УДК 616.517-02-092-078:57.083.3

**ТОЛЛ-ПОДІБНІ РЕЦЕПТОРИ ТА ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ШКІРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ПРИКЛАДІ ПСОРІАЗУ**

Почерніна В.В., Дащук А.А.

*Харківський національний медичний університет*

***Ключові слова****:* псоріаз, TOLL-подібні рецептори, хронічні дерматози

Толл-подібні рецептори (TLRs) є класом консервативних рецепторів, які розпізнають патоген асоційовані мікробні структури. Ці рецептори також експресуються на клітинах шкіри, у тому числі кератиноцитах, меланоцитах і клітинах Лангерганса. Система вродженого розпізнавання, сформована в процесі еволюції хребетних, реалізується за допомогою клітин-ефекторів, що беруть участь в першій лінії захисту від усіх антигенно чужорідних сполук. До них відносять такі типи: епітеліальні клітини, макрофаги, дендритні клітини, гранулоцити, гладкі клітини, NK клітини та ін. Дані ефектори володіють фагоцитарної та киллерной активністю, забезпечують мережу сигналів, що активують і направляючих антігенспеціфічну відповідь клітинами адаптивної імунної системи. Ці клітини служать містком між патогенассоційованими молекулярними структурами (PAMPs) і антігенспеціфічними клітинами адаптивної імунної відповіді, транслюють сигнали специфічних спадково закодованих рецепторів (PRRs) в розчинні медіатори, які зв'язуються з Т і В клітинами через специфічні цитокін / хемокінові рецептори. Одним з ключових по значущості подій є синтез комплексу прозапальних цитокінів, стимулюючих більшість етапів запалення і які забезпечують активацію різних типів клітин, що беруть участь у підтримці і регуляції запалення. З декількох функціонально різних класів PRRs найбільш добре охарактеризовані Toll-подібні рецептори (TLRs), що відносяться до сигнальним PRRs і є важливим компонентом вродженої імунної системи. Численні експериментальні дослідження, а також результати з клінічної практики переконливо свідчать про ключову роль Toll-подібних рецепторів у патогенезі імунопатологічних захворювань [1,2].

У разі появи бактеріальної, вірусної або фунгальної інфекції саме TLR дізнаються характерні для патогена структури і запускають каскади вродженого імунітету, приводячи до активації транскрипційних факторів NF-κB, AP-1 і IRF, які, в свою чергу, запускають каскади імунного захисту і запалення, приводячи до підвищення продукції цитокінів та хемокінів, наприклад фактора некрозу пухлини (TNF-α) і гамма-інтерферону (IFN-γ) (Di Meglio P. etal., 2011).

Перший рецептор toll сімейства був виявлений у плодової мушки Drosophila melanogaster в 1992 р як компонент, що бере участь в ембріональному розвитку дрозофіл (контроль дорсо-вентральній полярності ембріона) [3]. Пізніше J. Hoffman і співавт. встановили, що toll-рецептор залучений в імунну відповідь у дорослих мух [4]. Дрозофіли, мутантні по toll-гену, були високо-сприйнятливі до грибкових інфекцій. Подальші дослідження показали наявність гомологів toll-рецептора дрозофіл у ссавців, які отримали назву toll-like рецептори [5]. В організмі людини більшість TLRs експрессируются макрофагами, моноцитами, нейтрофілами, є дані про наявність їх на епітеліоцитах кишечника, ендотелії судин і кератиноцитах шкіри. Необхідно відзначити, що Т-і В-лімфоцити, які є компонентами адаптивного імунітету, не мають PRRs і не здатні розпізнавати PAMPs.

**Таблиця 1**

**Класифікація TLRs людини в залежності від хромосомної локалізації, геномної структури і амінокислотних послідовностей.**

|  |  |
| --- | --- |
| ***Подродина TLRs*** | ***Члени подродин*** |
| TLR2 | TLR1, TLR2, TKR6, TLR10 |
| TLR3 | TLR3 |
| TLR4 | TLR4 |
| TLR5 | TLR5 |
| TLR9 | TLR7, TLR8, TLR9 |

Шляхи передачі сигналу, що активуються через TLRs, поділяються на загальні та специфічні [6]. Загальний сигнальний шлях індукують усі TLRs, а специфічні шляхи активуються лише деякими з них. У неактивному стані TLRs знаходяться в мембрані у вигляді мономерів. При зв'язуванні лігандів і активації толл-подібні рецептори димеризуються і зазнають конформаційні зміни, після чого відбувається зв'язування з TIR-доменуміщуючими адаптерними білками (MyD 88, TOLLIP, TIRAP) У свою чергу адаптерні білки асоційовані зі специфічними ферментами - протєїнкиназами (IRAK, TBK1 IKKi) , які при з'єднанні з рецепторним комплексом піддаються аутофосфорілюванню і зв'язуються з адаптером TRAF 6. в кінцевому підсумку відбувається вивільнення ядерного фактора NF-kB (nuclear factor kappa B), який переміщується в ядро клітини і стимулює активацію транскрипції генів, індукують експресію цитокінів, антимікробних пептидів , костимулюючих молекул і молекул адгезії, що залучають клітини адаптивного імунітету у вогнище запалення. Специфічні сигнальні шляхи, що активуються окремими TLRs, стимулюють інші транскрипційні фактори (AP-1, IF-IL-6, IRF-3, STAT).

