

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОИНФЕКЦИОННОЙ ФУНКЦИИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ: РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Сусков С.И., Глебова М.В., Сускова В.С., Онищенко Н.А., Ермакова Л.П., Габриэлян Н.И.
ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздравсоцразвития России, г. Москва

В обзоре рассмотрены современные представления о механизмах противоинфекционной функции системы врожденного иммунитета, основанные на ведущей роли Toll-подобных рецепторов (TLR) в распознавании патогенов, трансдукции сигнала и каскада молекулярных внутриклеточных процессов, включая реализацию воспалительной реакции и начальных этапов адаптивного ответа. Приведен анализ влияния дефектов взаимодействия TLR и патогенов на развитие патологических процессов в организме. Обсуждена ведущая роль TLR в формировании ответной реакции врожденного иммунитета на патоген и возможности ее контролирования в условиях индуцированной супрессии адаптивного иммунитета при трансплантации.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, Toll-подобные рецепторы, трансплантация органов.

MECHANISMS OF ANTIINFECTIOUS FUNCTIONS OF INNATE IMMUNITY: ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS

Suskov S.I., Glebova M.V., Suskova V.S., Onischenko N.A., Ermakova L.P., Gabrielyan N.I.
Academian V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs,
Moscow

This review describes the main role of toll-like receptors of innate immunity for pathogen recognition; signaling; production of inflammatory response. Also Interrelation of innate and adaptive Immunity in conditions of pathology and organ transplantation were considered.

Key words: innate immunity, toll-like receptor, organ transplantation.

Проблемы инфекционных заболеваний, по данным ВОЗ (2009 г.), остаются одной из главных причин летальности среди населения всех стран. Вслед за новейшими технологиями в кардиохирургию и трансплантологию XXI века перешли и проблемы послеоперационных инфекционных осложнений [11], снижающих результативность проводимых операций.

Прогресс в области молекулярной биологии, генетики, иммунологии, клеточной биологии привел к накоплению новых данных о механизмах развития инфекционной патологии, возможности своевременной, более точной диагностики и прогнозирования инфекций, совершенствования способов их профилактики.

В настоящее время является общепризнанным существование двух основных типов защитной реакции организма: врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета, обеспечивающих формирование резистентности к инфекции и направленных на распознавание и элиминацию патогена и его компонентов [18]. Последнее время все большее подтверждение получает гипотеза С. Janeway (1989) об исключительной важности системы врожденного иммунитета – первой линии защиты от патогенов – и реализации начальных стадий адаптивного иммунитета [30], что делает изучение врожденного иммунитета на новом этапе одной из наиболее актуальных проблем фундаментальной и клинической иммунологии.

Статья поступила в редакцию 09.04.12 г.

Контакты: Сусков Сергей Игоревич, к. б. н, ст. науч. сотр. лаборатории иммунодиагностики и иммунокоррекции.

Тел.: +7 (916) 886-36-86, +7 (499) 196-26-61, e-mail: sis_tio@mail.ru

Врожденный иммунитет реализуется через клеточные и гуморальные факторы, которые либо уже предсуществуют (в процессе онтогенеза), либо быстро (через несколько минут/часов) индуцируются после внедрения инфекции. Важными его компонентами являются рецепторы, распознающие патогены и активирующие защитные реакции, которые в процессе жизни не изменяются, генетически контролируются и передаются по наследству [18].

В то время как эффекторный механизм врожденного иммунитета, проявляющийся активацией фагоцитоза и развитием воспалительного ответа, хорошо изучены [19], мембранные рецепторы миеломоноцитарных клеток – основных клеток врожденного иммунитета, обеспечивающих первичное распознавание различных типов патогенов, – стали известны только в последние годы [20, 36].

Эти молекулярные мембранные структуры, названные Toll-подобными мембранными рецепторами (TLR – Toll Like Receptor) млекопитающих [39] по аналогии с Toll-белками насекомых [34], являются одной из древних эволюционных консервативных рецепторных и сигнальных систем, служащих для первичного распознавания различных типов патогенов и активации защитных реакций, и относятся к группе паттерн(образ)распознающих рецепторов (ППР) [37].

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА И ФУНКЦИИ TOLL-РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

У человека Toll-рецепторы представляют собой семейство молекул, состоящее из одиннадцати индивидуальных рецепторов, обозначаемых как TLR-1, TLR-2 и т. д. (табл. 1).

