

ФУНКЦИИ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТА ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ИХ УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕРМАТОЗОВ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

О.Р. КАТУНИНА

Functions of Toll-like receptors as an inborn immunity component and their participation in the pathogenesis of dermatoses of different etiologies

O.R. KATUNINA

Об авторе:

О.Р. Катунина — заведующая лабораторией патоморфологии ФГУ «ГНЦДК Минздравсоцразвития России», г. Москва, к.м.н.

Кожа не только выполняет функции механического барьера, защищающего организм от повреждающего воздействия различных факторов, но и участвует в иммунных реакциях, развивающихся при вторжении микроорганизмов. Toll-подобные рецепторы (TLR), опосредующие распознавание молекулярных структур патогенов, экспрессируются в коже на клетках разных типов, инициируя развитие адаптивных иммунных реакций при связывании с различными лигандами. В обзоре приведены данные о строении и функции TLR, их локализации в компартментах кожи, а также об их роли в патогенезе заболеваний кожи инфекционной этиологии и неинфекционного происхождения.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, угревая болезнь, кандидоз, герпесвирусная инфекция, лепра, сифилис, красная волчанка, атопический дерматит, псориаз.

In addition to serving as a mechanical barrier protecting our organism from the damaging effect of different factors, our skin also takes part in immune reactions developing in case of microbial intervention. Toll-like receptors (TLR) mediating recognition of molecular structures of pathogens are expressed in skin cells of different types initiating the development of adaptive immune reactions when associated with different ligands. The review presents data on the structure and functions of TLR, their localization in skin compartments and their role in the pathogenesis of skin diseases being of infectious etiology and non-infectious origin.

Key words: Toll-like receptors, acne, candidosis, herpes viral infection, leprosy, syphilis, lupus erythematosus, atopic dermatitis, psoriasis.

Одним из основных свойств иммунной системы является способность к распознаванию чужеродных веществ и развитию ответных реакций, направленных на их уничтожение и элиминацию [1]. Эта функция осуществляется благодаря взаимодействию врожденного и адаптивного компонентов иммунной защиты.

Адаптивный (синонимы: приобретенный, лимфоцитарный) иммунитет присутствует лишь у 1,5% всех видов организмов, существующих на Земле. Способность Т-лимфоцитов реагировать на широкий круг потенциальных антигенов посредством экспрессии на поверхности специализированных рецепторов к антигенам и продукции ими антигенспецифических антител в филогенезе появилась только у позвоночных [2, 3]. Этот механизм является мощной целенаправленной защитой, обеспечи-

вающей патогенспецифический иммунный ответ с формированием иммунологической памяти [4].

Система врожденной защиты (синонимы: неспецифический иммунитет, врожденный иммунитет) является филогенетически более древней и присутствует почти у всех многоклеточных организмов, в том числе у растений, беспозвоночных и даже одноклеточных эукариот [1—3]. В процессе эволюции врожденный иммунитет возник раньше адаптивного, а включение этих структур в защитные процессы происходит гораздо раньше формирования лимфоцитозависимых процессов [2, 3].

Адаптивный иммунитет являлся предметом пристального изучения в рамках анализа закономерностей развития иммунных реакций в течение нескольких последних десятилетий. Механизмы распознавания патогенов структурами врожденной защиты остаются менее изученными [5, 6].

К настоящему времени накоплено значительное количество научных фактов, свидетельствующих о том, что 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. В отличие от адаптивного иммунитета, функционирование которого обеспечивают Т- и В-лимфоциты, 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 [2].

Распознавание каждого отдельно взятого антигена структурами врожденного иммунитета невозможно по причине существования бесконечно множества антигенных структур. Поэтому стратегией врожденных механизмов защиты является распознавание сходных фрагментов молекул, присутствующих у различных патогенов [7]. Для объяснения механизма врожденной защиты С. Janeway в конце XX века сформулировал гипотезу о патогенассоциированных молекулярных «образах» (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 [8—10]. Наиболее изученными PAMPs являются липополисахариды бактериальной стенки, липопроотеины, гликолипиды, флагеллин, липотейхоевые кислоты, маннаны, зимозан грибов, ДНК и РНК бактерий и вирусов [3, 11]. Результаты исследований последних лет показали, что в качестве PAMPs могут выступать не только молекулярные структуры микроорганизмов, но и иные вещества, в том числе молекулярные структуры растений, экстракты домашней пыли, никель [12—15]. Кроме того, было доказано, что к PAMPs можно отнести и различные эндогенные соединения макроорганизма, высвобождающиеся при повреждении клеток (так называемые молекулярные паттерны, связанные с повреждением, — damage associated molecular patterns, DAMPs) [21]. Ими могут являться белки теплового шока, фибронектин, дефензины, фибриноген и другие вещества [16—19]. Несмотря на значительные различия в химической структуре, все PAMPs имеют общее свойство: их компоненты кардинально отличаются от собственных молекулярных структур любой клетки макроорганизма [3, 20].

Распознавание PAMPs осуществляется с помощью рецепторов, распознающих «образы» патогенов (pattern recognition receptors — PRRs). Эти рецепторы представляют собой белковые структу-

ры, закодированные в геноме макроорганизма [4, 11]. В зависимости от предназначения и функции PRRs разделяют на три семейства: секретируемые, эндоцитозные и сигнальные. Секретируемые PRRs функционируют как опсоины, «помечая» микробные клетки и облегчая процесс фагоцитоза [7]. Эндоцитозные PRRs опосредуют разрушение патогена в лизосомах клеток макроорганизма для последующей презентации пептидных фрагментов на поверхности макрофага. Сигнальные PRRs активизируют пути передачи сигнала в ядро клетки для активации генов адаптивного (лимфоцитарного) ответа. В настоящее время известно несколько семейств сигнальных PRRs, локализирующихся 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) [3, 20, 21].

В последнее десятилетие интенсивно исследуются функции и экспрессия в норме и при патологии Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые являются одним из наиболее важных представителей семейства сигнальных PRRs.

В 1985 г. С. Nüsslein-Volhard, анализируя нарушения процессов эмбриогенеза у дрозофил, наблюдала личинку с недоразвитой вентральной частью туловища. Ген, вызвавший мутацию дорсовентральной полярности, получил название toll (нем.: безумный, удивительный, поразительный) [22]. Спустя 10 лет J. Hoffman установила, что дрозофилы, имеющие мутацию toll-гена, были высоковосприимчивы к грибковым инфекциям, на основании чего был сделан вывод, что toll-рецептор принимает участие в запуске иммунного ответа у взрослых мух [23]. При последующих исследованиях R. Medzhitov и соавт. обнаружили первый гомолог toll-рецептора дрозофилы у млекопитающих, который получил название toll-подобный рецептор (toll-like receptor) [24]. Первым был открыт TLR4, затем последовало открытие и других TLRs у млекопитающих и у человека. В настоящее время известно 13 TLRs, из них у человека изучено 10 TLRs [25—29].

Все TLRs имеют сходное строение и представляют собой интегральные трансмембранные белки [3]. Поверхностная (ранее именуемая внеклеточной) 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 [3]. Ранее считалось, что Т- и В-лимфоциты, обеспечивающие функционирование адаптивного иммунитета, не имеют TLRs [34]. В последние годы получены данные о том, что, кроме клеток врожденного иммунитета — макрофагов, нейтрофилов [35—37], эозинофилов [38, 39], базофилов [37], тучных клеток [40, 41], TLRs присутствуют на $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-лимфоцитах [4, 42, 43], а также на В-лимфоцитах [44].

Важное значение участия TLRs в деятельности иммунной системы было доказано в экспериментальных работах на нокаут-мышях, имеющих искусственно вызванные мутации генов различных TLRs. Так, мыши, имеющие мутацию гена, кодирующего TLR4, погибали при инфицировании 1—2 колониеобразующими единицами (КОЕ) *Salmonella typhimurium*, в то время как у нормальных животных гибель происходила при введении более $2 \cdot 10^3$ КОЕ этих бактерий [30]. В других экспериментах была показана высокая восприимчивость TLR4-дефицитных мышей к *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis* и *Candida albicans* [31]. Подобные результаты были получены и при изучении роли TLRs в защите от вирусных инфекций [32]. Опубликованы результаты исследований, в которых показано участие TLRs при развитии опухолей [33].

В зависимости от локализации TLRs в клетке выделяют рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) и на мембранах внутриклеточных органелл (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) — лизосом, эндосом, аппарата Гольджи. Лигандами рецепторов, локализованных на цитоплазматической мембране, являются поверхностные структуры микроорганизмов — липопроtein, липополисахариды, флагеллин, зимозан [18, 45, 46]. Рецепторы, локализованные на мембранах внутриклеточных органелл, распознают молекулы ядерных структур микроорганизмов, но могут быть активированы и поврежденными молекулярными структурами собственно организма [47, 48].

В состоянии покоя неактивированные TLRs находятся на мембране клеток в мономерном состоянии [9]. 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- κ B) и транслокация его в ядро клетки. Связываясь с промоторными участками генов, ядерный фактор активирует синтез провос-

палительных цитокинов, молекул адгезии, костимулирующих молекул с последующей активацией структур адаптивного иммунитета [9, 27, 49]. Известен также механизм MyD88-независимой передачи активационных сигналов от TLRs. Его принципиальным отличием является то, что TIR-домен взаимодействует с адапторной молекулой TRIF (TIR-domain containing adaptor inducing IFN β) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов интерферонов α и β (IFN α и IFN β), являющихся важнейшими молекулами для дифференцировки Т-лимфоцитов [3].

