

Д. М. САМАРКАНОВА, С. В. КОЖАНОВА, А. А. ШОРТАНБАЕВ

ТОЛЛ-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ИХ ЭКСПРЕССИЯ И СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛОВЕКА

(Представлена академиком НАН РК К. С. Ормантаевым)

Рассматриваются понятие о Толл-подобных рецепторах, структуре и особенностях их экспрессии на поверхности клеток врожденного и адаптивного иммунитета, а также их связь с различными видами патологии.

Ключевые слова: Толл-подобные рецепторы, NOD-рецепторы, врожденный и адаптивный иммунитет.

Многоклеточные организмы живут в потенциально враждебной окружающей среде. После рождения человек сталкивается с разнообразными микроорганизмами, способными размножаться в больших количествах на коже, слизистых оболочках и эпителии, выстилающем полости различных органов. Подавляющее большинство этих колонизирующих агентов не оказывают отрицательного влияния на организм хозяина, они устанавливают с ним нейтральные (комменсальные) или симбионтные взаимоотношения [1]. Такие взаимовыгодные отношения являются весьма хрупкими и легко нарушаются. Для контроля инфекций без причинения ущерба самому себе макроорганизм должен распознавать патогенные микроорганизмы как чужеродные и использовать эту информацию для избирательного воспроизведения и запуска механизмов врожденного иммунитета. В связи с этим в эволюции развился ряд механизмов, гарантирующих наличие рационального взаимодействия между организмом хозяина и микроорганизмами, обеспечивающего достаточно эффективную защиту от патогенов [2].

Врожденная иммунная система использует множество растворимых молекул и мембранных связанных рецепторов для детектирования различных патогенов [3]. Рецепторы, участвующие в этом распознавании, получили название паттерн-распознающих рецепторов (ПРР) [4]. С помощью этих рецепторов осуществляется распознавание молекулярных структур, характерных для определенных групп патогенов, которые называются патоген-ассоциированными молекулярными структурами (ПАМС). Из всех известных клеточно-связанных ПРР наиболее изученными являются Толл-подобные рецепторы (TLR), а также Nod-рецепторы (от Nucleotide-binding-oligomerization domain – Нуклеотид-связывающий домен олигомеризации), выполняющие функцию врожденной иммунной защиты при бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях. В настоящее время у человека выявлено 10 видов функционирующих TLR и 2 вида Nod-рецепторов [5, 6]. Краткие данные о рецепторах врожденного иммунитета приведены в табл. 1.

Таблица 1. Рецепторы системы врожденного иммунитета

Рецепторы (локализация)	Мишень	Эффект в результате распознавания
Белки системы комплемента (кровь, тканевые жидкости)	Компоненты микробной стенки	Активация комплемента по альтернативному пути; опсонизация; лизис
Маннозо-связывающий лектин	Маннозо-содержащие полисахариды бактерий (клеточные стенки бактерий)	Активация лектинового пути комплемента; опсонизация
C-реактивный белок	Фосфатидилхолин, пневмоокковый полисахарид (мембранные бактерий)	Активация альтернативного пути комплемента; опсонизация
Растворимые рецепторы к липополисахарам	Бактериальные ЛПС (клеточные стенки грам-отрицательных бактерий)	Обеспечивают доставку к клеточной мемbrane
Толл-подобные рецепторы (находятся на поверхности клеток или внутри клеток)	Микробные компоненты (ПАМС), отсутствующие у хозяина	Индуцируют врожденный иммунный ответ
Семейство NOD-рецепторов (внутриклеточные)	Компоненты бактериальной стенки	Индуцируют врожденный иммунный ответ
Скавенджер-рецепторы (клеточная мембра)	Грам-положительные и грам-отрицательные бактерии; апоптозные клетки хозяина	Индуцируют фагоцитоз или эндоцитоз

Нарушение механизмов регуляции врожденного иммунитета часто играет решающую роль в развитии ряда заболеваний человека, главным образом таких, при которых воспаление является ключевым фактором патогенеза. В частности, нарушение активации клеток через TLR имеет значение при инфекционных болезнях, сепсисе, атеросклерозе, некоторых иммунопатологических процессах [7].