Все известные TLR являются одноцепочечными трансмембранными полипептидами со сходным строением: внеклеточная N-концевая область, ответственная за связывание патогена → трансмембранная зона → внутриклеточная часть, представленная TIR-доменом [38], которая представляет собой C-концевой консервативный участок TLR, ответственный за передачу активационного сигнала.

Все ППР разделены на три группы: 1) клеточные мембранные рецепторы; 2) цитоплазматические рецепторы; 3) растворимые молекулы/рецепторы, циркулирующие в плазме крови. Клетки млекопитающих экспрессируют мембранные ППР двух типов: 1) рецепторы, обеспечивающие проведение внутриклеточного активационного сигнала, к которым относятся TIR; 2) мембранные рецепторы, только связывающие патоген (лиганд) в виде мембранной или растворимой формы без проведения

Таблица 1

TLR, лиганды и акцессорные молекулы [20]

TLR	Акцессорные молекулы	Лиганды (PAMP)	Патогены
Основные: TLR-2	CD11/CD18, CD14, MD2, формирует гетеродимеры с TLR-1 либо с TLR-6	Липопроотеины, липопептиды, пептидогликаны, липотейхоевая кислота, зимозан, порины, липоарабиноманнан, гликолипиды, атипичные ЛПС, GPI-связанные белки, цитомегаловирус	Грамположительные бактерии, грибы, цитомегаловирус, паразиты, <i>M. tuberculosis</i> , <i>Treponema maltophilum</i> , <i>Trypanosoma Cruzi</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Leptospira interrogans</i>
TLR-3 TLR-4	CD14, MD2, LBP	Двуспиральная вирусная РНК ЛПС, белок теплового шока 60 из хламидий, F-протеин респираторно-синцитиального вируса (?), таксол, белки микобактерий	Вирусы Грамотрицательные бактерии, хламидии, респираторно-синцитиальный вирус (?), <i>M. tuberculosis</i>
TLR-5		Флагеллин	<i>Salmonella</i> и другие бактерии
TLR-7		Одноцепочечная РНК	Вирусы
TLR-8		То же	– // –
TLR-9		Бактериальная CpG ДНК, ДНК герпес-вирусов	Бактерии, герпесвирусы
TLR-10		Неизвестно	Неизвестно
TLR-11 (не выявлен у человека)		Неизвестно	Уропатогенные бактерии
Вспомогательные: TLR-1	Гетеродимеры с TLR-2	Триациллипептиды	<i>M. tuberculosis</i> , <i>Neisseria meningitis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i>
TLR-6	То же	Диациллипептиды, липотейхоевая кислота, зимозан	<i>Mycoplasma</i> , грамположительные бактерии, грибы

сигнала (например, рецептор CD14 на моноцитах, который только связывается с пептидогликанами, но не проводит сигнал внутрь клетки).

Общие для многих микроорганизмов сходные молекулярные структуры компонентов различных патогенов (патогенассоциированные молекулярные паттерны/участки – PAMP) [39] кардинально отличаются от молекулярных структур клеток организма, консервативны и не подвергаются мутационным изменениям, что позволяет системе врожденного иммунитета распознавать «чужие» структуры минимальным числом требуемых закодированных в геноме человека распознающих рецепторов (ПРР). Такими консервативными молекулярными структурами (паттернами), общими для определенного класса патогенов и абсолютно необходимыми для обеспечения жизнедеятельности микроорганизма, являются липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий; пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, флагеллин; вирусная двуспиральная РНК; богатая CpolyG – последовательностями ДНК бактерий [43].

Все TLR обладают своими особенностями экспрессии на различных типах клеток [42, 45] и обеспечивают их готовность к распознаванию патогена, сохраняя одновременно возможность усиления воспалительного ответа: TLR-1 экспрессирован практически на всех типах лейкоцитов, TLR-3, связывающий вирусную двуспиральную РНК, – в основном на NK-клетках, участвующих в противовирусном ответе, и на дендритных клетках (ДК). TLR-2 и TLR-4, связывающие бактериальные патогены, экспрессированы одинаково на моноцитах/макрофагах, нейтрофилах и ДК, а также на эндотелии, гепатоцитах и эпителиальных клетках кишечника, респираторного и урогенитального тракта (зонах внедрения патогена), что играет существенную роль в развитии местной воспалительной реакции. Каждый TLR кодируется собственными генами.