Кожа человека является барьером, обеспечивающим неизменность внутренней среды организма, постоянно контактирующим с различными внешними физическими, химическими и биологическими агентами [50]. 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 [27, 51, 52]. По данным В. Baker и соавт., экспрессируемые на клетках эпидермиса TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [53]. По мнению Е. James и соавт., кератиноциты кожи здоровых лиц экспрессируют TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5 [51]. А. Pivarsci было установлено наличие TLR2 и TLR4 во всех слоях эпидермиса кожи здоровых лиц [54]. В исследованиях М. Mempel 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 [55]. Ряд авторов [7, 51] считают, что TLRs активированных кератиноцитов способны инициировать адаптивный иммунный ответ. В частности, в исследованиях S. Akira было установлено, что супернатантные TLR-стимулированные кератиноциты вызвали созревание дендритных клеток [56].

Полученные разными авторами данные свидетельствуют о том, что TLRs играют важную роль в патогенезе заболеваний кожи как инфекционной этиологии, так и неинфекционного происхождения.

Угревая болезнь (акне) — хроническое рецидивирующее заболевание сальных желез и волосяных фолликулов [96]. В 60-х годах прошлого века были опубликованы данные об этиологической и патогенетической значимости грамположительно-го микроорганизма *Propionibacteria acnes* при этом заболевании. Позже было установлено, что основной компонент клеточной стенки *P. acnes* — пептидогликан, являющийся лигандом для TLR2. В экспериментах *in vitro* J. Kim и соавт. [57] обнаружили активацию TLR2 на макрофагах кожи, вызванную *P. acnes* и сопровождавшуюся повышением синте-

за IL-12 и IL-8. При гистологическом исследовании биоптатов из очагов пораженной кожи больных акне было обнаружено повышение экспрессии TLR2 на макрофагах, локализованных вокруг волосяных фолликулов [57—59]. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между тяжестью клинических проявлений и количеством макрофагов, экспрессирующих TLR2 [60]. В исследованиях P. Liu и соавт. [61] и I. Tenaud и соавт. [62] было установлено снижение экспрессии TLR2 в коже у больных акне на фоне использования топических ретиноидов. Помимо увеличения экспрессии TLR2 у больных акне в экспериментах *in vitro* и *in vivo* было показано повышение экспрессии TLR4 на кератиноцитах эпидермиса в очагах поражения. Авторы считают, что агентом, активирующим TLR4 у больных акне, могут быть липополисахариды клеточной стенки *P. acnes* [63].

Кандидоз кожи и слизистых оболочек — заболевание, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida* [96]. У ослабленных больных ряд заболеваний, вызванных *Candida albicans*, сопровождается тяжелым течением, а нередко приводит и к летальному исходу. Углеводы, входящие в состав клеточной стенки гриба (глюканы, маннаны и хитин), вызывают развитие иммунных реакций [59]. Установлено, что некоторые из этих реакций запускаются через активацию TLRs. Например, фосфолипоманнаны распознаются TLR2, а O-связанный маннан распознается TLR4 [64, 65]. A. Pivarci и соавт. в экспериментах на культуре кератиноцитов человека продемонстрировали, что индуцированный кератиноцитами киллинг *Candida albicans* зависит от активации TLR2 и TLR4 [54]. Эти данные могут свидетельствовать о том, что TLR2 и TLR4 не только распознают компоненты *Candida albicans*, но и играют важную роль в развитии механизмов антимикробной защиты.

Герпесвирусная инфекция кожи и слизистых оболочек. Вирусы простого герпеса и ветряной оспы относятся к семейству ДНК-содержащих вирусов *Herpesviridae*, поражающих кожу и слизистые оболочки [66, 67]. Иммунные реакции, возникающие при инфицировании вирусами простого герпеса и ветряной оспы, опосредуются некоторыми TLRs. В исследованиях *in vitro* было показано, что TLR2 и TLR9 распознают гликопротеины и ДНК вирусов простого герпеса и ветряной оспы и индуцируют выработку провоспалительных цитокинов [68—70]. У пациентов с генитальной формой герпесвирусной инфекции, имеющих полиморфизм гена TLR2, рецидивы заболевания наблюдались чаще, чем у лиц, не имеющих такого полиморфизма [71]. Кроме того, у больных с нарушением функции TLR3 наблюдалось развитие герпетического энцефалита [72]. Эти данные являются прямыми доказательствами участия TLR2, TLR3 и TLR9 в иммунных реакциях кожи и слизистых оболочек, развивающихся при ин-

фицировании вирусами простого герпеса и ветряной оспы.

Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточной бактерией *Mycobacterium leprae*, характеризующееся широким спектром клинических, иммунологических и патогистологических проявлений [96]. При туберкулезном варианте лепры кожные проявления не отличаются разнообразием клинической картины, а иммунные реакции опосредованы Th1 лимфоцитами, возбудитель при этой форме заболеваний редко обнаруживается при гистологическом исследовании [73]. Лепроматозный вариант лепры характеризуется разнообразием кожных проявлений, опосредован Th2 типом клеточных иммунных реакций, при этой форме заболевания в биоптатах кожи часто обнаруживаются микобактерии [73]. В исследованиях S. Krutzik и соавт., проводимых *in vitro*, было обнаружено, что два липопротеина *Mycobacterium leprae* массой 19 и 33 кД способны вызывать активацию моноцитов и дендритных клеток через TLR2 и TLR1 [74]. У лиц, имеющих нуклеотидную замену (C > T) в позиции 2029 гена TLR2, приводящую к нарушению функции рецептора TLR2, была установлена повышенная восприимчивость к возбудителю лепры с преимущественным развитием лепроматозной формы этого заболевания [75]. Показано, что *Mycobacterium leprae* способны вызывать в очагах пораженной кожи апоптоз шванновских клеток, экспрессирующих TLR2, что сопровождается повреждением нервных стволиков [76].

Сифилис является инфекционным заболеванием, характеризующимся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы и опорно-двигательного аппарата [96]. Липопептиды клеточной стенки возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* стимулируют развитие иммунной реакции. Точный механизм иммунного ответа при сифилисе до конца не изучен, однако ряд исследователей считают, что он развивается по Th1 клеточному типу [77]. В исследованиях C. Hertz и соавт. было установлено, что липопептид *T. pallidum* способствовал увеличению синтеза IL-12 и костимулирующей молекулы B7-2 моноцитами, несущими TLR2, что сопровождалось пролиферацией Т-лимфоцитов и выработкой цитокинов Th1 профиля [78]. Еще одним важным свидетельством послужило обнаружение в составе клеточной стенки *T. pallidum* флагеллинового филамента, состоящего из полимеризованных флагеллиновых субъединиц, которые присутствуют также у грамотрицательных бактерий. В исследованиях M. Moogs и соавт. было показано, что флагеллиновые субъединицы способны взаимодействовать с TLR5, активируя NF-κB с последующей выработкой фактора некроза опухоли-α (TNF-α) [79]. В другом исследовании S. Mizel и соавт. обнаружили, что флагеллин стимулирует синтез оксида азота (NO) через активацию TLR4 и TLR5 [80].

Красная волчанка — аутоиммунное заболевание соединительной ткани со сложным патогенезом [96]. Экспериментальные данные доказывают участие TLR7, TLR8 и TLR9 в патогенезе этого заболевания. В работе T. Means и A. Luster было показано, что иммунные комплексы, содержащие ДНК, присутствующие в сыворотке крови больных, активируют TLR9, что приводит к повышению синтеза IFN- α плазмацитоидными дендритными клетками [81]. Ряд авторов рассматривают IFN- α в качестве возможного патогена у больных красной волчанкой, так как в своих наблюдениях они отмечали развитие клинических проявлений, подобных волчаночным, у больных с карциномой, получавших лечение IFN- α [82—84].

Атопический дерматит — аллергическое заболевание кожи, возникающее у лиц с наследственной предрасположенностью, характеризующееся гиперчувствительностью к специфическим и неспецифическим раздражителям [96]. В зависимости от характера воспалительного процесса атопический дерматит характеризуется Th1 или Th2 типом иммунных реакций. Роль TLRs в патогенезе этого заболевания до конца не изучена. В литературе приводятся данные о влиянии бактериальной микрофлоры на течение воспалительного процесса у больных атопическим дерматитом [85]. В частности, была установлена взаимосвязь тяжести течения атопического дерматита у детей и показателей обсемененности кожи стафилококковой флорой [86], выявлена перестройка микробиоценоза кожи при экземе [87], показано увеличение уровня антибактериальных пептидов (β -дефензина, кателецидина и дермцидина) в очагах пораженной кожи. В исследованиях ряда авторов установлена роль полиморфизма генов TLRs и/или молекул сигнальных путей у больных атопическим дерматитом. В частности, более повышенную восприимчивость к *S. Aureus* и понижение способности к его элиминации наблюдали в группе больных атопическим дерматитом, имеющих нуклеотидную замену (R > Q) в позиции 753 гена TLR2 по сравнению с больными, не имеющими такого полиморфизма [88]. Другие исследования опровергают связь полиморфизма TLR2 с тяжестью течения заболевания у больных атопическим дерматитом. В исследованиях N. Novak и соавт. [89] и T. Schimming и соавт. [90] приводятся данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм генов TLR2, TLR9 и TOLLIP может приводить к ингибированию функции адаптерных белков, участвующих в каскаде передачи сигнала. Это приводит к нарушению функционального реагирования и повышению восприимчивости больных атопическим дерматитом к бактериальным и вирусным инфекциям [89, 90].