Толл-подобные рецепторы, вероятно, являются наиболее важными патоген-распознающими рецепторами врожденной иммунной системы. Другие ПРР-рецепторы находятся в крови и в тканевых жидкостях как растворимые циркулирующие белки или же связанны с мембранами макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток. Маннозо-связывающие лектины и СРБ – это растворимые рецепторы, распознающие ПАМС поверхности микробных клеток, стимулирующие при связывании с ними фагоцитоз или вызывающие лизис бактерий за счет активации комплемента. Существуют и другие растворимые рецепторы врожденной иммунной системы. Так, ЛПС-связывающий белок (рецептор) является важной частью системы распознавания и передачи сигнала для индукции ответа на ЛПС, которые являются компонентами внешней стенки грам-отрицательных бактерий.

Nod-рецепторы – это недавно открытая группа белков-рецепторов, участвующих во врожденном иммунитете; они находятся в цитозоле клеток, и два члена этого семейства Nod1 и Nod2 распознают продукты, образующиеся из пептидогликанов бактерий. Nod1-рецепторы связываются с трипептидными продуктами, образующимися при расщеплении пептидогликанов, а Nod2 – распознают мурамилдипептид, образующийся при деградации пептидогликана стенок грам-положительных бактерий [8].

Рецепторы, распознающие ПАМС, которые находятся на клеточной мемbrane, включают также Скавенджер-рецепторы (СР), они имеются на макрофагах и на многих типах дендритных клеток. Скавенджер-рецепторы участвуют в связывании и интернализации грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, а также в фагоцитозе подвергшихся апоптозу клеток хозяина. Роль и механизмы работы Скавенджер-рецепторов в настоящее время интенсивно изучаются [5].

Толл-подобные рецепторы (англ. Toll-like receptors, TLR; от нем. toll – странный) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и играют ключевую роль в индукции врожденного иммунного ответа.

В 1985 году при исследовании различных мутаций у мушки дрозофилы знаменитый немецкий биолог Кристиана Нюсляйн-Фольхард обнаружила личинок-мутантов с недоразвитой вентральной частью тела. Её немедленная реплика была «Das war ja toll!» («Это было странно!»). Эпитет «толл» (странный) был позднее присвоен соответствующему гену в качестве его названия. Позже, в 1996 году, выяснилось, что этот ген отвечает не только за дорзо-вентральную поляризацию при эмбриональном развитии, но и за устойчивость дрозофилы против грибковой инфекции. В 1997 году Руслан Меджитов и Чарльз Дженуэй из Йельского университета обнаружили Толл-подобный гомологичный ген у млекопитающих (сейчас это TLR4). Оказалось, что TLR4 вызывает активацию ядерного фактораkapпа-B (NF-κB) таким же образом, как и интерлейкин-1. Наконец, в 1998 году выяснилось, что лигандом для TLR4 является компонент клеточной стенки грам-отрицательных бактерий – липополисахарид [9, 10].

Структура TLR. Толл-подобные рецепторы – это трансмембранные белки, которые состоят из 2-х доменов: первый – внеклеточный домен – содержит варьирующее число лектиновых повторов. Предполагают, что эти повторы обеспечивают прямое взаимодействие с лигандами микроорганизмов или их продуктов. Второй – цитоплазматический домен TLR – сходен с цитоплазматическим доменом рецептора IL-1 (отсюда название Toll/interleukin-1 receptor domain: TIR-домен). Через TIR-домен начинается трансляция сигналов от активированных TLR.

Все TLR имеют общие структурные элементы в своих внеклеточных участках – повторяющиеся сегменты, состоящие из 24-29 аминокислот и содержащие последовательность xLxxLxLxxL (x – любая аминокислота, L – лейцин). Эти структурные мотивы называются «богатые лейцином повторы (LRR)». Все TLR содержат несколько LRR и определенный набор LRR формирует внеклеточный лиганд-связывающий участок TLR [10].

