**Роль TOLL-подобных рецепторов в регуляции и инициации иммунного ответа при псориазе**

*Дащук А.М., Плотникова В.В.*

*Національний медичний університет, м. Харків, Україна*

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

Псориаз – одно из самых распространенных заболеваний кожи, которое возникает на фоне наследственной предрасположенности при воздействии провоцирующих факторов. В мире заболеваемость псориазом составляет 2-5%. Проводимая терапия не всегда эффективна, что приводит к потере трудоспособности и ухудшению качества жизни больных. Затраты на долгосрочное лечение и социальные издержки оказывают большое влияние на систему здравоохранения и общество в целом.

В настоящее время TOLL-like рецепторы (TLRs) являются предметом активного изучения, как в норме, так и при патологиях. В последние годы возрастает интерес к изучению TLRs при псориазе. Это определяется включением этих рецепторов в общие механизмы защиты, а так же их присутствием на кератиноцитах .

Защитные реакции в барьерных тканях направлены на распознавание патогенов, их уничтожение и удаление из организма. То есть от быстрой и эффективной работы компонентов иммунитета в этих тканях зависит исход контакта с патогенами. TOLL-подобные рецепторы это первичные сенсоры микробных продуктов, регистрирующие сигнал опасности исходящий от патогенов и мобилизующий иммунную систему организма на борьбу с инфекционными агентами [1]

TLR – семейство, представленное у человека, по крайней мере 10-ю белками, которые запускают реакции врожденного и приобретенного иммунитета по сигнальным путям, реализуемым через ответственные за выработку противовоспалительных цитокинов факторы транскрипции NF-кВ и АР-1, а также факторы семейства IRF, регулирующие экспрессию интерферонов. TLRs экспрессируются на клетках, осуществляющих первую линию защиты – нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках слизистых. Активация клеток после взаимодействия РАМР с TLR приводит к последовательным этапам развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета. Связывание лигандов с TLRs ведет к быстрому формированию мембранно-проксимальных сигнализирующих комплексов, состоящих из TLR-цитоплазмотического домена, адптерного белка MyD88, сериновой/треаниновой киназы IRAK (необходимых для TLR-сигналов) и индукции быстрого иммунного ответа, необходимого для уничтожения патогена [2].

**Рисунок 1.** Активация воспалительных цитокинов и интерферона через TLRs начинается с распознавания TLR соответствующих агонистов. Взаимодействие адаптеров ТLRs и киназ (IRAK 1-4) приводит к активации NF-kB и MAP-киназ, основных регуляторов транскрипции цитокинов и интерферона (Lemaitre, 1996; Medzhitov, 1997).

В зависимости от локализации TLRs в клетке выделяют рецепторы, расположенные в цитоплазматической мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 и TLR11) или в мембранах внутриклеточных органелл (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) — лизосом, эндосом, аппарата Гольджи. Лигандами рецепторов, локализованных на цитоплазматической мембране, являются поверхностные структуры микроорганизмов — липопротеин, липополисахариды, флагеллин, зимозан. Рецепторы, локализованные в мембранах внутриклеточных органелл, распознают молекулы ядерных структур микроорганизмов, но могут быть активированы и поврежденными молекулярными структурами собственного организма. Каждый TLR обнаруживает различные PAMPs вирусного, бактериального и другого происхождения. Так, например, липопротеины узнаются различными гетеродимерами из TLR1, TLR2 и TLR6 (O.Takeuchi, 1999), двуцепочечная РНК (DS) - TLR3 (L.Alexopoulou, 2001), одноцепочечная РНК (SS) - TLR7 и TLR8 (H.Hemmi, 2002; F.Heil, 2003), флагеллин - TLR5 (K.Smith, 2003), ДНК - TLR9 (Y.Kumagai, 2008) (Таблица 1). TLR4 был первым рецептором с идентифицированным лигандом - бактериальным липополисахаридом (ЛПС) (A.Poltorak, 1998). В настоящее время у человека и мыши идентифицированы 10 и 12 функциональных TLR, соответственно [3,4]