Псориаз — заболевание мультифакторной природы, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением, наличием мономорфных высыпаний на коже, нередко сопровождающееся во-

влечением в патологический процесс суставов [96]. В исследованиях ряда авторов было показано присутствие TLRs на кератиноцитах. E. Vegone и соавт. обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса у больных псориазом [91]. В исследованиях B. Baker в пораженной коже у больных псориазом была выявлена более 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 более выражена в нижних рядах шиповатого слоя, располагающихся сразу над базальным слоем [53]. В исследованиях J. Curry и соавт. установлено уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса в пораженной коже больных псориазом по сравнению с кожей здоровых испытуемых [92].

В исследованиях L. Miller и соавт. обнаружено, что повышение уровня фактора роста кератиноцитов у больных псориазом было связано с увеличением экспрессии TLR5 и TLR9 и сопровождалось увеличением TLR-зависимой продукции провоспалительного цитокина IL-8 [93]. Интересные данные приводятся в работе K. Fitzgerald и соавт., которыми было установлено, что нанесение на кожу больных псориазом препарата имиквимод (агониста TLR7) приводило к ухудшению состояния больных псориазом и увеличению площади высыпаний. На основании этих наблюдений авторы сделали вывод о том, что активация TLRs играет существенную роль при обострении псориазического процесса [94]. Другими исследователями было продемонстрировано, что антимикробный пептид кателецидин, уровень которого повышен в коже больных псориазом, может влиять на собственную ДНК, способствуя ее преобразованию, вызывающему активацию TLR9 на плазмацитоидных дендритных клетках [95]. Этот процесс сопровождался повышением продукции IFN- α . Авторы рассматривают данный процесс как возможный вариант запуска аутоиммунного процесса у больных псориазом через активацию TLRs.

Заключение

Различные клеточные структуры кожи имеют рецепторы к патогенам, специфически распознающие молекулярные структуры, в качестве которых могут выступать как экзогенные патогены, так и вещества эндогенного происхождения. При дальнейших исследованиях перечень молекулярных структур, относящихся к патогенассоциированным молекулярным образам (pathogen-associated molecular patterns), будет несомненно увеличиваться. Обнаружение патогенраспознающих рецепторов на клетках кожи свидетельствует о том, что они, являясь структурами врожденного иммунитета, инициируют формирование адаптивного имму-

нитета. Одним из важных классов сигнальных патогенраспознающих рецепторов, присутствующих в коже, являются Toll-подобные рецепторы, которые после связывания с лигандом претерпевают конформационные изменения и формируют молекулярный каскад передачи сигнала к ядру клетки, что приводит к транскрипции генов провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и костимулирующих молекул, инициирующих развитие адаптивного иммунного ответа. Получены сведения об изменении функциональной активности некоторых TLRs при различных дерматозах. Их участие в патогенезе заболеваний кожи инфекционной этиологии закономерно и объясняется контактом кожного барьера с патогенной флорой. Полученные доказательства активации TLRs при развитии дерматозов неинфекционного происхождения до настоящего времени не имеют достоверных объяснений, но свидетельствуют о многогранности их функции. Имеющиеся данные диктуют необходимость проведения дальнейших исследований, которые будут способствовать получению сведений о патогенезе иммуноопосредованных дерматозов, сопровождающихся активацией TLRs.

