

РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Е.С. Коровкина, С.В. Кажарова

ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Резюме. Воспалительные заболевания бронхолегочной системы продолжают представлять собой одну из актуальных проблем здравоохранения. Особенностью данной группы заболеваний является то, что значительная часть пациентов «не отвечает» должным образом на проводимую антибактериальную терапию, причиной чего могут быть и различные нарушения в функционировании иммунной системы. Известно, что развитие иммунного ответа на патоген включает комплексное взаимодействие клеток и молекул врожденной и адаптивной иммунных систем. В настоящее время дендритные клетки рассматривают как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом. Для объяснения механизмов врожденной защиты сформулирована стратегия распознавания микроорганизмов на основе наличия у них общих патоген-ассоциированных молекулярных структур при участии рецепторов клеток эффекторов врожденного иммунитета. В последнее десятилетие интенсивно исследуются функции и экспрессия в норме и при патологии Toll-подобных рецепторов, которые являются наиболее важными представителями семейства сигнальных рецепторов и играют важную роль в активации механизмов врожденного иммунитета. Инфекция является одним из основных факторов, оказывающих влияние на изменение экспрессии Toll-рецепторов. При этом уровень их экспрессии прямо коррелирует с тяжестью процесса, что в ряде случаев позволяет рассматривать данные рецепторы как ранние маркеры инфекции. Учитывая роль Toll-рецепторов в развитии адекватного иммунного ответа, нельзя исключить наличие различных дефектов в системах передачи сигнала, а также в структуре самих рецепторных молекул у пациентов с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы. Именно поэтому определение роли Toll-подобных рецепторов при различных нозологиях целесообразно и в перспективе позволит не только прогнозировать течение заболевания, но и поможет оценить и повысить эффективность проведенной терапии. Учитывая то, что в настоящее время нет общепринятых эффективных способов иммунокоррекции при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы, остается актуальной проблема их профилактики и терапии. В частности, обсуждается использование иммуномодуляторов бактериального происхождения, на основе которых конструируются так называемые «терапевтические вакцины», обладающие наряду с неспецифическим действием способностью стимулировать антигенспецифический ответ.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, адаптивный иммунитет, врожденный иммунитет, дендритные клетки, Toll-рецепторы, патоген-ассоциированные молекулярные структуры, мутации Toll-рецепторов, полиморфизм Toll-рецепторов, антибактериальные терапевтические вакцины.

Адрес для переписки:

Коровкина Елена Сергеевна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А,
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (916) 717-61-15 (моб.). Факс: 8 (495) 917-49-00.
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Contacts:

Elena S. Korovkina
105064, Russian Federation, Moscow, M. Kazionniy per., 5A,
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (916) 717-61-15 (mobile). Fax: +7 (495) 917-49-00.
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Библиографическое описание:

Коровкина Е.С., Кажарова С.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе воспалительных заболеваний бронхолегочной системы // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 109–116. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116

Citation:

Korovkina E.S., Kazharova S.V. The toll-like receptors role in inflammatory diseases of the bronchopulmonary system pathogenesis // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 109–116. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-109-116

© Коровкина Е.С., Кажарова С.В., 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-109-116>

THE TOLL-LIKE RECEPTORS ROLE IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM PATHOGENESIS

Korovkina E.S., Kazharova S.V.

I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Abstract. The inflammatory bronchopulmonary diseases are relevant public health problem. The general characteristics of this diseases group are significant proportion of patients that does not react properly on ongoing antibiotic therapy. The reason may be various disorders of the immune system. It is known that the development of immune response to pathogen involves a complex interaction of cells and molecules of innate and adaptive immune systems. Currently dendritic cells are considered as a connecting link between innate and adaptive immunity. Toll-like receptors function and expression are intensively investigated in norm and in pathology last decade, which are the most important members of the family of signaling receptors and play an important role in the activation of mechanisms of innate immunity. Infection is one of the major factors that influence in the expression of the toll-like receptors. The level of expression directly correlates with the severity of the process. In some cases toll-like receptors allows as early markers of infection. Consider the role of the toll-like receptors in the development of normal immune response, couldn't exclude the various defects in signal transmission systems and in the receptors structure in patients with inflammatory diseases. That is why defining the role of toll-like receptors in various diseases is advisable and in the future will allow to improve the effectiveness of the therapy. Nowadays have not generally accepted effective methods of the inflammatory bronchopulmonary diseases immunocorrection, there also remains the problem of prevention and therapy. In particular, discuss the use of immunomodulators, so called "therapeutic vaccines" that have the ability to stimulate the antigen-specific response.