Функции ТLR. В настоящее время известно 13 Толл-подобных рецепторов млекопитающих, обозначаемых от TLR1 до TLR13, которые связывают различные лиганды и продуктируются в организме различными типами клеток. Выяснено, что каждый тип TLR детектирует вполне определенный репертуар консервативных молекулярных структур патогенов. Полный набор TLR, имеющийся у мыши или человека, может детектировать множество различных бактерий, вирусов, грибов и даже некоторых простейших. Функции и лиганды набора TLR человека определены. Лицанды, которые связываются с TLR, являются обязательными компонентами патогенов: вирус не может функционировать без его нуклеиновой кислоты; грам-отрицательные бактерии не могут существовать без ЛПС-содержащих стенок; а грибы должны включать зимозан в свои клеточные стенки. Патогены просто не могут муттировать в формы, лишенные строительных блоков, распознаваемых Толл-подобными рецепторами. TLR, которые распознают внеклеточные лиганды, находятся на поверхности клеток, в то время как TLR, которые распознают внутриклеточные лиганды, такие как

вирусные РНК или фрагменты ДНК из бактерий, локализуются во внутриклеточных компартиментах [11].

Некоторые TLR (TLR 1, 2, 4 и 6) функционируют как димеры. Иногда они формируют гомодимеры (например, состоящие из двух TLR4-мономеров), однако чаще образуют комплексы с другими TLR (гетеродимеры). Белки-партнеры должны быть еще найдены для TLR3, 7, 8 и 9, которые могут работать и в мономерной форме. Некоторые данные свидетельствуют, что TLR5 также может существовать в форме гомодимеров.

Образование димерных комплексов влияет на их специфичность. Комплекс TLR2, объединенного с TLR6, детектирует широкое разнообразие молекулярных структур, обнаруженных в микробах, включая пептидогликаны, зимозаны и бактериальные липопептиды. При спаривании с TLR1, однако, TLR2 распознает бактериальные липопротеины и некоторые характерные поверхностные белки паразитов. TLR4 является ключевым рецептором для большинства бактериальных ЛПС [3]. В табл. 2 приведены основные лиганды TLR человека.

Таблица 2. Основные лиганды TLR человека

TLR	Лиганды	Патогены
TLR 1	Триациловые липопептиды, модуллин	Микобактерии, грам-положительные бактерии
TLR 2	Пептидогликаны, GPI-связанные белки, зимозан, липопротеины, порины, липопептиды, липотефховая кислота, липоарбиноманнан, гликолипиды, атипичные ЛПС	Грам-положительные бактерии, трипаносомы, микобактерии, дрожжи, грибы, цитомегаловирус, микоплазма, спирохеты, паразиты, <i>P.aeruginosa</i> , <i>M.tuberculosis</i> , <i>Treponema maltophilum</i> , <i>Trypanosoma Crusi</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Leptospira interrogans</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Listeria</i>
TLR 3	Двусpirальная вирусная РНК	Вирусы
TLR 4	ЛПС, F-протеин респираторного синцитиального вируса, белок теплового шока 70, белок теплового шока 60 из хламидий, таксол, белки микобактерий, фибронектин	Грам-отрицательные и грам-положительные бактерии, хламидии, вирус респираторного синцития, белки теплового шока
TLR 5	Флагеллин	Грам-отрицательные и грам-положительные бактерии, <i>Salmonella</i> и др.
TLR 6	Диациловые липопептиды, зимозан, модуллин, растворимый туберкулезный фактор SFT, наружный поверхностный белок А липопротеина (Ospa-L)	Микобактерии, дрожжи и др. грибы, грам-положительные бактерии, <i>Bordetella burgdorferi</i>
TLR 7	Односпиральная РНК	Вирусы
TLR 8	Односпиральная РНК	Вирусы
TLR 9	CPG неметилированные нуклеотиды, динуклеотиды герпесвируса	Бактериальная ДНК, некоторые герпесвирусы

Экспрессия TLR в клетках и тканях.

TLR конститтивно экспрессируются главным образом на клетках миеломоцитарного ряда и на различных популяциях лимфоцитов, однако все они обладают своими особенностями экспрессии на различных типах клеток. Например, TLR1 экспрессирован практически на всех типах лейкоцитов, TLR3, связывающий вирусную двуспиральную РНК, – в основном на NK-клетках, участвующих в противовирусном ответе и на дендритных клетках. ЛПС, другие ПАМС и цитокины усиливают транскрипцию мРНК TLR2 и TLR4 в различных клетках [12, 13].