Литература

- Clark R., Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 4: 629–37.
- Хайтов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010.
- Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009; 256.
- Gibson J., Gow N., Wong S.Y. Expression and Funktion of innate Pattern Recognition Receptors in T and B cells. *Immun., Endoc & Metab. Agents in Med Chem* 2010; 10: 11–20.
- Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 335–76.
- Толстопятова М.А., Буслаяева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. *Педиатрия* 2009; 87: 1: 115–120.
- Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет. *Казанский медицинский журнал* 2004; 85: 3: 161–67.
- Janeway C.A. Approaching asymptome? Evolution and revolution in immunology. *Cold. Spring. Harb. Symp Quant Biol* 1989; 54: 1–13.
- Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology* 2001; 1: 1:135–145.
- Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity. *International Immunology* 2005; 17: 1: 1–14.
- Быкова В.П., Калинин Д.В. Иммунный барьер слизистых оболочек в современном прочтении: Клиническая лекция. *Рос. ринол.* 2009; 1: 40–42.
- Kawasaki K., Akashi S., Shimazu R. et al. Mouse Toll-like receptor 4-MD-2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction by Taxol. *J Biol Chem* 2000; 275: 2251–60.
- Sabroe R.F., Read R.C., Whyte M.K.B. et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *Immunol* 2003; 171: 1630–38.
- Jared B., Chisholm D., Lebet L. et al. House dust extracts elicit Toll-like receptor-dependent dendritic cell responses. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1: 185–191.
- Schmidt M., Raghavan B., Müller V. et al. Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nature Immunol* 2010; 11: 814–19.
- Ohashi K., Burkart V., Flohe S., Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor 4 complex. *J Immunol* 2000; 164: 558–61.
- Okamura Y., Watari M., Jerud E.S. et al. The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001; 276: 10229–33.
- Sabroe R.F., Read R.C., Whyte M.K. et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *Immunol* 2003; 171: 1630–38.
- Smiley S.T., King J.A., Hancock W.W. Fibrinogen stimulates macrophage chemokine secretion through toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001; 167: 2887–94.
- Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. *Иммунология* 2005; 6: 368–77.
- Хайтов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. *Иммунология* 2009; 1: 66–76.
- Hansson G.K., Edfeldt K. Toll to be Paid at the gateway to the vessel wall. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1085–87.
- Lemaire B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffman J.A. The dorso-ventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86: 973–83.
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388: 394–97.
- Takeuchi O., Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* 2010; 140: 805–820.
- Pelsson-McDermott E.M. and O'Neill L.A.J. Building an immune system from nine domains. *Biochemical Society Transactions* 2007; 35: 6: 1437–1444.
- Valins W., Amini S., Berman B. 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; 3: 9: 20–29.
- Xiang M., Fan J. Pattern Recognition Receptor-Dependent Mechanisms of Acute Lung Injury. *Molmed* 2010; 16: 1–2: 69–82.
- Cario E. Toll-like Receptors in Inflammatory Bowel Diseases: A Decade Later. *Inflamm. Bowel Dis* 2010; 16: 1583–1597
- O'Brien A., Rosenstreich D., Scherl et al. Genetic control of susceptibility to *Salmonella typhimurium* in mice: role of the LPS gene. *J Immunol* 1990; 124: 20–24.
- Netea M.G., Van Der Graaf C., Vonk A. et al. The role of Toll-like receptors in the defense against disseminated candidiasis. *J Infect Dis* 2002; 185: 1483–89.
- Latz E., Visintin A., Espevik T., Golenbock D. Mechanisms of TLR9 activation. *J Endotoxin Res* 2004; 10: 406–12.
- Шебляков Д.В., Логунов Д.Ю., Тухватулин А.И. Шмаров М.М. и соавт. Толл-подобные рецепторы (TLR) и их значение в опухолевой прогрессии. *Acta Naturae* 2010; 2: 3(6): 28–37.
- Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol* 2007; 19: 1: 24–32.
- Claudine R.R., Wilkie B.N. Toll-like receptor, MHC II, B7 and cytokine expression by porcine monocytes and monocyte-derived dendritic cells in response to microbial pathogen-associated molecular patterns. *Vet Immunol. Immunopathol* 2005; 107: 3: 23247–56.
- Kokkinopoulos I., Jordan W.J., Ritter M.A. Toll-like receptor mRNA expression patterns in human dendritic cells and monocytes. *Mol Immunol* 2005; 42: 8: 957–968.
- Sabroe I., Jones E.C., Usher L.R. et al. Toll-like receptor (TLR2) and TLR4 in human peripheral blood granulocytes: a critical role for monocytes in leukocyte lipopolysaccharide responses. *J Immunol* 2002; 168: 4701–10.
- Plotz S.G., Lentschat A., Beherendt H. et al. The interaction of human peripheral blood eosinophils with bacterial lipopolysaccharide is CD14 dependent. *Blood* 2001; 97: 235–41.
- Wong C.K., Cheung P.F.Y., Ip W.K., Lam C.W.K. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J. Respir. Cell Mol Biol* 2007; 37: 85–96.
- Supajatura V., Ushio H., Nakao et al. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by toll-like receptor 4. *J Immunol* 2001; 167: 2250–56.
- Vliagoftis H., Befus A.D. Rapidly changing perspectives about mast cells at mucosal surfaces. *Immunol Rev* 2005; 206: 190–203.