Key words: community-acquired pneumonia, adaptive immunity, innate immunity, dendritic cells, toll-like receptors, pathogen-associated molecular patterns, mutations of Toll-like receptors, polymorphism of Toll-like receptors, antimicrobial therapeutic vaccine.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, болезни органов дыхания, в том числе пневмонии, занимают 3-е место среди всех причин смерти, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС) и нарушениям мозгового кровообращения [48]. Основными группами риска по заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) являются дети до 2 лет и лица в возрасте 50 лет и старше, при этом с возрастом риск развития летального исхода при ВП увеличивается в несколько раз [11].

Около 17% больных ВП, получающих лечение в амбулаторных условиях, и 6–15% госпитализированных больных «не отвечают» должным образом на проводимую антибактериальную терапию. Среди причин неэффективности терапии обсуждаются адекватный выбор антибактериального препарата, особенности течения пневмонии, коморбидный фон пациента и иммунологические нарушения.

К числу наиболее актуальных типичных бактериальных возбудителей пневмоний относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*. У некоторых категорий пациентов существенно возросла актуальность *Pseudomonas aeruginosa*. В последние годы, с появлением и распространением в популяции пандемического штамма вируса гриппа АН1N1, участилось возникновение случаев тяжелых вторичных бактериальных пневмоний, возбудителями которых являются *S. pneumoniae*, *S. aureus*. Кроме того, при внебольничных пневмониях возможно выявление коинфекции более чем 2 возбудителями, которая может быть вызвана как ассоциацией различных

бактериальных возбудителей, так и их сочетанием с респираторными вирусами, что приводит к более тяжелому течению и худшему прогнозу [5]. Не стоит также забывать и о значительном возрастании роли антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, а также представителей условно-патогенной микрофлоры в развитии различных воспалительных заболеваний бронхолегочной системы и, в том числе, в патогенезе ВП [2]. Кроме того, заболевания, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, в значительной части случаев развиваются на фоне сниженной иммунологической реактивности организма, и, при отсутствии адекватного лечения, имеют тенденцию к утяжелению и хронизации, что приводит к дальнейшему снижению местного и системного иммунитета. Это обосновывает необходимость внесения корректив в традиционные схемы терапии и определяет перспективность и направленность разработки новых средств и методов иммунопрофилактики и иммунокоррекции.

Молекулярно-клеточные механизмы активации врожденного и адаптивного иммунитета

Развитие иммунного ответа на патоген включает комплексное взаимодействие клеток и молекул врожденной и адаптивной иммунных систем, входящих в механизм иммунитета [9].

Известно, что основными функциями врожденного иммунитета являются идентификация чужеродных структур и их уничтожение при по-

мощи фагоцитоза или эндогенно синтезируемых антибактериальных пептидов. Если это не приводит к элиминации патогена, то врожденные механизмы защиты подготавливают чужеродные клетки к взаимодействию с Т-лимфоцитами для последующего развития адаптивного иммунного ответа. Основной функцией врожденных механизмов защиты является распознавание сходных фрагментов молекул, присутствующих у различных патогенов [4, 6, 9]. Ключевыми эффекторами врожденного иммунитета являются дендритные клетки и естественные киллеры (NK). В настоящее время дендритные клетки рассматривают как связующее звено между врожденным и адаптивным иммунитетом [1, 17, 31]. Реализация их функций осуществляется за счет захвата, процессинга антигенов и представления процессированных антигенных пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости Т-лимфоцитам. При этом в зависимости от природы антигена, его количества и других факторов поляризация иммунного ответа может быть направлена по Th1- или Th2-пути [2, 41].