Таким образом, распознающие рецепторы (ПРР) миеломоноцитарных клеток представляют собой группу различных по строению и происхождению молекул, обладающих способностью взаимодействовать с общими жизненно важными участками патогена (PAMP) с целью их прямой нейтрализации или запуска каскада провоспалительных реакций, направленных на блокирование жизнедеятельности, дезинтеграции и удаления патогена из организма.

Открытие TLR позволило по-новому взглянуть на всю систему формирования и регуляции защитных реакций [39]. Как видно из табл. 1, в отличие от других рецепторов клеточные TLR лейкоцитов оказались молекулами, способными обеспечить активацию клеток после взаимодействия прак-

тически с любыми типами микроорганизмов и стать связующим звеном между распознаванием патогена и развитием воспаления, а также между реакциями врожденного и приобретенного иммунитета.

МЕХАНИЗМ TLR-РАСПОЗНАВАНИЯ ПАТОГЕНОВ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ СИГНАЛА ПОСЛЕ ЕГО АКТИВАЦИИ

Взаимодействие TLR с патогеном *in vivo* возможно только после разрушения фагоцитированной бактерии, либо после их лизиса под действием факторов системы комплемента, свободных форм кислорода и др.

В случае LPS возможность взаимодействия с рецепторным комплексом TLR-4 наступает после освобождения липида А (токсической составляющей LPS) из клеточной стенки после разрушения полисахаридной капсулы бактериальных клеток во время клеточного деления или их гибели под действием бактерицидных факторов, в том числе антибиотиков. TLR-4 формирует высокоаффинный комплекс для распознавания LPS с участием акцессорных молекул CD14 и MD2 [20, 38] (рис.).

LPS сначала связывается в плазме крови или межклеточном пространстве с LBP-связывающим белком, который переносит его к мембранному рецептору CD14, или сразу с растворимой формой sCD14. Однако мембранная форма sCD14 представлена очень коротким внутриклеточным участком, не имеющим сайтов фосфорелирования и других возможностей проведения активационного сигнала. Для передачи сигнала внутрь клетки требуется формирование рецепторного комплекса TLR с помощью акцессорной молекулы MD2 и его активации, а также димеризация TLR, и это правило распространяется на все типы TLR [38].

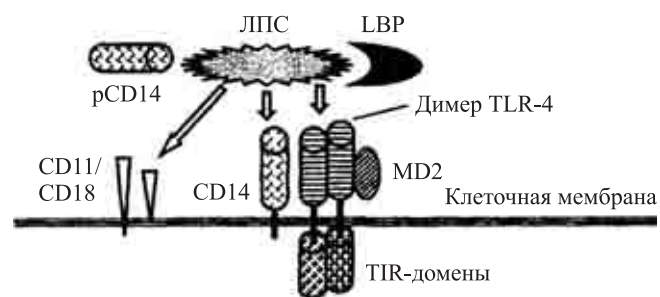


Рис. Схема взаимодействия LPS с рецепторным комплексом TLR-4 [20].

LPS – липополисахарид грамотрицательных бактерий; LBP – LPS-связывающий белок; pCD14 – растворимая форма рецептора CD14; CD11/CD18 и MD2 – акцессорные молекулы; TIR – внутриклеточный домен

TLR могут также распознавать и эндогенные лиганды, появляющиеся в результате развития воспаления и/или повреждения тканей, такие как домен А-белка внешнего клеточного матрикса фибронектина и белки теплового шока. После связывания соответствующих лигандов все TLR димеризуются и претерпевают конформационные изменения, необходимые для освобождения сайтов взаимодействия с клеточными адапторными молекулами в TIR-домене и запуске каскада передачи сигнала. TIR-домен непосредственно взаимодействует с адапторной молекулой MyD88, нужной для привлечения киназ, освобождения димера NFκB и его транслокацией в ядро. NFκB прямо связывается с промоторными участками ряда генов молекул, активирующих и регулирующих развитие воспалительной реакции, включая гены цитокинов [26].