Роль і функція TLRs в шкірі людини стала предметом вивчення порівняно нещодавно. У зарубіжній літературі наводяться нечисленні відомості про наявність різних TLRs на кератиноцитах різних шарів епідермісу здорових осіб [6,7]. За даними B. Baker і співавт., експресовані на клітинах епідермісу TLRs можуть зазнавати зміни в міру просування кератиноцитів від базального шару епідермісу до рогового [8]. На думку E. James і співавт., Кератиноцити шкіри здорових осіб експресують TLR1, TLR2, TLR4 і TLR5. A. Pivarcsi було встановлено наявність TLR2 і TLR4 у всіх шарах епідермісу шкіри здорових осіб [9]. У дослідженнях M. Mempel і співавт. показано, що культура первинних кератиноцитів здорової людини виробляє TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 і TLR9. У той же час TLR4, TLR6, TLR7 і TLR8 в цій же культурі не були виявлені [10]. Ряд авторів вважають, що TLRs активованих кератиноцитів здатні ініціювати адаптивну імунну відповідь. Зокрема, в дослідженнях S. Akira було встановлено, що супернатантні TLR-стимульовані кератиноцити викликали дозрівання дендритних клітин [11].

Роль TLRs дуже мало вивчена при хронічних дерматозах, зокрема при псоріазі. E. Btgone і співавт. [12] виявили виражену експресію TLR1 на кератиноцитах базального шару епідермісу хворих на псоріаз. У дослідженнях B. Baker в ураженій шкірі хворих на псоріаз виявлено виражена експресія TLR2 в верхніх рядах шипуватого шару епідермісу, в той час як в шкірі здорових осіб і неураженній шкірі хворих на псоріаз експресія TLR2 була виявлена в нижніх рядах шипуватого шару, що розташовувалися над базальним шаром. J. Curry та співавт. виявили зменшення експресії TLR5 на кератиноцитах базального шару епідермісу ураженої шкіри хворих на псоріаз в порівнянні з шкірою здорових осіб [13]. Так само Катуніна і співавт. виявили, що у хворих на псоріаз в дермі експресія TLR2 і TLR4 спостерігалася на ендотелії кровоносних судин, клітинах макрофагального і гістіоцитарного ряду запальних інфільтратів, на епітеліоцитах потових залоз і зовнішньої кореневої піхви волосяних фолікул [14].

На сьогоднішній день передбачувана модель розвитку захворювання така: під впливом факторів зовнішнього середовища у індивідуумів, які несуть локуси схильності до псоріазу, відбувається ініціація захворювання. Білки LL-37, які продукують кератиноцитами у відповідь на травму або на інші провокуючі фактори, зв'язуються з фрагментами власної ДНК або РНК, які виділяють вмираючі або знаходяться під впливом стресу клітини. У таких комплексах нуклеїнові кислоти захищені від деградації. Комплекси LL-37 c нуклеїновими кислотами впізнаються рецепторами плазмоцитарних дендритних клітин (pDC) і транспортуються в ендосомні компартменти pDCs, де активують TLR9 і TLR7 і запускають продукцію IFN-α [15]. Крім того, віднайдені кератиноцитами у відповідь на провокуючі фактори цитокіни IL-1β, IL-6, TNF-α, комплекси LL-37 c нуклеїновими кислотами, а також IFN-α, активують дермальні дендритні клітини (DDC), які при цьому починають продукувати TNF-α і IL-6 [16].

Частина активованих DDC мігрує в лімфовузли, а інші стають прозапальними дермальними дендритними клітинами (iDDC), які продукують IL-23, TNF-α і велику кількість оксиду азоту NO, який грає важливу роль в придушенні активності бактеріальних і пухлинних клітин, а також підсилює запальне оточення , оскільки утворює велику кількість вільних радикалів. Одночасно у вогнищі запалення накопичується супероксид, який викликає пошкодження білків і ліпідів клітинних мембран, що пояснює його цитотоксичну дію на клітини. Під впливом прозапального оточення моноцити (Mo), що циркулюють в крові, мігрують в шкіру. Ці моноцити є потенційними попередниками дендритних клітин, і під впливом гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF), що виділяється кератиноцитами, нейтрофілами, макрофагами, огрядними клітинами, лімфоцитами і фібробластами, можуть розвиватися в дендритні клітини (так звані moDCs). Цьому процесу сприяє IFN-α, продукується pDCs, а також комплекси ДНК і РНК з LL37, які прискорюють фенотипічне і фізіологічне дозрівання moDCs, активованих IFN-α. Надалі moDCs самі продукують інтерферони, беручи участь в подальшій ампліфікації популяції цього типу клітин [15].

Активовані DDC в лімфовузлах презентeютm антиген Т-лімфоцитам, викликаючи їх диференціювання в популяції Т-хелперів 1, 17 і 22 (Th1, Th17, Th22), а також цитотоксичних Т-лімфоцитів 17 (Tc17). Кератиноцити виділяють хемокіни CCL20 і CCL17, що викликає міграцію Th17 і Tc17, несучих рецептори CLA, CCR4 і CCR6, по лімфатичних і кровоносних судинах в псоріатичну дерму. Продукується iDDC IL 23A активує Th17 і Tc17, які починають продукувати прозапальні цитокіни - IL-17А, IL-17F, IL-22 і IFN-γ. IL-17А і IL-17F впливають на кератиноцити, які починають більш активно продукувати хемокіни і АМP, які залучають нейтрофіли і Th1, Th17 і Th22. Нейтрофіли, які інфільтрують епідерміс, а також гладкі клітини в дермі, продукують велику кількість прозапальних медіаторів, в тому числі IL-17А, вносячи свій внесок в створення прозапального оточення. Цитотоксичні CD8 + T лімфоцити, що несуть интегрин VLA-1, накопичуються в епідермісі, також продукуючи IL-17А. Залучені кератиноцит-продукуючими хемокінами і створеним прозапальних оточенням, в осередок ураження мігрують Th1 і Th22, продукуючи цитокіни, наприклад, IL-22, який регулює експресію генів, асоційованих з диференціюванням кератиноцитів, що регулюють мобільність і міграцію кератиноцитів, антимікробних пептидів, ростових факторів і хемокінів , що беруть участь в ремоделюванні тканин, ангіогенезі і фіброзі [91]. Таким чином інтерлейкіни що продукуються лейкоцитами індукують епідермальну гіперплазію, порушуючи диференціювання кератиноцитів. Крім того, в осередку ураження Т-хелпери можуть регулювати дозрівання моноцитів в дендритні клітини. Шляхом продукції GM-CSF, TNF-α, IFN-γ і прямого клітинного контакту Т-хелпери впливають на моноцити, приводячи до їх дозрівання в moDC різних популяцій: Th1 призводять до утворення moDC, які секретують IL-12, Th17 - дендритних клітин, які секретують IL-1β, IL-6 і IL-23, Th-22-DC поки не вивчені [15]. Описана послідовність взаємодій різних типів клітин призводить до утворення псоріатичної бляшки, яка характеризується акантозом (потовщенням шипуватого шару епідермісу), папіломатозом (подовженням сосочків дерми в епідерміс і, навпаки, подовженням епідермальних тяжів в папілярну дерму), гіпогранулезом (витончення зернистого шару епідермісу), а також паракератозом (порушенням процесу зроговіння епідермісу, при якому клітини рогового шару зберігають ядра).

Тож вивчення Толл-подібних рецепторів при шкірній патології, зокрема при псоріазі є дуже перспективним на теперишній час

Література

1. 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.
2. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009; 256.
3. 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
4. Hoffman J.A, Braun A., Meister M. Analysis of the Drosophila host defense in dominomutant larvae, which are devoid of hemocytes. Proc nat Acad Sci USA. 1998; 95: 14337—342.
5. Sandor F., Buc M. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands. Folia biol (Praha). 2005; 51: 148—156..
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nature Immunol 2001; 2:675—680.
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. Farkas A., Kemeny L. Monocyte-derived interferon-alpha primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle // Int Immunopharmacol. ‒ 2012. ‒ T. 13, № 2. ‒ C. 215-8.
16. Ganguly D., Chamilos G., Lande R., Gregorio J., Meller S., et all. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8 // J Exp Med. ‒ 2009. ‒ T. 206, № 9. ‒ C. 1983-94.

**ТОЛЛ-ПОДІБНІ РЕЦЕПТОРИ ТА ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ ШКІРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ПРИКЛАДІ ПСОРІАЗУ**

Почерніна В.В., Дащук А.А.

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.

*Ключові слова:* псоріаз, TOLL-подібні рецептори, хронічні дерматози

**TOLL-LIKE RECIPERS AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS OF SKIN DISEASES ON THE EXAMPLE OF PSORIAASE**

Pochernina V.V., Daschuk A.A.

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.

*Keywords*: psoriasis, TOLL-like receptors, chronic dermatoses.