Для объяснения механизмов действия врожденного иммунитета, сформулирована стратегия распознавания микроорганизмов на основе наличия у них общих патоген-ассоциированных молекулярных структур (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) при участии рецепторов клеток-эффекторов врожденного иммунитета [1, 2, 12]. Наиболее изученными PAMPs являются липополисахариды бактериальной стенки, липопроотеины, гликолипиды, флагеллин, липотейхоевые кислоты, маннаны, зимозан грибов, ДНК и РНК бактерий и вирусов [18, 32, 43, 46], а также молекулярные структуры растений, экстракты домашней пыли, никель и различные эндогенные соединения, высвобождающиеся при повреждении клеток (так называемые молекулярные паттерны, связанные с повреждением, damage associated molecular patterns, DAMPs — белки теплового шока, фибронектин, дефензины, фибриноген и другие вещества) [4, 9]. Распознавание PAMPs осуществляется с помощью патоген-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs) [42, 43]. У человека среди представителей PRRs выделяют Toll-подобные рецепторы (TLRs), NOD-подобные рецепторы (NOD-like receptors, NLRs), RIG-I-подобные рецепторы (Retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors) и лектиновые рецепторы С-типа (CLRs) [1, 27].

В последнее десятилетие интенсивно исследуются функции и экспрессия в норме и при патологии Toll-подобных рецепторов (TLRs), которые являются наиболее важными представителями семейства сигнальных PRRs [23, 31]. В настоящее время у человека описано около 23 членов семейства TLRs. Хорошо охарактеризованными на сегодняшний день являются TLR1-TLR9 [1, 12, 17, 33]. 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) клеток врожденного иммунитета — эозинофилах, макрофагах, нейтрофилах [25]. Кроме того, имеются доказательства присутствия TLRs на Т- и В-лимфоцитах [45, 47].

В настоящее время различают два основных пути активации TLR: MyD88-зависимый путь и MyD88-независимый путь. После распознавания PAMPs, 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) (при MyD88-зависимом пути активации), необходимой для привлечения киназ семейства IRAK (IL-1 receptor associated kinase). В данном процессе участвуют TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-7, TLR-9 и внутриклеточные молекулы MyD88, IRAK, TRAF, NFκB. Распознавание бактериальных и небактериальных лигандов PAMPs специфическими TLRs приводит к активации факторов транскрипции, таких как нуклеарный фактор κB (NFκB), и членов семейства IRF. Эта система, как правило, активирует ранний провоспалительный ответ [9, 21].

Напротив, при MyD88-независимом пути активации происходит взаимодействие TIR-домена с адапторной молекулой TRIF (TIR domain containing adaptor inducing IFNβ) с последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов IFNα и IFNβ, являющихся основными медиаторами дифференцировки Т-лимфоцитов. При данном пути активации запускается, как правило, противовирусный иммунный ответ. TLR-3 является ключевым элементом данного сигнального пути, поскольку взаимодействует с вирусной двуспиральной РНК. TLR-4 одинаково эффективно участвует в активации обеих внутриклеточных сигнальных систем [41, 43].

Таким образом, инфекция является одним из основных факторов, оказывающих влияние на изменение экспрессии TLRs. При этом уровень экспрессии TLRs прямо коррелирует с тяжестью процесса, что в ряде случаев позволяет рассматривать данные рецепторы как ранние маркеры инфекции [39, 41]. В зависимости от природы патогена наблюдается усиление экспрессии того или иного TLRs (см. табл. 1).

На уровне организма активация синтеза и секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1, 2, 6, 8, 12, TNFα, IFNγ, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) приводит к развитию воспалительной реакции с подключением всех имеющихся систем защиты от патогенов [9, 26, 38].