Во многих исследованиях изучена экспрессия TLR на мембранах различных типов клеток человека. Большинство клеток содержит по крайней мере один TLR, а многие (спленоциты селезенки, лейкоциты периферической крови) экспрессируют все TLR. Профессиональные фагоциты экспрессируют огромное разнообразие TLR. Так, нейтрофилы экспрессируют все TLR, кроме TLR3. Лиганды TLR, экспрессируемых нейтрофилами, индуцируют выброс цитокинов из этих клеток, образование в них супероксидов и азотных производных, снижают уровень L-селективинов и усиливают фагоцитоз опсонизированных латексных частиц [14]. Эозинофилы экспрессируют TLR1, 2, 4, 6, 7, 9 и 10 [15]. Базофилы, но не CD14⁺, - TLR2 и TLR4 [16]. Тучные клетки экспрессируют TLR1, 2, 6, но не TLR4. В отличие от полиморфноядерных клеток, моноциты и макрофаги играют ключевую роль как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе. Эти клетки экспрессируют все TLR, кроме TLR3 [13]. TLR2 и TLR4 экспрессируются одинаково на моноцитах/макрофагах, нейтрофильных гранулоцитах и дендритных клетках, а также на эндотелии, гепатоцитах и эпителиальных клетках кишечника, респираторного и урогенитального трактов [17].

Процесс активации и дифференцировки дендритных клеток запускается только после контакта с патогеном и стимуляции этих клеток через их TLR. У человека разные типы дендритных клеток (миелоидные и плазматоидные) различаются по способности отвечать на разные патогены вследствие различной экспрессии TLR [18]. Миелоидные дендритные клетки экспрессируют все TLR, кроме 7 и 9. Плазматоидные дендритные клетки экспрессируют в основном TLR7 и TLR9 и распознают главным образом

вирусы, хотя некоторые данные свидетельствуют об экспрессии TLR7 и на миелоидных дендритных клетках [19]. Незрелые ДК вступают в процесс созревания после стимуляции разными микробными компонентами через различные TLR. Экспрессия TLR1, 2, 4, 5 снижается по мере созревания ДК. Напротив, TLR3 экспрессируется только в зрелых ДК [20].

В-клетки активно экспрессируют TLR1, 6, 9, 10 и слабо TLR2, 4, 7 [13]. NK-клетки, играющие ключевую роль в противовирусном иммунитете, экспрессируют TLR3 и активируются в ответ на полиинозиновую-полицидиновую кислоту. NK-клетки реагируют непосредственно и на другие активирующие TLR вирусные компоненты, такие как СрГДНК. Таким образом, активация NK-клеток может обеспечиваться не только TLR3, но и TLR9 [21]. NK-клетки при стимуляции лигандами для TLR2 и TLR5 начинают продуцировать ИЛ-1, TNF- β , IFN- β и другие провоспалительные цитокины [22].

TLR экспрессируются и клетками других типов, которые вступают в непосредственный контакт с патогенами и вносят вклад в защиту против инфекций. В частности, кожа, респираторный, кишечный и урогенитальный тракты покрыты эпителиальными клетками, формирующими защитный барьер против внедряющихся патогенов. Кератиноциты, в основном, экспрессируют TLR1, 2, 3, 5, но не TLR6, 7, 8 или 10. Экспрессия TLR2 и TLR4 была обнаружена в слизистой носа, тонзиллярной ткани и аденоидах. Распознавание ПАМС с участием TLR, экспрессированных на эпителиальных и эндотелиальных клетках в зоне проникновения патогена, играет существенную роль в развитии местной воспалительной реакции.

Иммуногистохимическое окрашивание TLR2 в дыхательных путях человека выявило его экспрессию по всему эпителию, его относительно более высокий уровень выявлен в нецилиндрических клетках базального эпителия [23]. Легочные эпителиальные клетки экспрессируют TLR4 [24], в то время как TLR2 экспрессируются преимущественно в альвеолярных эпителиальных клетках II типа [25].

