов репродуктивной системы — у 3, миопия — у 2, острый бронхит — у 1 и спленомегалия — у 1. У 22 больных патологический процесс имел распространенный характер, локализовался на коже волосистой части головы, туловища, верхних и нижних конечностей и проявлялся папулезными высыпаниями ярко-красного цвета, сливавшимися в бляшки неправильных и округлых очертаний размером от 2—3 до 10—12 см в диаметре. Их поверхность была обильно покрыта серебристыми чешуйками, легко снимающимися при поскабливании. У 8 больных диагностирована псориазическая эритродермия. Патологический процесс у них занимал практически всю поверхность кожного покрова. Кожа имела красный цвет, отмечались отек, инфильтрация, обильное крупное и мелкопластинчатое шелушение. Пальпировались увеличенные периферические лимфатические узлы. Для оценки тяжести и распространенности кожных проявлений использовали индекс PASI, величина которого колебалась от 10,0 до 65,4 балла (в среднем 36,5 балла).

Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев, не имевших клинических признаков заболеваний кожи, у которых также были взяты биоптаты кожи. Группы больных и здоровых лиц статистически не различались по полу и возрасту.

Забор биоптатов кожи проводили под местной анестезией 2% раствором лидокаина. В соответствии с Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан все обследуемые давали письменное информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Биоптаты подвергали стандартной гистологической обработке: фиксировали в 10% растворе забуференного формалина, подвергали гистологической проводке путем обезвоживания в этиловом спирте и заливки в парафин.

Изучение количества и распределения толл-подобных рецепторов 2, 4-го и 9-го классов (TLR2, TLR4 и TLR9) в структурах кожи проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к TLR2, TLR4 и TLR9 производства фирмы «Abbotec» (США) и стрептавидин-биотинилированных вторичных антител Novocastrol Peroxidase Detection System производства «Leica Microsystems» (Великобритания). Парафиновые срезы расплаивали на предметных стеклах с полилизинным покрытием. Постановку реакции осуществляли согласно протоколам, прилагаемым к используемым моноклональным антителам. Высокотемпературная антигенная демаскировка проводилась путем кипячения срезов в цитратном буфере (рН 6,0) в СВЧ-печи при максимальной мощности 900 Вт тремя циклами по 5 мин. С одномоментными перерывами. Остывшие препараты про-

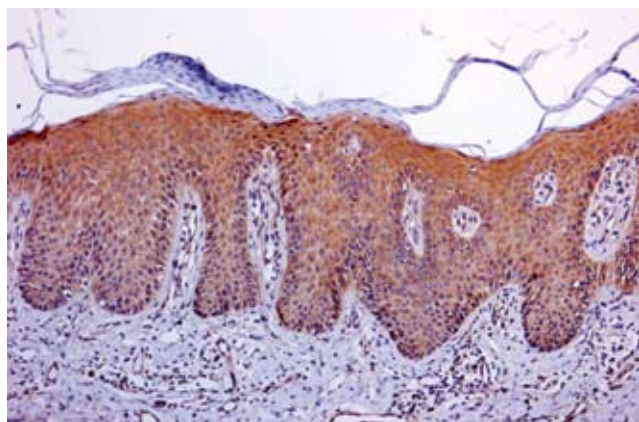
мывали в растворе трис-буфера (pH 7,54—7,58), обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода на метаноле (1:1) для предотвращения эндогенной пероксидазной активности. Инкубацию с первичными антителами проводили в течение 60 мин. при комнатной температуре 23 °С, со вторичными антителами — в течение 30 мин. В термостате при температуре 37 °С. Для завершения окрашивания осуществляли фоновое контрастирование срезов гематоксилином Майера.

Полученные иммуногистохимические препараты заключали под покровное стекло и изучали с помощью светового микроскопа Leica DM4000B (Германия). Подсчет площади экспрессии толл-подобных рецепторов в эпидермисе и дерме осуществляли с применением компьютерной программы анализа изображения ImageJ. Для этого цифровой камерой Leica DFC320 (Германия) фотографировали поля зрения в эпидермисе на отрезке длиной 0,5 мм, в дерме — площадью 0,15 мм². В эпидермисе определяли площадь клеток с положительной реакцией, которую выражали в квадратных пикселях. В дерме содержание толл-подобных рецепторов определяли путем подсчета площади сосудов, на эндотелии которых наблюдалась экспрессия рецепторов, с последующим расчетом ее процентного отношения к площади поля зрения.