Дефекты в системе Toll-подобных рецепторов как фактор предрасположенности к инфекциям

Учитывая важнейшую роль TLRs в реализации врожденного иммунного ответа, можно предположить, что дефекты на уровне рецепторов, а также факторов, регулирующих их функцию, могут приводить к развитию инфекционных и воспалительных заболеваний. Причинами нарушений функции TLRs могут быть мутации в генах TLRs, полиморфизм генов, кодирующих TLRs, мутации факторов системы передачи сигнала с TLRs.

Мутации TLRs. На сегодняшний день описаны мутации гена TLR4 (Asp299Gly и Thr399Ile), с которыми связывают отсутствие адекватного иммунного ответа на липополисахарды бактериальной стенки *in vivo* и *in vitro*. У носителей этих мутаций возрастает чувствительность к грамотрицательным инфекциям. В частности, у недоношенных детей описаны мутации TLR4 (TLR4-896G) и CD14 (CD14-159T), ассоциированные с сепсисом [13, 14].

Полиморфизм генов TLRs может приводить к нарушению распознавания инфекционных агентов и дисбалансу функционирования системы врожденного иммунитета, что проявляется повышением чувствительности к инфекциям и развитием хронических воспалительных заболеваний [24]. Одним из наиболее изученных вариантов TLRs-полиморфизма является TLR4 (Asp299Gly), который тесно связан с развитием гематогенного остеомиелита и системного кандидоза, тяжелых атопических заболеваний, болезнью Крона, язвенным колитом [19], а также развитием пневмоний, вызванных *S. pneumoniae* [28]. Полиморфизм TLR2 (Arg32Gln) ассоцииру-

ется с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта, полиморфизм TLR2 (Arg753Gln) сопровождается развитием стафилококкового сепсиса [29, 30], полиморфизм TLR9 (T1237C) ассоциирован с повышенным риском развития бронхолегочного аспергиллеза, полиморфизм TLR1 (rs5743551) связывают с нарастанием случаев малярии в азиатской популяции [22]. Кроме того, интересной представляется четкая взаимосвязь наличия полиморфизма TLR9 (T1237C) с ростом случаев бронхиальной астмы в европейской популяции [16]. Наряду с представленными данными есть исследования, не обнаружившие связи полиморфизма и/или мутаций в TLR4 (Asp299Gly) и TLR2 (Arg753Gln) и увеличением частоты развития инфекций [34, 35, 36, 40].

Мутации факторов системы передачи сигнала с TLRs обусловлены наличием генетических дефектов на уровне различных компонентов сигнальных путей. Например, наследственный дефицит IRAK4 (одна из протеинкиназ системы передачи сигнала с TLRs) препятствует активации фактора транскрипции (NFκB), вследствие чего прерывается продукция цитокинов. Пациенты с данным генетическим дефектом с раннего возраста страдают инфекциями, вызванными *S. aureus* и *S. pneumoniae* [13, 37].

Иммунологические нарушения при внебольничных пневмониях. Основную роль в развитии и течении заболеваний дыхательной системы играют нарушения местного звена иммунной системы, защищающего респираторный тракт от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и обеспечивающего санацию бронхолегочной ткани. Органы иммунной системы распределены в организме таким образом, что наибольшее количество иммунокомпетентных клеток располагается в местах, контактирующих с внешней средой и являющихся анатомическими вход-

ТАБЛИЦА 1. ЛИГАНДЫ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецептор	Лиганды	Тип патогена
TLR1	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	Грам(+) Грам(-)
TLR2	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные ЛПС, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы CMV, зимозан	Грам(+) Грам(-) Грибы Вирусы
TLR3	Двунитчатая РНК	Вирусы
TLR4	ЛПС грамотрицательных бактерий, HSP60, полимерные маннуроновые кислоты, флаволипиды, тейхуроновые кислоты, пневмолизин, оболочечный белок RSV	Грам(+) Грам(-) Вирусы
TLR5	Флагеллин	Грам(+)
TLR6	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	Грам(+) Грибы
TLR7	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	Вирусы
TLR8	Однонитчатая РНК, синтетические вещества	Вирусы
TLR9	Неметилированная CpG ДНК	Грам(+) Грам(-)
TLR10, 12, 13	Неизвестны	
TLR11	Профилин, уропатогенные бактерии	

ными воротами для инфекции. Совокупность лимфоидной ткани, расположенной в слизистых оболочках, обозначается термином MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). MALT представляет собой субэпителиальные скопления лимфоидной ткани, не ограниченные капсулой. Среди них наибольшее значение имеет бронхоассоциированная лимфоидная ткань (БАЛТ), являющаяся первым звеном защиты от проникновения патогенов. В норме лимфоидный аппарат бронхоальвеолярного дерева представлен как неспецифическими факторами защиты, так и специфическим звеном иммунной системы [3]. К гуморальному звену местной защиты относятся иммуноглобулины классов G, A, M. Еще одним фактором неспецифической защиты является система комплемента; особое значение отводится С3-компоненту комплемента, при нарушении активности которого наблюдаются частые инфекционные осложнения. Также к неспецифическим факторам защиты относятся лизоцим, лактоферрин, фибронектин, интерферон, ингибиторы протеаз. Клеточное звено местной защиты включает альвеолярные макрофаги, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Специфическое звено иммунной системы представлено Т (γ и δ) и В-лимфоцитами.

Роль и функция TLRs в бронхолегочной ткани человека стала предметом изучения сравнительно недавно. В зарубежной литературе приводятся немногочисленные сведения об экспрессии различных TLRs на альвеолярных макрофагах здоровых лиц [49]. По данным Baral P. и соавт., альвеолярные макрофаги здоровых лиц экспрессируют TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9 [1]. Ряд авторов [17] считает, что TLRs активированных альвеолярных макрофагов способны инициировать адаптивный иммунный ответ.

Однако исследования функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы носят фрагментарный характер. Имеются единичные обзорные работы, посвященные исследованиям дендритных клеток, TLRs и цитокинов при ВП, главным образом вирусной этиологии [9, 20, 46]. При этом результаты анализа литературных данных выявляют схожие тенденции клинического течения и этиологической характеристики внебольничной пневмонии [7].

По данным Мавзютовой Г.А. с соавт., в характере иммунного ответа больных с ВП отмечаются особенности реактивности, определяющие степень тяжести заболевания. В начале и разгаре пневмонии выявляется относительная лимфопения, более выраженная при тяжелом течении болезни, что свидетельствует о недостаточном реагировании клеток лимфоцитарного звена [7]. Так, у пациентов с легким и среднетяжелым течением отмечено увеличение числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), цитотоксических ($CD8^+$) и натуральных киллерных клеток ($CD56^+$). Напротив, тяжелое течение ВП сопровождается

снижением числа зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$), Т-хелперов ($CD4^+$), индекса $CD4/CD8$, при одновременном снижении уровня В-лимфоцитов ($CD19^+$), на фоне повышения числа натуральных киллерных клеток ($CD56^+$). Подобные изменения в группе пациентов с тяжелой формой ВП являются характерными для системных воспалительных процессов, но в то же время могут свидетельствовать о неадекватности иммунного ответа [8]. Наибольший интерес представляют результаты проведенных исследований системы цитокинов. Согласно данным той же группы авторов, у больных с легким и очаговым течением заболевания отмечалась равноценная активация оппозиционных пулов цитокинов в начале заболевания (IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, TNF α) с повышением IL-2, IL-4 и снижением содержания IL-6, IL-8 и TNF α в динамике. Напротив, тяжелое течение и долевое поражение легочной ткани сопровождалось дисбалансом цитокинового звена в виде увеличения содержания IL-6, IL-8, TNF α и снижения IL-2, IL-4 (в сравнении с показателями больных с легким течением). Учитывая важнейшую регуляторную роль лимфокинов IL-2, IL-4 (синтезируемых соответственно Th1-, Th2-лимфоцитами) [7, 8], можно предположить недостаточную межклеточную активацию специфических факторов клеточного звена иммунитета у больных с тяжелым течением, приводящую к усугублению инфекционного процесса. Недостаточность клеточного и гуморального механизмов иммунитета и дисбаланс цитокинового звена у больных внебольничной пневмонией определяет тяжесть течения данного заболевания. Это обосновывает необходимость дальнейшей разработки патогенетической, в том числе и иммунокорректирующей терапии при тяжелом течении заболевания [10].

Лекарственные воздействия через TLRs

Иммунопрофилактика при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы имеет два стратегических направления. Во-первых, вакцинация против респираторных инфекций, что является важным компонентом профилактики обострений и вторичных осложнений у больных с данной патологией. С этой целью применяют вакцины против пневмококковой инфекции, гриппа, гемофильной инфекции типа b.

Кроме того, в настоящее время нет общепринятых эффективных способов иммунокоррекции при ВП, поэтому остается актуальной проблема ее профилактики и терапии. Обсуждается использование иммуномодуляторов бактериального происхождения, на основе которых конструируются так называемые «терапевтические вакцины», обладающие наряду с неспецифическим действием способностью стимулировать антигенспецифический ответ.

Поскольку PAMPs бактерий, вирусов и грибов являются мощными активаторами врожденного иммунного ответа, очевидно, что на их основе возможно создание высокоэффективных иммуностимулирующих лекарственных препаратов. По направленности препараты этого ряда могут быть двух типов: агонисты TLRs – иммуностимулирующие препараты для лечения различных видов иммунодефицитов, и антагонисты TLRs – иммуносупрессанты для терапии хронических иммуновоспалительных заболеваний. В настоящее время работы по созданию таких препаратов активно ведутся за рубежом. Например, минимальные биологически активные фрагменты, выделенные из бактериальной ДНК – CpG олигонуклеотиды (агонисты TLR9) или из ЛПС – монофосфорил-липид А (агонист TLR4) уже используются в качестве адъювантов, включаемых в состав вакцин с целью усиления их иммуногенных свойств. Синтетические агонисты TLR7/8 (квимоды) имеют длительную историю применения в качестве противовирусных лекарственных препаратов. Новая генерация синтетических агонистов TLR7/TLR8 (R-848 и 3M-002) демонстрирует мощные иммуностимулирующие свойства: инициируют продукцию цитокинов типа Th1 (TNF α , IL-12) на достаточно высоком уровне [9].

Заключение

Новый взгляд на запуск реакций врожденного и адаптивного иммунитета обогатил учение об иммуномодуляторах. В частности, появились данные о механизме действия различных микробных антигенов, содержащих PAMPs, и возможности их использования для коррекции эффекторной функции иммунной системы. Toll-подобные рецепторы (TLRs) являются важным механизмом в активации врожденного иммунитета. Учитывая роль TLRs в развитии адекватного иммунного ответа, нельзя исключить наличие различных дефектов Toll-подобных рецепторов у пациентов с воспалительными заболеваниями бронхолегочной системы. Обобщая данные по изучению экспрессии и функционированию TLRs при внебольничных пневмониях надо отметить, что они носят фрагментарный характер, недостаточно хорошо систематизированы и поэтому не дают полного представления о состоянии иммунной системы при данной патологии и нуждаются в дальнейшем изучении. Таким образом, определение роли TLRs при внебольничных пневмониях целесообразно и в перспективе позволит не только прогнозировать течение заболевания, но и поможет оценить и повысить эффективность проведенной терапии.

Список литературы/References

1. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоифекционный. М.: Практическая медицина, 2008. 254 с. [Akhatova N.K., Kiselevskii M.V. Vrozhdennyi immunitet: protivopukhovevyy i protivoinfeksionnyi [Innate immunity: anti-tumor and anti-infectious]. Moscow: *Prakticheskaya meditsina*, 2008, 254 p.]
2. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция использования микробных антигенов при атопии и патологии, ассоциированной с условно-патогенной микрофлорой (на примере поликомпонентной вакцины Иммуновак-ВП-4) // Медицинская иммунология. 2008. Т. 10, № 1. С. 13–20. [Egorova N.B., Kurbatova E.A. An immunotherapeutic concept of microbial antigen application in atopy and disorders associated with facultative microflora, as exemplified by a polycomponent Immunovac VP4 vaccine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, vol. 10, no. 1, pp. 13–20. doi: 10.15789/1563-0625-2008-1-13-20 (In Russ.)]
3. Земсков А.М., Земскова В.А., Попов В.И., Караулов А.В., Конопля А.И. Иммунология: учебное пособие для врачей. Воронеж, 2013. 594 с. [Zemskov A.M., Zemskova V.A., Popov V.I., Karaulov A.V., Konoplya A.I. Immunologiya: uchebnoe posobie dlya vrachei [Immunology: a textbook for doctors]. Voronezh, 2013, 594 p.]
4. Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 2. С. 18–25. [Katunina O.R. Functions of Toll-like receptors as an inborn immunity component and their participation in the pathogenesis of dermatoses of different etiologies. *Vestnik dermatologii i venerologii = Journal of Dermatology and Venereology*, 2011, no. 2, pp. 18–25. (In Russ.)]
5. Коровкина Е.С. Последствия внебольничных пневмоний и возможности их профилактики // Пульмонология. 2015. № 1. С. 101–104. [Korovkina E.S. The effects of community-acquired pneumonia and possibilities of their prevention. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2015, no. 1, pp. 101–104. (In Russ.)]
6. Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Распознающие рецепторы врожденного иммунитета (Toll-подобные рецепторы) в патогенезе заболеваний кожи // Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14, № 1. С. 11–17. [Kubanov A.A., Abramova T.V. Recognition receptors of innate immunity (Toll-like receptor) in the pathogenesis of skin diseases. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 11–17. (In Russ.)]
7. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Тюрина Е.Б., Хайруллина Р.М., Бикметова Н.Р. Особенности иммунных нарушений при внебольничных пневмониях // Медицинская иммунология. 2007. Т. 9, № 6. С. 605–612. [Mavziutova G.A., Fazlyeva R.M., Tiurina E.B., Khairullina R.M., Bikmetova N.R. Features of immune disturbances in community-acquired pneumonias. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2007, vol. 9, no. 6, pp. 605–612. doi: 10.15789/1563-0625-2007-6-605-612 (In Russ.)]
8. Маркелова Е.В., Гельцер Б.И., Корявченкова И.В., Костюшко А.В. Состояние системы цитокинов при нозокомиальных пневмониях // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 1. С. 14–19. [Markelova E.V., Geltser B.I., Koryavchencova I.V., Kostushko A.V. Cytokine system in nosocomial pneumonia patients. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2003, vol. 2, no. 1, pp. 14–19. (In Russ.)]

9. Маркушин С.Г. Особенности врожденного иммунитета при вирусных инфекциях // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. Т. 1, № 62. С. 72–81. [Markushin S.G. Features of innate immunity in virus infections. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2012, vol. 1, no. 62, pp. 72–81. (In Russ.)]
10. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана и полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии // Медицинская иммунология, 2009, Т. 11, № 1. С. 57–62. [Mukhamadieva L.R., Mavzyutova G.A., Fazlyeva R.M., Bikhmetova N.R. Clinical and immunological efficiency of immunofan and polyoxidonium in combined therapy of community-acquired pneumonia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, vol. 11, no. 1, pp. 57–62. doi: 10.15789/1563-0625-2009-1-57-62 (In Russ.)]
11. Романенко В.В., Сомова А.В., Ковтун О.В. Первые уроки масштабной программы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в Свердловской области // Педиатрическая фармакология. 2014. Т. 11, № 1. С. 86–90. [Romanenko V.V., Somova A.V., Kovtun O.V. The first lessons of a wide-scale pneumococcal infection vaccinal program in the Sverdlovsk region. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2014, vol. 11, no. 1, pp. 86–90. (In Russ.)]
12. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета // Иммунология. 2005. № 6. С. 368–376. [Simbircev A.S. Toll proteins: specific receptors of non-specific immunity. *Immunologiya = Immunology*, 2005, no. 6, pp. 368–376. (In Russ.)]
13. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии и новорожденных детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009. