**УДК 616.517-02-092-078:57.083.3**

**TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ РОЛЬ В ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ПСОРИАЗЕ**

*Дащук А.М. Плотникова В.В.*

*Харківський національний медичний університет*

***Ключевые слова:*** *псориаз, TOLL-подобные рецепторы, хронические дерматозы.*

Псориаз– одно из самых распространенных хронических заболеваний кожи, которое протекает годами, с рецидивами и ремиссиями. По статистическим данным псориазом страдает **около** 2% населения земного шара (например, в Дании - 2,9%, в Северной Европе (включая Англию) – 2%, США - 1,4%, Китае - 0,37%).

Имеются единичные сообщения о повышении количества Toll-рецепторов в коже больных псориазом.

Толл-подобные рецепторы (TLRs) являются классом консервативных рецепторов, которые распознают патоген ассоциированные микробные структуры. Эти рецепторы также экспрессируются на клетках кожи, в том числе кератиноцитах, меланоцитах и клетках Лангерганса. Система врожденного распознавания, сформированная в процессе эволюции позвоночных, реализуется с помощью клеток-эффекторов, участвующих в первой линии защиты от всех антигенно чужеродных соединений. К ним относят следующие типы: эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, тучные клетки, NK клетки и др. Данные эффекторы обладают фагоцитарной и киллерной активностью, обеспечивают сеть сигналов, активирующих и направляющих антигенспецифический ответ клетками адаптивной иммунной системы. Эти клетки служат мостиком между патогенассоциироваными молекулярными структурами (PAMPs) и антигенспецифическими клетками адаптивного иммунного ответа, транслируют сигналы специфических наследственно закодированных рецепторов (PRRs) в растворимые медиаторы, которые связываются с Т и В клетками через специфические цитокин/хемокиновые рецепторы. Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления и обеспечивающих активацию различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления. Из нескольких функционально различных классов PRRs наиболее хорошо охарактеризованы Toll-подобные рецепторы (TLRs), относящиеся к сигнальным PRRs и являющиеся важным компонентом врожденной иммунной системы. Многочисленные экспериментальные исследования, а также накапливающиеся результаты из клинической практики убедительно свидетельствуют о ключевой роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе иммунопатологических заболеваний [1,2,3].

Первый рецептор toll семейства был обнаружен у плодовой мушки Drosophila melanogaster в 1992 г. [4] как компонент, принимающий участие в эмбриональном развитии дрозофил (контроль дорсо-вентральной полярности эмбриона) [5, 6]. Позднее J. Hoffman и соавт. установили, что toll-рецептор вовлечен в иммунный ответ у взрослых мух [7]. Дрозофилы, мутантные по toll-гену, были высоко-восприимчивы к грибковым инфекциям. Последующие исследования показали наличие гомологов toll-рецептора дрозофил у млекопитающих, которые получили название toll-like рецепторы[8-10]. В организме человека большинство TLRs экспрессируются макрофагами, моноцитами, нейтрофилами, имеются данные о наличии их на эпителиоцитах кишечника, эндотелии сосудов и кератиноцитах кожи. Необходимо отметить, что Т-и В-лимфоциты, являющиеся компонентами адаптивного иммунитета, не имеют PRRs и не способны распознавать PAMPs.

В зависимости от хромосомной локализации, геномной 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]

**Таблица 1**

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

|  |  |
| --- | --- |
| ***Подсемейство TLRs*** | ***Члены подсемейств*** |
| TLR2 | TLR1, TLR2, TKR6, TLR10 |
| TLR3 | TLR3 |
| TLR4 | TLR4 |
| TLR5 | TLR5 |
| TLR9 | TLR7, TLR8, TLR9 |

Пути передачи сигнала, активирующиеся через TLRs, разделяют на общие и специфические [11]. 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) В свою очередь адаптерные белки ассоциированы со специфическими ферментами — протеинкиназами (IRAK, TBK1 IKKi), которые при соединении с рецепторным комплексом подвергаются аутофосфорилированию и связываются с адаптером TRAF 6. В конечном итоге происходит высвобождение ядерного фактора NF-kB (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).