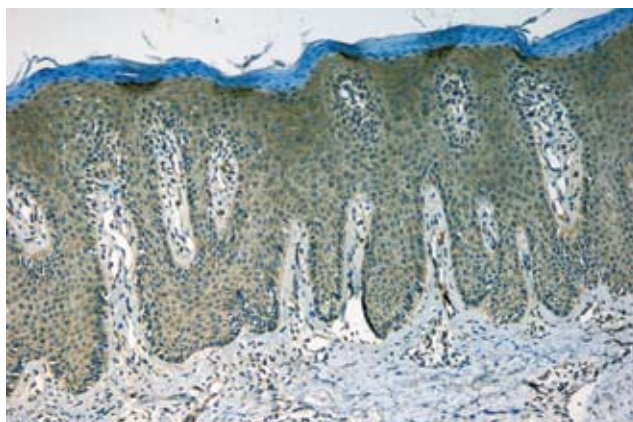
Для проведения статистического анализа применяли пакет прикладных программ STATISTICA 8 (Statsoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями. При сравнении количественных показателей несвязанных групп по количественным признакам использовали тест Манна—Уитни. Гипотезы различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследования, в биоптатах, полученных из очагов поражения больных псориазом, экспрессия толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 наблюдалась в базальном и шиповатом слоях эпидермиса. В роговом слое и в зонах паракератоза экспрессия TLR2 и TLR4 отсутствовала. В верхних рядах шиповатого слоя наблюдалось усиление интенсивности иммуногистохимической окраски (рис. 3). Площадь экспрессии TLR2 и TLR4 в эпидермисе (на отрезке длиной 0,5 мм) была достоверно повышена по сравнению с показателями в группе здоровых добровольцев соответственно до 2 104 937 pix² [1 499 199; 2 207 776] ($p < 0,001$) и 2 075 337 pix² [1 459 871; 2 277 101] ($p < 0,001$). В дерме экспрессия TLR2 и TLR4 наблюдалась на эндотелии кровеносных сосудов, клетках макрофагального и гистиоцитарного ряда воспалительных инфильтратов, на эпителиоцитах потовых желез и наружного корневого влагалища волосных фолликулов (рис. 4). Статистический анализ выявил достоверно более высокие показатели площади сосудов с положительной экспрессией TLR2 (до 5% [5; 9]; $p < 0,001$) и TLR4 (до 8% [5; 9]; $p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев. В биоптатах кожи, полученных от здоровых лиц, экспрессия TLR2 и TLR4 наблюдалась в базальном, шиповатом и зернистом слоях эпидермиса, в роговом слое отсутствовала. Окраска была выражена равномерно без тенденции к усилению интенсивности в каком-либо слое эпидермиса (рис. 5). Площадь экспрессии TLR2 в эпидермисе здоровых лиц (на отрезке длиной 0,5 мм) составляла 460 000 pix² [412 730; 481 030], TLR4 — 468 910 pix² [413 156; 480 832]. В дерме здоровых лиц экспрессия TLR2 и TLR4 наблюдалась на эндотелии кровеносных сосудов и клетках макрофагального и гистиоцитарного ряда, располагавшихся перива-

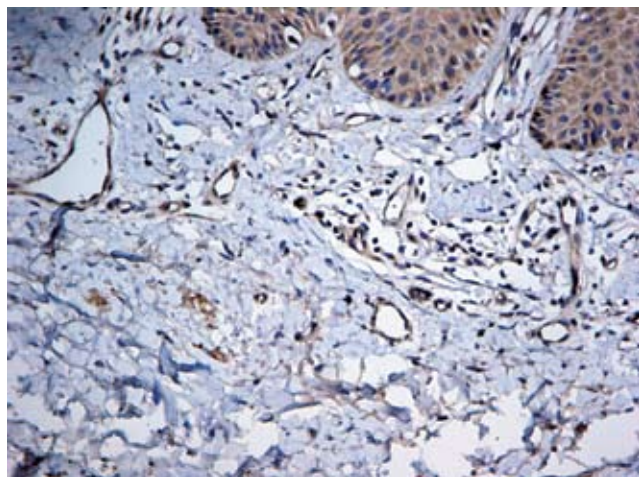


а

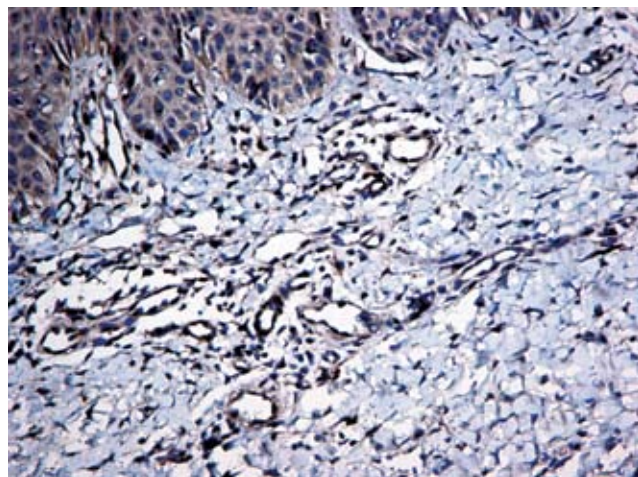


б

Рис. 3. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) в эпидермисе больного псориазом. × 100. Иммуногистохимическое окрашивание с моноклональными антителами

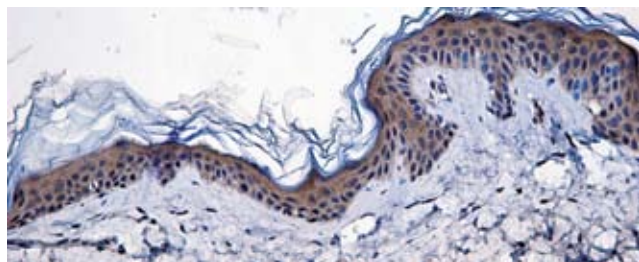


а

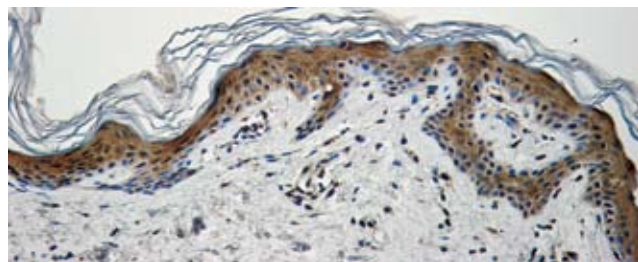


б

Рис. 4. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) на эндотелии сосудов и клетках периваскулярных инфильтратов кожи больного псориазом. × 200

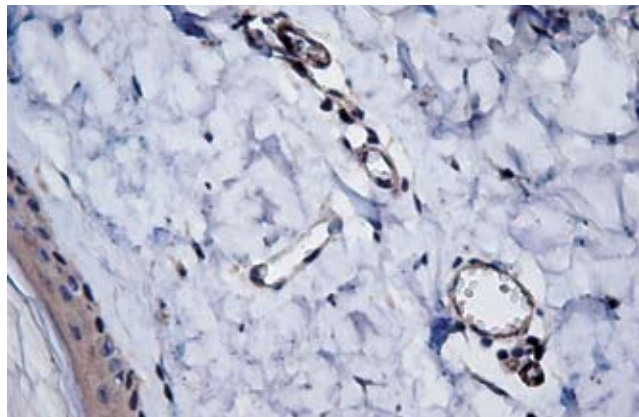


а

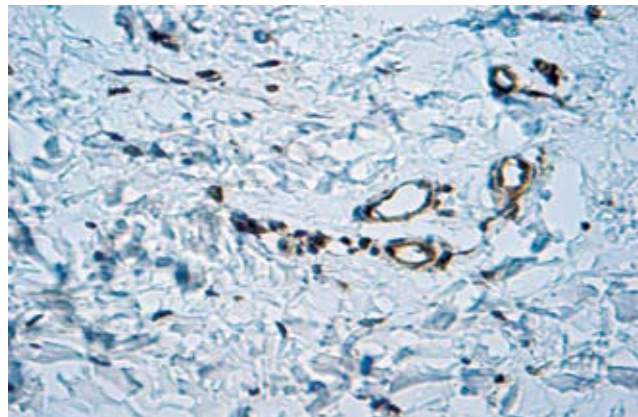


б

Рис. 5. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) в эпидермисе здорового добровольца. × 100



а



б

Рис. 6. Экспрессия TLR2 (а) и TLR4 (б) на эндотелии сосудов и клетках периваскулярных инфильтратов кожи здорового добровольца. × 200

скулярно (рис. 6). Площадь сосудов с положительной экспрессией TLR2 и TLR4 у здоровых лиц составила в среднем по 2%.

Реакция с моноклональными антителами к TLR9 была отрицательной в эпидермисе и дерме как у больных псориазом, так и у здоровых лиц группы сравнения.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований установлено статистически значимое повышение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 в коже больных псориазом. У здоровых лиц TLR2 и TLR4 присутствуют в эпидермисе и дерме, формируя сеть, выполняющую роль фильтра, контролирующего проникновение генетически чужеродных патогенов в организм. Выявленная нами повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 в очагах псориаза может свидетельствовать о существенной роли данных рецепторов в формировании воспалительного процесса в коже больных с вовлечением клеток адаптивного (лимфоцитарного) иммунитета. Отсутствие экспрессии TLR9, ответственного за распознавание фрагментов вирусных частиц, в коже здоровых лиц и больных псориазом свидетельствует о том, что данный рецептор не участвует ни в местных иммунных процессах здоровой кожи, ни в патогенезе псориаза.

