**Дащук Андрій Михайлович**

Професор,доктор медичних наук

Завідувач кафедри дерматології, венерології та СНІДу

Харківського національного медичного університету

**Почерніна Валерія Вадимівна**

Магістрант кафедри дерматології, венерології та СНІДу

Харківського національного медичного університету

**Дащук Андрей Михайлович**

Профессор, доктор медицинских наук

Заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и СПИДа

Харьковского национального медицинского университета

**Почернина Валерия Вадимовна**

Магистрант кафедры дерматологии, венерологии и СПИДа

Харьковского национального медицинского университета

**Dashchuk A.M.**

Professor, MD

Head of Department of Dermatology, Venereology and AIDS

Kharkiv National Medical University

**Pochernina V.V.**

Assistant of the Department of Dermatology, Venereology and AIDS

Kharkiv National Medical University

**Этиопатогенетическая роль Толл-подобных рецепторов при псориазе**

**Анотація:** 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

**Summary:** 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.

Кожа является основным барьерным органом человека, а также высокоорганизованным периферическим органом иммунной системы, обладающим большим количеством разнообразных иммунокомпетентных клеток. Эти характеристики позволяют коже осуществлять ряд важных физиологических функций, поддерживающих гомеостаз организма: распознавание антигенного материала, его элиминацию, дифференцировку иммунных клеток в различные эффекторные популяции, иммунологический надзор за опухолевыми клетками. Основную массу клеток кожи составляют кератиноциты, которые участвуют в иммунной защите, продуцируя широкий спектр цитокинов, хемокинов и ростовых факторов.

Псориаз является одним из самых распространенных хронических мультифакториальных заболеваний, при котором доминирует генетический компонент склонности к возникновению заболевания и нарушений многочисленных звеньев нейроэндокринных, метаболических и регуляторно-трофических процессов. Удельный вес псориаза в общей структуре заболеваний кожи составляет от 7% до 10%, а среди госпитализированных больных с кожными болезнями до 20-25% [1,2]

По данным Международной Федерации ассоциации псориаза (International Federation of Psoriasis Associations) распространенность псориаза в мире неодинакова, она зависит от региона и колеблется в пределах 1,2% -5%, а средний показатель распространенности составляет около 3% от общей популяции. Результаты других исследований указывают на более широкий диапазон распространенности дерматоза в мире - от 0,1% до 11,8% [2; 3]. Начало заболевания возможно в любом возрасте, но гораздо чаще в наиболее трудоспособном возрасте 21-40 лет, а рецидивы псориаза наблюдаются в течение всей жизни. Некоторые авторы считают, что это связано с тем, что кожа человека, как и весь организм часто перегружается избыточным физическим трудом, психологическими стрессами. Стрессовые ситуации могут совпадать с негативными экзогенными раздражителями кожи.

По данным ВООЗ , общее количество больных псориазом в мире составляет приблизительно 125 000 000 человек. Распределение больных по различным формам псориаза и степени тяжести клинической картины соответствует правилу «третей»: 2/3 страдают легкими и умеренными по тяжести и протеканию формами заболевания, а 1/3 заболеванием средней степени тяжести и тяжелыми формами дерматоза ( псориатическая эритродермия, артропатический псориаз), которые приводят к длительной нетрудоспособности и инвалидизации пациентов. [12; 13; 14]

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 [4,5]. В случаепоявления бактериальной, вирусной или фунгальной инфекции именно TLRузнают характерные для патогена структуры и запускают каскады врожденногоиммунитета, приводя к активации транскрипционных факторов NF-κB, AP-1 иIRF, которые, в свою очередь, запускают каскады иммунной защиты ивоспаления, приводя к повышению продукции цитокинов и хемокинов, например фактора некроза опухоли (TNF-α) и гамма-интерферона (IFN-γ) (Di Meglio P. etal., 2011).

Первый рецептор toll семейства был обнаружен у плодовой мушки Drosophila melanogaster в 1992 г. как компонент, принимающий участие в эмбриональном развитии дрозофил (контроль дорсо-вентральной полярности эмбриона) [15, 16]. Позднее J. Hoffman и соавт. установили, что toll-рецептор вовлечен в иммунный ответ у взрослых мух [17]. 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[18-20]. 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 [21]

**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 [22]. 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).

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 [6]. По данным B. Baker и соавт., экспрессируемые на клетках эпидермиса TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [7]. 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. 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. Ряд авторов [8] 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.

Роль TLRs очень мало изучена при хронических дерматозах, в частности при псориазе. E. Btgone и соавт. 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. 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 [9-11].

Изучение TOLL-подобных рецепторов является достаточно интересным (особенно это касается TLR9 и TLR4) и позволит дополнить современные представления о патогенезе псориаза.

Литература

1. Федоренко О.Е. Клинический опsт терапии псориаза /О.Е.Федоренко// Український журнал дерматології, венерології, косметології. -2012. № 1(44). – С. 59-62
2. Wolkenstein P. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case control study based on a large community survey// P. Wolkenstein, J. Revuz, J.C. Roujeau, et al/ Dermatology. – 2009. Vol. 218. – P. 103-109
3. Chandran V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis/ V. Chandran, S.P. Raychaudhuri// Journal of Autoimmunity. – 2010. – Vol.34. – P. 314-321
4. Clark R., Kupper T. Old meets new: the interaction between innate and adaptive immunity. J Invest Dermatol 2005; 125: 4: 629—37.
5. 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.
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. 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.
8. 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.
9. Bеgone 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.
10. 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.
11. 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
12. Харченко Т. Псориаз в Украине: современные подходы к решению проблемы / Т. Харченко // Український медичний часопис. – 01.10.2012 г. [Электронная публикация] www.umj.com.ua – C 1-3.
13. Chandran V. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis/ V. Chandran, S.P. Raychaudhuri// Journal of Autoimmunity. – 2010. – Vol.34. – P. 314-321
14. Молочков В.А. Псориаз и псориатический артрит / В.А. Молочков, В.В. Бадокин, В.И. Альбанова [и др.]. – М. : Тов-во научных изд. КМК; Авторская академия, 2007. – 300 с.
15. . Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет. Казанский мед. журн. 2004; 85: 3: 161—67.
16. 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
17. 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.
18. Sandor F., Buc M. Toll-like Receptors. I. Structure, Function and Their Ligands. Folia biol (Praha). 2005; 51: 148—156.
19. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. Nature. 1997; 388: 394—97.
20. Rock F.L., Hardiman G., Timains J.C., Kastelein R.A., Bazan J.F. Proc nat Acad Sci USA. 1998; 95: 588—93.
21. 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.
22. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Macmillan Magazine Ltd. 2001; 135—145.