Кожа человека является барьером, обеспечивающим неизменность внутренней среды организма, постоянно контактирующим с различными внешними физическими, химическими и биологическими агентами. 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 [12-14]. По данным B. Baker и соавт., экспрессируемые на клетках эпидермиса TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [15]. По мнению E. James и соавт., кератиноциты кожи здоровых лиц экспрессируют TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5. A. Pivarcsi было установлено наличие TLR2 и TLR4 во всех слоях эпидермиса кожи здоровых лиц [14]. В исследованиях M. 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 [16]. Ряд авторов [13] 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 [17].

Роль TLRs очень мало изучена при хронических дерматозах, в частности при псориазе. E. Btgone и соавт. [18] обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермису больных псориазом. В исследованиях B. Baker 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. J. Curry и соавт. обнаружили уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса пораженной кожи больных псориазом по сравнению с кожей здоровых лиц [19]. Так же Катунина и соавт. обнаружили, что у больных псориазом 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 волосяных фоликулов [20].

**Заключение.** Обнаружение патогенраспознающих рецепторов на клетках кожи свидетельствует о том, что они, являясь структурами врожденного иммунитета, инициируют формирование адаптивного иммунитета. 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. Полученные данные свидетельствуют о том, что TLRs играют важную роль в патогенезе заболеваний кожи как инфекционной этиологии, так и неинфекционного происхождения. Активации TLRs при псориазе свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, которые будут способствовать получению новых данных об этиопатогенезе иммуноопосредованных дерматозов, сопровождающихся активацией TLRs,а также оптимизации терапии таких больных.

**Литература**

1. Clark R., Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. J Invest Dermatol 2005; 125: 4: 629—37.

2. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010.

3. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознаю-

щих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009; 256.

4. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity: the vitues of a nonclonal system of recognition. Cell. 1997; 91: 295—298.

5. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет. Казанский мед. журн. 2004; 85: 3: 161—67.

6. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. Педиатрия. 2009; 87: 1: 115—120

7. 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.

8. Sandor F., Buc M. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands. Folia biol (Praha). 2005; 51: 148—156.

9. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Nature. 1997; 388: 394—97.

10. Rock F.L., Hardiman G., Timains J.C., Kastelein R.A., Bazan J.F. Proc nat Acad Sci USA. 1998; 95: 588—93.

11. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Macmillan Magazine Ltd. 2001; 135—145.

12. 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.

13. James E., Mclnturff 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.

14. Pivarcsi A., Bodai L., Rethi B. et al. Expression and function of Tolllike receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immunol 2003;15: 721—730.

15. 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.

16. 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.

17. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nature Immunol 2001; 2:675—680.

18.Btgone E., Michel L., Flageul B. et al Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. Europ J Derm. 2007; 17; 6: 497—506.

19. 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.

20. Katunina O.R. et al. Functions of Toll-like receptors as an inborn immunity component and their participation in the pathogenesis of dermatoses of different etiologies J Exp Med2011, 2: 18-25

**TOLL-ПОДІБНІ РЕЦЕПТОРИ ТА ЇХ РОЛЬ В ЗАПАЛЬНІЙ РЕАКЦІЇ ПРИ ПСОРІАЗІ**

*Дащук А.М. Плотникова В.В.*

Псоріаз - одне з найпоширеніших захворювань шкіри, яке носить хронічний характер. Відкриття TOLL-рецепторів і виявлення їх підвищеної кількості в шкірі хворих на псоріаз дають можливості для більш глибокого вивчення його етіології та патогенезу. У статті докладно розглянуто класифікація і будова TOLL-рецепторів, а також їх участь у регуляції та ініціації імунної відповіді при псоріазі.

**TOLL-LIKE RECEPTORS AND THEIR ROLE IN THE INFLAMMATORY RESPONSE IN PSORIASIS**

*Daschuk AM Plotnikova V.V.*

Psoriasis - one of the most common chronic skin diseases. Opening TOLL-receptors and detection of an increased amount in the skin of psoriasis patients provide opportunities for more in-depth study of its etiology and pathogenesis. The article discussed in detail classification and structure TOLL-receptors, and their involvement in the initiation and regulation of immune response in psoriasis.