Разные патогены после взаимодействия своих RAMP со специфическими TLR могут вызывать развитие одинакового универсального пути активации воспалительного ответа по рассмотренному механизму, что свидетельствует о большом сходстве строения внутриклеточных участков, необходимых для проведения активационного сигнала. В настоящее время описаны два принципиально различающихся сигнальных пути: 1) активация раннего провоспалительного ответа с участием TLR-2, 4, 5, 7, 9 и внутриклеточной молекулы MyD88 и киназ; 2) MyD88-независимый сигнальный путь активации противовирусного ответа и позднего провоспалительного ответа с участием TLR-3 и TLR-4 и молекул внутриклеточного сигнального каскада. Как видно, TLR-4 является уникальным рецептором, одинаково эффективно участвующим в реализации обоих путей клеточной активации, что объясняет, почему именно LPS служит таким мощным провоспалительным медиатором, вызывающим развитие системной воспалительной реакции и септического шока [28, 29].

Таким образом, проведение активационного сигнала от разных TLR может приводить к развитию разных вариантов защитных реакций [32].

ВЗАИМОСВЯЗЬ TLR С ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛЕНИЯ

Еще в конце XX века N. Gay и F. Keith [27] была выявлена высокая степень гомологии внутриклеточного участка TLR с аналогичным участком рецептора IL-1 и пространственной организации TIR-доменов, а также сходство внутриклеточных сигнальных путей для активации воспалительной реакции (уникальных экстраклеточных участков, распознающих только специфические лиганды и го-

мологичные внутриклеточные структуры, представленные TIR-доменом). В настоящее время показано, что TLR ответственны за активацию синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α и др.): TLR запускают программу внутриклеточного сигнала активации, повторяющего передачу сигнала от IL-1 благодаря сходству их TIR-доменов, что необходимо для усиления внутриклеточного сигнала к развитию защитной воспалительной реакции. Аналогичные параллели можно провести и для другого сильнеешего провоспалительного цитокина TNF-α [22].

Активация клеток после взаимодействия патогена с TLR приводит к последовательным этапам развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета. Главные защитные механизмы, развивающиеся в результате клеточной активации через TLR, представлены в табл. 2.

Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих развитие воспалительной реакции, и расширение активации различных типов клеток (лейкоциты, ДК, Т- и В-лимфоциты, NK и др.) для поддержания и регуляции воспаления, приводящих к уничтожению и элиминации патогена. Вслед за этим происходит активация противовоспалительных сигналов, нужных для завершения воспаления, нормализации гомеостатического равновесия и развития репаративных процессов, а также предупреждения гиперреактивности и повреждения собственных тканей. Это приводит к усилению продукции противовоспалительных цитокинов (IL-10, IL-4, IL-13) и появлению регуляторных CD4⁺25⁺ Т-лимфоцитов. Однако если противовоспалительные цитокины индуцируются слишком рано, это может вызвать состояние иммуносупрессии.

TLR также имеют немаловажное значение для регуляции начальных этапов развития приобретенного иммунитета. В первую очередь это касается регуляции функций дендритных клеток (ДК). Программа активации и дифференцировки ДК запускается только после встречи с патогеном и стимуляции через TLR. У человека разные типы ДК (миелоидные и плазмацитоидные) различаются по способности отвечать на разные патогены вследствие различной экспрессии TLR. При этом происходит три принципиальных события, связанных с активацией и дифференцировкой ДК и служащих своеобразным мостом к развитию приобретенного иммунитета: 1) фагоцитоз, процессинг и презентация антигенов; 2) индукция экспрессии костимуляторных молекул CD40, CD80 и CD86; 3) секреция цитокинов, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток [20].

В настоящее время уточняется роль отдельных TLR в дифференцировке Т-хелперов 1-го и 2-го ти-

Таблица 2

Функции клеток, активируемые в результате взаимодействия молекулярных паттернов патогенов с TLR [20]

№ п/п	Функции клеток	Роль в защитных реакциях
1	Индукция синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО	Активация местного воспаления и системного острофазового ответа
2	Индукция синтеза ИФН типа 1	Противовирусная защита
3	Индукция синтеза и экспрессии рецепторов ИЛ-8 и других хемокинов	Привлечение различных типов клеток в очаг воспаления и миграция в лимфоидные органы
4	Активация NO-синтазы	Уничтожение патогенов
5	Синтез свободных форм кислорода	То же
6	Активация циклооксигеназы и липооксигеназы	Синтез низкомолекулярных медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов)
7	Индукция синтеза цитокинов семейства ИЛ-12	Дифференцировка Т-лимфоцитов
8	Индукция дифференцировки ДК	Усиление представления антигенов и индукция дифференцировки Т-лимфоцитов
9	Индукция экспрессии антигенов гистосовместимости и коstimуляторных молекул CD40, CD80/CD86 (B7)	То же

пов. Судя по имеющимся данным, TLR-4 вызывает дифференцировку Т-хелперов типа 1, а активация TLR-2 – Т-хелперов типа 2, то есть специфические TLR врожденного иммунитета в зависимости от типа патогена могут направлять пути определенных вариантов в развитии приобретенного иммунитета [32].