42. Sobek V., Birkner N., Falk I. et al. Direct Toll-like receptor 2 mediated co-stimulation of T cells in the mouse system as a basis for chronic inflammatory joint disease. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 5: 433–46.
43. Tabiasco J., Devèvre E., Rufer N. et al. Human effector CD8+ T-lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. *J Immunol* 2006; 177: 8708–13.
44. Trembl L.S., Carlesso G., Hoek K.L. et al. TLR stimulation modifies BlyS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. *J Immunol* 2007; 178: 7531–39.
45. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Intern Immunol* 2005; 17: 1: 1–14.
46. Hayashi F., Shmith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410: 1099–1103.
47. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat. Rev. Immunol* 2006; 6: 823–35.
48. Rifkin I.R., Leadbetter E.A., Busconi L. et al. Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005; 204: 27–42.
49. Akira A., Takeda K. Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499–511.
50. Renn C.N., Sanchez D.J., Ochoa M.T. et al., TLR activation of langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J of Immunol* 2006; 177: 1: 298–305.
51. James E., McInturff R., Modlin J. K. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol* 2005; 1: 1–8.
52. Begon E., Michel L., Flageul B., Beaudoin I. et al. 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: 497–506.
53. 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. *Br J Dermatol* 2003; 148: 670–679.
54. Pivarsci A., Bodai L., Rethi B. et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* 2003; 15: 721–730.
55. 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 Dermatol* 2003; 121: 1389–1396.
56. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nature Immunol* 2001; 2: 675–680.
57. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 3: 1535–41.
58. Arancibia S.A., Caroll J. B., Aguirre I. M., Silva P. et al. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses. *Biol Res* 2007; 40: 97–112.
59. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008; 24: 71–87.
60. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2008; 8: 3: 144–155.
61. Liu P.T., Krutzik S.R., Kim J., Modlin R.L. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J. Immunol* 2005; 174: 5: 2467–70.
62. Tenaud I., Khammari A., Dreno B. In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesion. *Exp. Dermatol.* 2007; 16: 6: 500–06.
63. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C. et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005; 153: 6: 1105–1113.
64. Jouault T., Iбата-Ombetta S., Takeuchi O., Trinell P.A. et al. *Candida albicans* phospholipomannan is sensed through toll-like receptors. *J Infect Dis* 2003; 188: 1: 165–72.
65. Netea M.G., Gow N.A., Munro C.A., Bates S. et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest* 2006; 116: 6: 1642–50.
66. Barton G.M. Viral recognition by Toll-like receptors. *Semin Immunol* 2007; 19: P. 33–40.
67. Wang J.P., Kurt-Jones E.A., Shin O.S., Manchak M.D. et al. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J Virol* 2005; 79: 20: 12658–66.
68. Sato A., Linehan M.M., Iwasaki A. Dual recognition of herpes simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 46: 17343–48.
69. Aravalli R.N., Hu S., Rowen T.N., Palmquist J.M. et al. Cutting edge: TLR2-mediated proinflammatory cytokine and chemokine production by microglial cells in response to herpes simplex virus. *J Immunol* 2005; 175: 7: 4189–93.
70. Lund J.M., Linehan M.M., Iijima N., Iwasaki A. Cutting edge: Plasmacytoid dendritic cells provide innate immune protection against mucosal viral infection in situ. *J Immunol* 2006; 177: 11: 7510–14.
71. Bochud P.Y., Magaret A.S., Koelle D.M. Aderem A. et al. Polymorphisms in TLR2 are associated with increased viral shedding and lesion rate in patients with genital herpes simplex virus Type 2 infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 4: 505–09.
72. Zhang S.Y., Jouguay E., Ugolini S., Smahi A. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 2007; 317: 1522–27.
73. Walker S.L., Lockwood D.N., Leprosy. *Clin Dermatol* 2007; 25: 2: 165–172.
74. Krutzik S.R., Ochoa M.T., Sieling P.A., Uematsu S. et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med* 2003; 9: 525–32.
75. Bochud P.Y., Hawn T.R., Aderem A. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol* 2003; 170: 7: 3451–54.
76. Oliveira R.B., Ochoa M.T., Sieling P.A., Rea T.H. et al. expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun* 2003; 71: 3 :1427–33.
77. Sieling P.A., Chung W., Duong B.T. et al. Toll-like receptor ligands as adjuvants for human Th1 responses. *J Immunol* 2003; 170: 194–200.
78. Hertz C.J., Kiertscher S.M., Godowski P.J. et al. Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via Toll-like receptor 2. *J Immunol* 2002; 166: 2444–50.
79. Moors M.A., Li L., Mizel S.B. Activation of interleukin-1 receptor associated kinase by gram-negative flagellin. *Infect Immunol* 2001; 69: 4424–29.
80. Mizel S.B., Honko A.N. Moors M.A. et al. Induction of macrophage nitric oxide production by Gram-negative flagellin involves signaling via heteromeric Toll-like receptor5/ Toll-like receptor4 complex. *J Immunol* 2003;170: 6217–23.
81. Means T.K., Luster A.D. Toll-like receptor activation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1062: 242–51.
82. Ronnblom L.E., Alm G.V., Oberg K.E. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1990; 115: 178–83.
83. Ronnblom L.E., Alm G.V., Oberg K.E. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med* 1990; 227: 207–10.
84. Ehrestein M.R., McSweeney E., Sware M. et al. Appearance of anti-DNA antibodies in patients treated with interferon-alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 279–80.
85. Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151–60.
86. Текучева Л.В. Мониторинг стафилококковой микрофлоры у больных атопическим дерматитом/ Текучева Л.В., Зайцева Е.В., Арзуманян В.Г. и др. *Вестн. дерматол. и венерол.* 2006; 5: 69–72.
87. Глебова Н.С. Особенности микробиоценоза кожи и кишечника при экземе на фоне *Blastocystis hominis*. Дисс. ...канд. биол. наук. Ульяновск. 2007.
88. Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L., Arbour N.C. et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 2000; 68: 11: 6398–401.

89. Novak N., Yu C.F., Bussman C., Maintz L. et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy* 2007; 62: 7: 766—72.
90. Schimming T.T., Parwer Q., Petrasch-Parwez E., Nothnagel M. et al. Association of toll-interacting protein gene polymorphisms with atopic dermatitis. *BMC Dermatol* 2007; 7: 3.
91. Begone E., Michel L., Flageul B. et al. 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: 497—506.
92. Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B. et al. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 178—186.
93. Miller L.S., Sorensen O.E., Liu P.T., Jalian H.R. et al. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2005; 174: 10: 6137—43.
94. Fitzgerald K.A., O'Neill L.A. The role of the interleukin-1/Toll-like receptor superfamily in inflammation and host defence. *Microbes Infect* 2000; 2: 8: 933—43.
95. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449: 7162: 564—569.
96. Фишпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. Дерматология. Атлас-справочник. 1088 с., 612 илл. Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл — «Практика».

ВАЛТРЕКС®
ВАЛАЦИКЛОВИР

становится
дешевле!

в аптеках города*

СНИЖЕНИЕ ЦЕНЫ
НА **30%**
на Валтрекс N42
с 20 марта
2011 года



* - Цены компании-производителя. Компания ЗАО "ГлаксСмитКляйн Трейдинг" не несет ответственности за стоимость препарата в аптеках.

Показания к применению: лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса, включая впервые выявленный и рецидивирующий генитальный герпес. Лечение опоясывающего герпеса. Валацикловир — L-валиновый эфир ацикловира, ациклического аналога гуанинового нуклеотида. Под воздействием валацикловиркиназы в организме человека быстро и полностью превращается в ацикловир и вален. Ацикловир обладает *in vitro* специфической ингибирующей активностью в отношении вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вируса варицелла-зостер (ВЗВ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6-го типа. Ацикловир ингибирует синтез вирусной ДНК сразу после фосфорилирования и превращения в активную форму (ацикловиртрифосфат). Противопоказания: Валтрекс противопоказан больным с гиперчувствительностью к валацикловиру, ацикловиру и любому вспомогательному ингредиенту, входящему в состав препарата. Способ применения: При лечении инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, Валтрекс назначается в дозе 500 мг 2 раза в сутки. В качестве альтернативы для лечения лабиального герпеса эффективно назначение Валтрекса в дозе 2 г дважды в день в течение 1 дня. В случае рецидивов лечение должно продолжаться 3 или 5 дней. При лечении опоясывающего герпеса Валтрекс назначается в дозе 1000 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней. При рецидивах вируса простого герпеса идеальным считается назначение Валтрекса в продромальном периоде или сразу же после появления первых симптомов заболевания. Дозу Валтрекса рекомендуется уменьшать у пациентов со значительным снижением функции почек. Побочные эффекты: Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, дискомфорт в животе. Со стороны крови: редкие случаи тромбоцитопении. Со стороны кожи: различные высыпания на коже, включая крапивницу, фоточувствительность, зуд. Со стороны почек: редко нарушение функции почек. Со стороны печени: редко наблюдается обратимое нарушение функциональных печеночных тестов, которое иногда рассматривают как проявление гепатита. Неврологические: головная боль, усталость. Особые указания: Супрессивная терапия Валтрексом снижает риск передачи генитального герпеса, но не исключает его полностью и не приводит к полному излечению. Терапия Валтрексом рекомендуется в сочетании с безопасным сексом. Состав: Каждая таблетка Валтрекса содержит 500 мг валацикловира в виде гидрохлорида. Валтрекс является противовирусным средством. Форма выпуска: Таблетки 500 мг, в упаковке 10 и 42 таблетки. Препарат отпускается по рецепту врача. Регистрационный номер: П N015441/01

Перед применением следует ознакомиться инструкцией по медицинскому применению препарата.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО "ГлаксСмитКляйн Трейдинг" по адресу: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корпус 3, 5-й этаж. Бизнес-Парк "Крылатские Холмы", тел. (495) 777 89 00, факс (495) 777 89 01.

ValAdv.16.11.2010

gsk
GlaxoSmithKline