Апикальная поверхность интестинальных клеток кишечника постоянно подвергается воздействию бактерий, однако это не приводит к индукции воспаления. Лишь те патогенные микроорганизмы, которые проникают через базола-

теральную поверхность, вызывают воспалительный процесс. Соответственно TLR5, специфичный к флагеллину бактериальных жгутиков, экспрессируется только на базолатеральной, а не на апикальной поверхности эпителиальных клеток кишечника [26]. Более того, низкая экспрессия TLR4 в интестинальных эпителиальных клетках объясняет низкую иммунореактивность этих клеток по отношению к ЛПС [27]. Эта тонкая разносторонняя регуляция экспрессии TLR в эпителиальных клетках может, по-видимому, отчасти объяснить, почему патогенные грамотрицательные, но не комменсальные бактерии индуцируют воспалительный ответ в кишечнике [28].

Воспалительный процесс в почках, вызванный ишемией, значительно усиливает синтез мРНК TLR2 и TLR4 с последующим значительным повышением их экспрессии в дистальном тубулярном эпителии, в тонкой части петли Генле и собирательных трубочках. По-видимому, экспрессия ТЛР в почечных клетках может играть определенную роль в защите от бактериальной инфекции и в индукции воспалительного ответа.

Эпителиальные клетки экто- и эндоцервика влагалища синтезируют мРНК TLR1, 2, 3, 5 и 6. Однако они не экспрессируют TLR4. Соответственно эндоцервикальные эпителиальные клетки не проявляют иммунореактивности по отношению к очищенному ЛПС некоторых микроорганизмов. Однако их стимуляция целыми грам-отрицательными бактериями и бактериальными лизатами сопровождается усилением продукции провоспалительных цитокинов [29]. Так, корнеальные эпителиальные клетки экспрессируют TLR4, который принимает участие в развитии воспаления, возникающего при инвазии паразитическими филяриозными нематодами и приводящего к онхоцеркозу – «речной слепоте» [30].

Таким образом, конститутивная экспрессия генов TLR свидетельствует о постоянной готовности лейкоцитов и других клеток макроорганизма к встрече и распознаванию патогенов. В целом уровень экспрессии TLR лейкоцитами довольно низкий – от сотен до нескольких тысяч рецепторов на клетку. TLR по-разному локализованы в клеточных компартментах. Функционально активные TLR1, 2, 4, 5 и 6, распознающие ПАМС бактерий и другие клеточные патогены, экспрессированы на поверхности клеток, а после фагоцитоза патогена некоторые из них продолжают

экспрессироваться на мембранах эндосом, где получают дополнительную возможность взаимодействовать с ПАМС после разрушения патогена. Напротив, TLR7, 8 и 9, распознающие различные варианты нуклеиновых кислот, слабо экспрессируются на внешней мембране клеток, а появляются в эндосомах, тогда как для TLR3 возможны оба варианта экспрессии. TLR9 конститутивно экспрессируется на эндоплазматическом ретикулуме и появляется в эндосомах после активации клеток СрГДНК. Уровень экспрессии TLR падает с возрастом, чем, возможно, объясняется сниженная иммунологическая реактивность у пожилых людей [31].

Связь TLR с заболеваниями. Перспективы исследований в данной области. Широкий спектр лигандов TLR и наличие этих рецепторов на самых различных клетках способствуют вовлечению TLR в патогенез многих заболеваний. Изучение системы TLR позволит уточнить и локализовать молекулярные дефекты нарушений в системе врожденного иммунитета [32]. Дефекты в системе TLR, такие как нарушения распознавания лигандов, экспрессии TLR, трансдукции сигнала, выработки эффекторных молекул, а также полиморфизм генов TLR могут приводить к развитию тяжелых инфекционных заболеваний (сепсис, менингит), аутоиммунных заболеваний, атеросклероза, аллергопатологии [33–35]. Дефекты молекул, участвующих в трансдукции сигнала от TLR, лежат в основе повышенной чувствительности к инфекциям. Так, дети с мутацией в гене, кодирующем IRAK-4-киназу, участвующую в передаче сигнала от TLR1, 2, 4 в цитоплазму клеток, с раннего возраста страдают тяжелыми пиогенными инфекциями, вызванными грам-положительными микроорганизмами. В то же время чрезмерная активация сигнального каскада от TLR ассоциирована с развитием сепсиса, воспалительных заболеваний кишечника, может вызывать деструкцию тканей [36].