Заключение

В коже больных псориазом установлена повышенная экспрессия толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 на ядросодержащих клетках эпидермиса, эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, а также макрофагах и гистиоцитах, располагающихся в воспалительном инфильтрате. Имеющиеся у больных клинические проявления воспаления свидетельствуют о наличии активированного состояния клеток эпидермиса и дермы и наряду с многими другими факторами могут быть обусловлены участием толл-подобных рецепторов. Известно, что лигандами для активации толл-подобных рецепторов являются различные структуры микроорганизмов. Однако увеличение экспрессии толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 в клетках эпидермиса и в воспалительном инфильтрате дермы больных псориазом не позволяет однозначно утверждать, что псориаз можно отнести к дерматозам инфекционной этиологии. Высказывается точка зрения [3], согласно которой TLRs могут распознавать наряду с экзогенными патогенами и эндогенные лиганды, возникающие в результате повреждения тканей. Убедительных доказательств такого взаимодействия до настоящего времени не получено. По мнению других авторов [1, 10], нарушение адекватной регуляции иммунных процессов на клеточно-молекулярном уровне может приводить к дисфункции ее компонентов. К иммунным нарушениям подобного рода могут привести такие генетические повреждения, как мутации, следствием которых является инактивация самих толл-подобных

рецепторов или сигнальных молекул передачи сигналов, либо мутации, приводящие рецепторы в постоянно активированное состояние и тем самым способствующие развитию воспалительных реакций. Возможно, исследование полиморфизма генов толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR4 у больных псориазом помогло бы выявить новые механизмы развития иммунопатологических реакций при псориазе.

Литература

1. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет. Казанский мед. журн. 2004; 85: 3: 161—67.
2. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999; 606.
3. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. Иммунология. 2005; 6: 368—77.
4. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nat Rev Immunol. 2001; 1: 1: 135—145.
5. Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity. Int Immunol. 2005; 17: 1: 1—14.
6. Быкова В.П., Калинин Д.В. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении: Клиническая лекция. Росс. ринол. 2009; 1: 40—42.
7. Kawai T, Akira S. TLR signaling. Semin Immunol 2007; 19; 1: 24—32.
8. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. Nat Rev Immunol. 2007; 7: 3: 179—190.
9. Medzhitov R. Toll-like receptors in innate immunity. New Engl J Med. 2000; 1: 343—344.
10. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity: the virtues of a non-clonal system of recognition. Cell. 1997; 91: 295—298.
11. Толстопятова М.А., Бушлаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. Педиатрия. 2009; 87: 1: 115—120.
12. Hoffman J.A, Braun A., Meister M. Analysis of the *Drosophila* host defense in *domino* mutant larvae, which are devoid of hemocytes. Proc nat Acad Sci USA. 1998; 95: 14337—342.
13. Sandor F., Buc M. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands. Folia biol (Praha). 2005; 51: 148—156.
14. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Nature. 1997; 388: 394—97.
15. Rock F.L., Hardiman G., Timains J.C., Kastelein R.A., Bazan J.F. Proc nat Acad Sci USA. 1998; 95: 588—93.
16. Zhang D., Zhang G., Hayden M. S. et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. Science. 2004; 303: 1522.
17. Medzhitov R. Toll-like receptors in innate immunity. New Engl J Med. 2000; 1: 343—344.
18. Lloyd S. Toll-like receptors in skin. Adv. Dermatol. 2008; 24: 71—87.
19. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Macmillan Magazine Ltd. 2001; 135—145.
20. James E., McInturff R., Modlin J. K. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. J invest Derm. 2005; 1: 1—8.
21. Baker B.S., Ovigne J.M., Powles A.V. et al Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. Brit J Derm. 2003; 148: 670—679.
22. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, et al: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immun. 2003; 15: 721—730.
23. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, et al: 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 Derm. 2003; 121: 1389—1396.
24. Akira S, Takeda K, Kaisho, T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol. 2001; 2: 675—680.
25. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of Toll-Like Receptor in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. J Immunol. 2002; 169: 1535—1541.
26. Btgone E., Michel L., Flageul B. et al Expression, subcellular localization and cytokininic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. Europ J Derm. 2007; 17; 6: 497—506.
27. Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B., et al: Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. Arch Path Lab Med. 2003; 127: 178—186.