 **Таблица 1**. Toll-подобные рецепторы и их лиганды

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| PRRs | Локализация | Лиганд | Происхождение лиганда |
| TLR1TLR2 | мембрана клетки  мембрана клетки | триациллипопротеин липопротеины, гликолипиды | бактерии бактерии, вирусы, паразиты |
| TLR3 | внутриклеточная | dsРНК | вирусы |
| TLR4 | мембрана клетки | ЛПС | бактерии, вирусы |
| TLR5 | мембрана клетки | флагеллин | бактерии |
| TLR6 | мембрана клетки | диациллипопротеин | бактерии, вирусы |
| TLR7 | внутриклеточная | ssРНК | вирусы |
| TLR8 | внутриклеточная | ssРНК | бактерии, вирусы |
| TLR9 | внутриклеточная | CpG-DNA | простейшие |
| TLR10 | мембрана клетки | нет данных | нет данных |
| TLR11 | мембрана клетки | профилин | простейшие |

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. [2].

В исследованиях ряда авторов было показано присутствие TLRs на кератиноцитах. Е. Begone и соавт. (2007) обнаружили выраженную экспрессию TLR1 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса у больных псориазом [5]. В исследовании В. Baker (2003) в пораженной коже у больных псориазом была выявлена более выраженная экспрессия TLR2 в верхних рядах шиповатого слоя, располагающихся сразу над базальным слоем [6]. В исследованиях J. Curry и соавт. (2003) установлено уменьшение экспрессии TLR5 на кератиноцитах базального слоя эпидермиса в пораженной коже больных псориазом по сравнению с кожей здоровых испытуемых [7].

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 IL8 [8]. 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 плазмоцитоидных дендритных клетках [9]. Этот процесс сопровождался повышением продукции IFN-α.Авторы рассматривают данный процесс как возможный вариант запуска аутоиммунного процесса у больных псориазом через активацию TLRs [10]. Так же Катунина и соавт. (2011) 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 фолликулов [11].

**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. 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 конфирмационные 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, об активации TLRs при псориазе свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований, которые будут способствовать получению сведений о патогенезе иммуноопосредованных дерматозов, сопровождающихся активацией TLRs.

**Литература.**

1. Спивак Н.Я., Богданова И.М., Мартиросова Н.И., Малайцев В.В. Роль Toll-подобных рецепторов в регуляции иммунного ответа в норме и при патологии. Физиол. журн., 2008; 54; 6: 87-99

2. Sorokina E.V. Toll-like receptors and primary pathogen recognition in infectious and non-infectious cutaneous pathology. Immunopathology, allergology, infectology 2012; 2: 6-15

3. Pivarcsi A., Bodai L., Rethi B., et al.: Epression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immun.2003; 15:721-730

4. Akira S., Takeda K., Kaisho, T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. Nat Immunol.2005; 2:675-680

5.Begone E., Michel L., Flageul B. et al. Expression, subcellular localization and cytokinik modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. Eur J Dermatol 2007; 17; 6: 497-506

6. Baker B.S., Ovigne J.M., Powles A.V. et al Normal keratinocytes express Toll-like receptors 1,2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2003; 148: 670-679

7. Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B. et al: Innate immune-related receptors in normal and psoriatic scin. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 178-186

8. 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

9. 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

10. 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

**Роль TOLL-подобных рецепторов в регуляции и инициации иммунного ответа при псориазе**

*Дащук А.М., Плотникова В.В.*

Обзор представляет информацию о строении и функции Toll-like рецепторов, их локализации в компартментах кожи, их лигандах, свойствах при регуляции врожденного и приобретенного иммунитета. Изучено распределение и содержание TLRs в пораженной коже больных псориазом. Доказано повышение экспрессии TLRs в коже больных псориазом.

**ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE REGULATION AND INITIATION OF IMMUNE RESPONSES IN PSORIASIS**

*Dashchuk A.M., Plotnikova V.V.*

Review presents information on the structure and function of Toll-like receptors and their localization in the compartments of the skin, their ligands, the properties in the regulation of innate and adaptive immunity. The authors examined the distribution and content of TLRs in the affected skin of patients with psoriasis. Proved increased expression of TLRs in the skin of psoriasis patients.