Количество установленных связей различных видов патологии с нарушениями в системе TLR растет. В связи с этим разрабатываются адекватные и надежные методы оценки компонентов системы TLR для выявления иммунодефицитных состояний, связанных с нарушениями функциональной активности TLR, которые могут быть воспроизведены в условиях стандартной клинической лаборатории.

Будущие подходы могут включать использование трансгенных мышей с множественными генными дефектами для того, чтобы лучше определить влияние полиморфизма TLR на предрасположенность к инфекционным болезням. Идентификация полиморфизма TLR, выявление аллельных форм этих рецепторов у людей, которые способны не только нарушать передачу сигналов в иммунную систему, но и определять высокую восприимчивость к инфекционным заболеваниям, представляется весьма перспективной. Значительный интерес представляет также изучение индивидуальных путей, в которых используются специфические адаптерные белки для каждого TLR, так как это должно расширить наши представления о реакциях клеток и тканей на различные лиганды TLR [32]. Весьма важными могут оказаться и результаты исследований по выявлению взаимосвязи экспрессии TLR с процессами регуляции клеточной пролиферации, регенерации, старения и апоптоза клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Per L.V., Gordon L.* Commensal host-bacterial relationships in the gut. Scince 2001; **292**:1115-1118.
2. Байракова А.Л. и др. // Вестник Российской АМН. 2008. № 1. С. 45-53.
3. Kindt T.Y., Golsby R.A., Osborne B.A. Kuby Immunology. New York, 2007. Ch 3: 55-65.
4. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология 2005, 6: 368-376.
5. Хаитов Р.М., Пащенков М.В., Пинегин Б.В. Биология рецепторов врожденной иммунной системы // Физиол. и патол. иммунной системы. 2008. **6**: 3-28.
6. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of immune response // Nature. 2007. **18**: 819-826.
7. Cook D.N., et al. Toll-like receptors in pathogenesis of human diseases // Nat. Immunol. 2004. **5**: 975-979.
8. Inohara N., Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis // Nat. Rev. Immunol. 2003. **3**: 371-382.
9. Medzhitov R., Prenton-Hurlburt P., Janeway C.A. Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity // Nature. 1997. **388**: 394-397.
10. Takeda K., et al. Toll-like receptors // Annu. Rev. Immunol. 2003. **21**: 335-376.
11. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пащенков М.В. Значение функциональной активности Толл-подобных рецепторов и других рецепторов врожденной иммунной системы в физиологии почек // Российский физиологический журнал. 2007. **5**: 505-520.
12. Zaremba K., Godowski P. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leucocytes in response to microbes, their products, and cytokines // J. Immunology. 2002. **168**: 554-561.
13. Hornung V., Rothenfusser S., Britsch A., et al. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides // J. Immunology. 2002. **168**: 4531-4537.
14. Hayashi F., Means T.K., Luster A.D. Toll-like receptors simulate human neutrophil function // Blood. 2003. **102**: 2660-2669.
15. Nagase H., Okugawa S., Ota Y., et al. Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils: activation by Toll-like receptor 7 ligand // J. Immunology. 2003. **171**: 3977-3982.
16. Sabroe I., Jones E.C., Usher L.R., et al. TLR2 and TLR4 in human peripheral blood granulocytes: a critical role for monocytes in leucocyte lipopolysaccharide responses // J. Immunology. 2002. **168**: 4701-4710.
17. Takeuchi O., et al. Different roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components // Immunity. 1999. **11**: 443-451.
18. Sandor F., Buc M. Toll like receptor II. Distribution and pathways involved in TLR signaling // Folia Biol. Praha, 2005. **51**: 188-197.
19. Ito T., Amakawa R., Kaisho T., et al. Interferon-alpha and interleukin-12 are induced differentially by Toll-like receptor 7 ligands in human blood dendritic cell subsets // J. Exp. Med. 2002. **195**: 1507-1512.
20. Visintin A., Mazzoni A., Spitzer J.H., et al. Regulation of TLR in human monocytes and dendritic cells // J. Immunol. 2001. **166**: 249-255.
21. Schroder M., Bowie A.G. TLR3 in antiviral immunity: key player or bystander // Trends Immunol. 2005. **26**: 462-468.
22. Chalifour A., Jeannin P., Gauchat J.F., et al. Direct bacterial protein PAMPs recognition by human NK cells involves TLRs and triggers (alpha)-defensin production // Blood. 2004. **104**: 1778-1783.
23. Hertz C. J., Wu Q., Porter E.-M., et al. Activation of Toll-like receptor 2 in human tracheobronchial epithelial cells induces the antimicrobial peptide human beta defensin-2 // J. Immunol. 2003. **171**: 6820-6826.
24. Guiltot L., Medjane S., Le-Barillec K., et al. Response of human pulmonary epithelial cells to lipopolysaccharide involves Toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent signaling pathways: evidence for an intracellular compartmentalization of TLR4 // J. Biol. Chem. 2004. **279**: 2712-2718.
25. Droemann D., Goldmann T., Branscheid D., et al. Toll-like receptor 2 is expressed by alveolar epithelial cells type II and macrophages in the human lung // Cell. Biol. 2003. **119**: 103-108.
26. Gewirtz A. T., Novas T. A., Lyons S., et al. Cutting edge: bacterial flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression // J. Immunol. 2001. **167**: 1882-1885.
27. Abreu M. T., Vara P., Faure E., et al. Decreased expression of Toll-like receptor-4 and MD-2 correlates with intestinal epithelial cell protection against dysregulated proinflammatory gene expression in response to bacterial lipopolysaccharide // J. Immunol. 2001. **167**: 1609-1616.
28. Muzio M., Bosisio D., Polentarutti N., et al. Differential expression and regulation of TOLL-like receptor (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells // J. Immunol. 2000. **164**: 5998-6004.