РОЛЬ TLR В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Нарушение механизмов регуляции врожденного иммунитета играет решающую роль в развитии ряда заболеваний человека, главным образом таких, при которых воспаление является ключевым фактором патогенеза [31]. Накапливается все больше сведений о патологиях, связанных с нарушением активации клеток за счет дефектов взаимодействия Toll-подобных рецепторов и патогенов. В частности, нарушения активации клеток с участием TLR имеют значение при инфекционных заболеваниях, сепсисе, атеросклерозе, некоторых иммунопатологических процессах и др. Показано, что с возрастом уровень экспрессии TLR падает, чем может объясняться сниженная иммунологическая реактивность у пожилых людей [19]. Дефекты в системе TLR: нарушение распознавания лигандов, экспрессии TLR, трансдукции сигнала, выработки эффекторных молекул, а также полиморфизм генов TLR, как показано в экспериментальных и клинических исследованиях многочисленных авторов [1, 3, 4, 10, 13, 14], могут приводить к развитию тяжелых инфекционных заболеваний. В последние годы патогенетическая роль TLR подтверждена у больных сепсисом и менингитом, при аутоиммунных заболеваниях, атеросклерозе, аллергопатологиях, вирусных заболеваниях, иммунопатологиях и др. Показано также,

что выявленные дефекты молекул, участвующих в трансдукции сигнала TLR (например, у больных с дефектом гена, кодирующего IRAK4-киназу), лежит в основе повышенной восприимчивости к инфекции. Известны дефекты в системе TLR у больных с первичным иммунодефицитом (нарушение антителообразования), острого вариабельного иммунодефицита (дисбаланс выработки TNF- α , IL-12, IFN- α на стимуляцию лигандами (LPS) экспрессии TLR-2 и TLR-4, что свидетельствует о новых молекулярных дефектах в системе врожденного иммунитета [7–10] и позволяет уточнить его иммунопатогенез [14–16] при различных соматических патологиях [5, 6, 11].

В процессе клинических исследований разработаны и внедрены в практику новые подходы для оценки функционального состояния системы Toll-подобных рецепторов, основанные на изучении экспрессии генов TLR, транскрипционных факторов, эффекторных молекул и т. д., что позволяет снизить уровень осложнений и контролировать эффективность патогенетической терапии [6, 12, 16].

ЗНАЧЕНИЕ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Способность Toll-подобных клеточных рецепторов (TLRs) обеспечивать связь между распознаванием патогена/антигена и развитием воспаления, а также между врожденным и приобретенным иммунитетом, определило их важную роль при аллотрансплантации органов [23].

Острое отторжение, которое занимает одну из ключевых позиций при пересадке жизненно важных органов, является ответом иммунной системы реципиента на чужеродные антигены [25]. Началь-

ным этапом этого ответа является распознавание Toll-подобными рецепторами тканевых антигенов, избыток которых возникает в процессе оперативного вмешательства. Избыток тканевых антигенов приводит к развитию неспецифического воспаления, которое даже при сходстве системы HLA донора и реципиента, и тем более при их различии, вызывает активацию адаптивного иммунитета за счет усиления продукции провоспалительных цитокинов и миграции воспалительных клеток в ответ на обширную операционную травму у реципиента и ишемию донорского органа во время трансплантации. Это провоцирует развитие острого отторжения трансплантата и является общей закономерностью [26, 44].

В этом процессе главным образом принимают участие TLR-4 и TLR-2, которые могут связывать как эндогенные (тканевые антигены), так и экзогенные (липополисахариды, пептидогликаны) лиганды, а также TLR-3 – уникальный рецептор, использующий MyD88-независимый сигнальный путь при распознавании mRNA, ассоциированной с некротическими клетками. Связывание вирусного патогена с мембранным Toll-рецептором (TLR-3), приводящее к развитию активации врожденного иммунитета с воспалением, также может вызывать острое или хроническое отторжение трансплантата [24].

Через TLR тимуснезависимыми антигенами напрямую активируется еще одна функция врожденного иммунитета, а именно синтез натуральных антител IgM-класса, вырабатываемых плазмочитами после дифференцировки CD5⁺ фракции В-лф., которые вызывают сверхострое отторжение [35].

Основная функция системы Toll-рецепторов связана с распознаванием практически всех типов патогенов и особенностями их связывающих участков. Особенно много TLR представлено на антигенпрезентирующих клетках (АПК), максимально на профессиональных АПК, таких как дендритные клетки, вызывая мощную активацию эффекторных реакций. Особенностью врожденного иммунитета является прямое связывание патогена с мембранным рецепторным комплексом (без посредников типа «антиген–антитело») для непосредственного разрушения патогена и его выведения из организма [41].

Особую важность приобретает изучение роли врожденного иммунитета и экспрессии TLR при трансплантации в условиях целенаправленной супрессии антигенспецифического приобретенного иммунитета, что приводит к снижению противоинфекционной защиты.

Показано, что при развитии тяжелых послеоперационных септических осложнений у трансплантологических больных определение экспрессии TLR-2 и TLR-4 на моноцитах (CD14⁺кл.) выяви-

ло индивидуальный характер экспрессии TOLL-рецепторов, сопряженный с клиническим статусом и продукцией цитокинов, и возможность оценки их экспрессии в условиях антикризисовой терапии. Подтверждена возможность использования определения экспрессии клеточных Toll-рецепторов моноцитов для повышения информативности иммунодиагностики послеоперационных осложнений у трансплантологических больных [21].

В настоящее время накоплен большой клинический опыт диагностики и лечения инфекционных осложнений при трансплантации жизненно важных органов, обобщенный в монографии «Инфекции в трансплантологии» [11]. Тем не менее актуальность этой проблемы не снижается. Инфекции, вызываемые разными видами патогенов, представляют реальную угрозу для больных, длительно принимающих иммуносупрессивную терапию, что, в свою очередь, требует контроля за состоянием иммунной системы, и в первую очередь врожденного иммунитета [2, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR) миеломоноцитарных клеток – основных клеток врожденного иммунитета, – обеспечивающие первичное распознавание различных типов патогенов, стали известны в последнее десятилетие. Открытие TLR позволило по-новому взглянуть на всю систему формирования и регуляции защитных реакций. В отличие от других рецепторов клеточные TLR лейкоцитов оказались молекулами, способными обеспечить активацию клеток после взаимодействия практически с любыми типами микроорганизмов и стать связующим звеном между распознаванием патогена и развитием воспаления, а также между реакциями врожденного и приобретенного иммунитета.

Система TLR включает лиганды TLR; сами рецепторы; молекулы, осуществляющие трансдукцию сигнала (адапторные белки); эффекторные молекулы, которые вырабатываются в результате активации TLR и опосредуют их дальнейшие эффекты (провоспалительные цитокины, хемокины, интерфероны, костимулирующие молекулы), направленные на уничтожение и элиминацию патогена и стимуляцию начальных этапов развития иммунных реакций в зависимости от типа инфекции.

Отличительными свойствами врожденного иммунитета являются: прямое распознавание патогенов с помощью ограниченного числа генетически запрограммированных TLR, взаимодействующих с молекулярными структурами возбудителя; одновременная экспрессия нескольких TLR разной специфичности; при врожденном иммунитете возмож-

но увеличение уровня экспрессии TLR на одной клетке в связи с отсутствием иммунологической памяти.

Таким образом, система врожденного иммунитета в отличие от адаптивного иммунитета имеет уникальные механизмы специфического распознавания патогена за счет экспрессии Toll-подобных рецепторов.

Расширение представлений о молекулярных механизмах функционирования врожденного иммунитета, его взаимосвязи с реакциями адаптивного иммунитета необходимо для решения таких ключевых проблем трансплантологии, как формирование иммунологической толерантности к трансплантату и проблеме сохранения адекватного противомикробного потенциала в условиях индуцированной иммуносупрессивной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алешкин В.А., Воронаева Е.А. и др.* Уровни экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 как критерий оценки эффективности алгоритмов терапии при хламидиозе // Современные представления об иммунокоррекции: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Пенза, 2008. С. 8–10.
2. *Артамонов С.Д., Онищенко Н.А., Башкина Л.В. и др.* Роль систем врожденного и адаптивного иммунитета в развитии деструктивного иммунного ответа организма на аллотрансплантат // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. XII, № 3, С. 112–120.
3. *Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Байракова А.Л. и др.* Молекулярные механизмы индукции врожденного иммунитета // Вестник РАМН. 2009. № 4. С. 42–49.
4. *Байракова А.Л., Гречишников О.Г., Алешкин В.А. и др.* Уровни экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 как способ оценки формы и прогноза течения урогенитальной хламидийной инфекции у женщин // Биологическая безопасность в современном мире: Материалы науч.-практ. конф. СМУиС. Оболенск, 2009. С. 98–100.
5. *Варивода А.С., Николаева М.А., Хорева М.В. и др.* Экспрессия и функциональная активность TLR2 и TLR4 у больных общей вариабельной иммунологической недостаточностью // Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2 (11), № 2–3. С. 274.
6. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Лавров В.Ф. и др.* Механизмы врожденного иммунитета к вирусу герпеса простого // Аллергология и иммунология. 2006. № 3. С. 460–465.
7. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В. и др.* Экспрессия генов Toll-подобного рецептора-2 и β -дефензина-1 человека при урогенитальной инфекции беременных // РАЖ. 2007. № 3. С. 261–262.
8. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Бахарева И.В. и др.* Оценка уровней цитокинов у беременных женщин с вирусной инфекцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. Т. 6. № 2. С. 11–13.
9. *Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Макаров О.В. и др.* Новые механизмы TLR-опосредованной активации врожденного иммунитета в патологии беременности инфекционного генеза // Сборник тезисов научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины». 2008. С. 30.
10. *Ганковская О.А., Зверев В.В., Лавров В.Ф. и др.* Изменение уровня экспрессии сигнальных рецепторов врожденного иммунитета при инфекции, вызванной *Candida albicans in vitro* и *in vivo* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. № 3. С. 60–64.
11. *Инфекции в медицине / Под ред. С.В. Готье.* М.–Тверь: Триада, 2010. 382 с.
12. *Караулов А.В., Афанасьев М.С., Байракова А.Л. и др.* Прогностическая значимость экспрессии генов TLR-2 и TLR-4 при урогенитальном хламидиозе у женщин // Российский иммунологический журнал. 2008. Т. 2. № 2–3. С. 178.
13. *Ковальчук Л.В., Макаров О.В., Бахарева И.В. и др.* Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета (TOLL-подобные рецепторы) при урогенитальной инфекции у беременных // Сборник тезисов докладов V конференции иммунологов Урала «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической аллергологии и иммунологии». Оренбург, 2006. С. 47.
14. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С.* Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии // ЖМЭИ. 2005. № 4. С. 96–104.
15. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др.* Влияние лигандов Toll-подобных рецепторов (TLR) на выработку *in vitro* провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками периферической крови здоровых людей и больных общей вариабельной иммунологической недостаточностью // ЖМЭИ. 2007. № 1. С. 38–42.
16. *Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. и др.* Анализ поверхностной экспрессии и TLR2 TLR4 на моноцитах периферической крови больных первичными иммунодефицитами // Сборник материалов XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2008. С. 161.
17. *Лавров В.Ф., Ганковская О.А., Кривцов Г.Г. и др.* Перспективная модель для тестирования функций Toll-подобных рецепторов *in vitro* // Физиология и патология иммунной системы. 2009. Т. 13. № 12. С. 3–6.
18. *Лебедев К.А., Полякина И.Д.* Иммунная недостаточность (выявление и лечение) М., 2003. 442 с.
19. *Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д.Б., Роит А.* Иммунология. М. 2007. 556 с.
20. *Симбирцев А.С.* Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. 2005. Т. 26 (6). С. 368–376.
21. *Сускова В.С., Сусков С.И., Ермакова Л.П.* Изучение экспрессии клеточных Toll-рецепторов у кардиохирургических и трансплантологических больных при

- прогнозировании послеоперационных осложнений // Мед. иммунология. 2011. Т. 13, № 3–4. С. 199.
22. Хорева М.В., Ковальчук Л.В., Варивода А.С. и др. Опосредованные через Toll-подобные рецепторы выработка цитокинов и экспрессия поверхностных маркеров лейкоцитами человека // Аллергология и иммунология. 2006. Т. 7. № 2. С. 199–206.
 23. Andrade C.F., Waddell T.K., Keshavjee S., Liu M. Innate immunity and organ transplantation: the potential role of toll-like receptors // Am. J. Transplant. 2005 May. Vol. 5 (5). P. 969–975.
 24. Bowie A.G. Translational mini-review series on Toll-like receptors: Recent advances in understanding the role of Toll-like receptors in anti-viral immunity // Clin. Exp. Immunol. 2007 February. Vol. 147 (2). P. 217–226.
 25. Eid A.J., Brown R.A., Paya C.V., Razonable R.R. Association between toll-like receptor polymorphisms and the outcome of liver transplantation for chronic hepatitis C virus // Transplantation. 2007 Aug 27. Vol. 84 (4). P. 511–516.
 26. Evankovich J., Billiar T., Tsung A. Toll-like receptors in hepatic ischemia/reperfusion and transplantation, hindawi publishing corporation gastroenterology research and practice. Vol. 2010, 8 pages.
 27. Gay N., Keith F. Drosophila Toll and IL-1 receptor // Nature. 1991. Vol. 351. P. 355–356.
 28. Goldstein D.R., Tesar B.M., Akira S., Lakkis F.G. Critical role of the Toll-like receptor signal adaptor protein MyD88 in acute allograft rejection // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 111 (10). P. 1571–1578.
 29. 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. Immunol. 2002. Vol. 168. P. 4531–4537.
 30. Janeway C. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1989. Vol. 54. P. 1–13
 31. Janssens S., Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition // Clin. Microbiol. Rev. 2003. Vol. 16. P. 637–646.
 32. Kawai T., Akira S. Toll-like Receptor and RIG-1-like Receptor Signaling // Annals of the New York Academy of Sciences. 2008. Vol. 1143, Issue The Year in Immunology. P. 1–20.
 33. LaRosa D.F., Rahman A.H., Turka L.A. The Innate Immune System in Allograft Rejection and Tolerance // J. Immunology. 2007. Vol. 178. P. 7503–7509.
 34. Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L., Reichhart J.M., Hoffman J.A. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults // Cell. 1996. Vol. 86. P. 973.
 35. Lombardo E. Toll-like receptor signaling: Involvement in graft transplantation // Immunología. Vol. 27. № 2. Abril-Junio 2008. P. 69–77.
 36. Medzhitov R., Janeway C.A. Innate Immunity: The Virtues on Monoclonal system of Recognition // Cell. 1987. Vol. 91. P. 295–298.
 37. Muzio M., Polentarutti N., Bosisio D. et al. Toll-like receptor family and signaling pathways // Biochem. Soc. Trans. 2000. Vol. 28. P. 563–566.
 38. Pulendran B., Kumar P., Cutler C. et al. Lipopolysaccharides from distinct pathogens induce different classes of immune responses *in vivo* // J. Immunol. 2001. Vol. 167. P. 5067–5076.
 39. Rock F. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. P. 588–583.
 40. Sang-Oh Lee, Robert A. Brown et al. Abdel-Massih, Raymond R. Razonable Toll-like receptor 2 polymorphism and gram-positive bacterial infections after liver transplantation, Article first published online: 22 AUG 2011.
 41. Sprenger S., Javorovic M., Burdek M. et al. Generation of Th1 Polarizing Dendritic Cells Using the TLR-7/8 Agonist Clo75 // J. Immunology. 2010. Vol. 185. P. 736–747.
 42. Takeda K., Akira S. Toll-like receptors in innate immunity // Intern. Immun. 2005. Vol. 17 (1). P. 1–14.
 43. Uematsu S., Akira S. Toll Like Receptors and Innate Immunity // J. Mol. Med. 2006. Vol. 84. P. 712–725.
 44. Yang-Hwan Hwang, Han Ro, Inho Choi et al. Impact of Polymorphisms of TLR4/CD14 and TLR3 on Acute Rejection in Kidney Transplantation // Transplantation, 2009. Vol. 88, № 5. P. 699–705.
 45. Zarembek K., Godowski P. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines // J. Immunol. 2002. Vol. 168. P. 554–561.