УДК:616.53-002.25-092:612.017.1

**ФУНКЦИИ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК КОМПОНЕНТА ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ИХ УЧАСТИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ.**

Дащук А.М, Литвин Е.С

*Харьковский национальный медицинский университет*

***Ключевые слова****: иммунитет, угревая болезнь, Toll-подобные рецепторы.*

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.

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. 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 лимфоцит зависимых 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]

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 — липопротеин, липополисахариды, флагеллин, зимозан [1,5,4]. Рецепторы, локализованные на мембранах внутриклеточных органелл, распознают молекулы ядерных структур микроорганизмов, но могут быть активированы и поврежденными молекулярными структурами собственного организма [3,4]. 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-κB) и транслокация его в ядро клетки. Связываясь с промоторными участками генов, ядерный фактор активирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, костимулирующих молекул с последующей активацией структур адаптивного иммунитета [2,4]. Известен также механизм MyD88-независимой передачи активационных сигналов от TLRs. Его принципиальным отличием является то, что TIR-домен взаимодействует с адапторной молекулой TRIF (TIRdomain containing adaptor inducing IFNβ) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов интерферонов α и β (IFNα и IFNβ), 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 [5].

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 [3,5,2]. По данным B. Baker и со- авт., экспрессируемые на клетках эпидермиса TLRs могут претерпевать изменения по мере продвижения кератиноцитов от базального слоя эпидермиса к роговому [3]. По мнению E. James и соавт., кератиноциты кожи здоровых лиц экспрессируют TLR1, TLR2, TLR4 и TLR5 [1]. A. Pivarcsi было установлено наличие TLR2 и TLR4 во всех слоях эпидермиса кожи здоровых лиц [2]. 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 [5]. Ряд авторов [6,1] 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 [1,6]. 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 [6]. В 60-х годах прошлого века были опубликованы данные об этиологической и патогенетической значимости грамположительного микроорганизма Propionibacteria аcnes 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. [5] обнаружили активацию TLR2 на макрофагах кожи, вызванную P. аcnes и сопровождавшуюся повышением синтеза 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 [3—5]. Кроме того, была выявлена положительная корреляция между тяжестью клинических проявлений и количеством макрофагов, экс- прессирующих TLR2 [6]. В исследованиях P. Liu и соавт. [6] и I. Tenaud и соавт. [2] 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. аcnes [3].

Таким образом 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 Тoll-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.

Список литературы:

1. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010. 428с.

2. Болотная Л.А. Место антигистаминных препаратов в терапии зудящих дерматозов аллергического генеза// Украинский журнал дерматологии венерологии, косметологии. – 2010 № 2 (37)- с 29-34.

3. Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. Дерматология. Атлас - справочник. 1088 с., 612 илл. Пер. с англ. Мак-Гроу-Хилл —«Практика».

4.Charles J., Pan Y., Miller G. Aust Fam Physician // Eczema. 2011, Jul: 40 (7): 467.

5. Sohn A., Frankel A., Patel R. V. et al. Eczema // Mt Sinai J Med. 2011, Sep-Oct, 78 (5): 7 Guillet G., Nougue J. Etude comparative en double aveugle de deux dermocorticoides dans I’eczema aigu ou chronigue 17-butyrate d’hydrocortisone creme epaisse versus dipropionate d’betamethasone pomade // Ther Pharmacol Clin. 1989. V. 7. P. 10–17.

6. L., Verjans H. L. Hydrocortisone 17-butyrate 0,1% Lipocream vs betamethasone 17-valerate 0,15 crem in the treatment of patients with dry severe chronic eczema // Curr Ther Res. 1987. V. 41. P. 258–264.30–739.

**ФУНКЦІЇ ТОЛЛ-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ ЯК КОМПОНЕНТА ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ТА ЇХ УЧАСТЬ В ПАТОГЕНЕЗІ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ.**

*Літвін О.С, Дащук А.М*

Вугрова хвороба – одне з найпоширеніших хронічних рецидивуючих хвороб шкіри, яке виявляють у 70-80% підлітків. В статті представленні основні функції Толл-подібних рецепторів та їх участь при захворюваннях шкіри, та можливі патогенні фактори , що впливають на появу вогнищ акне.

**FUNCTIONS OF THE TOLL-LIKE RECEPTORS AS A COMPONENT OF CONGENITAL IMMUNITY AND THEIR PARTICIPATION IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE ILLNESS.**

*Літвін О.С, Дащук А.М*

Acne is one of the most common chronic recurring skin diseases that is found in 70-80% of adolescents. The article presents the main functions of the Toll-like receptors and their involvement in skin diseases, and possible pathogenic factors that affect the appearance of acne lesions.