29. Wolfs T.G., Buurman W.A., van Schadewijk A., et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: INF-gamma and TNF-alpha mediated upregulation during inflammation // J. Immunol. 2002. **168**: 1268—1293.

30. Schnare U., Rillinghoff M., Qureshi S. Toll-like receptors: sentinels of boat defence against bacterial infection // J. Allergy Immunol. 2006. **139**: 75-85.

31. Симбирацев А. С, Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление 2005. **4** (1): 3-10.

32. Ковальчук Л.В., Хореева М.В. и др. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке TLR человека // Иммунопатология и клиническая иммунология. 2008. С. 223-227.

33. Harter L., Mica L., Stocker R. et al. // Shock. 2004. **5**: 403-409.

34. Li Limi, Curt. Drug Targets-Inflamm. // Allergy. 2004. **3**: 81-86.

35. Vandebulcke L., Bachert C, Ceuwenbergh P. V., et al. // Int. Arch. Allergy Immunol. 2006. **139**: 159-165.

36. Picard C, Puel A., Bonnet M., et at. // Science. 2003. **299**: 2076-2079.

Резюме

Шолуда Толл-тәрізді рецепторлар туралы түсінік, олардың құрылымы, түа және жүре пайда болған иммунитет жасушаларының бетіндегі экспрессиясының ерекшеліктері, сонымен қатар олардың түрлі патологиямен байланысы қарастырылады.

Кілттік сөздер: Толл-тәрізді рецепторлар, NOD-рецепторлар, түа және жүре пайда болған иммунитет.

Summary

This review describes the concept of Toll-like receptors, their stricture, specific expression on the cells of innate and adaptive immunity, as well as their connection with different kind of pathology.

Key words: Toll-like receptors, NOD-receptors, innate and adaptive immune response.

УДК: 616-036:577.2

Казахский Национальный медицинский
университет им. С. Д. Асфендиярова,
г. Алматы

Поступила 27.04.2011г.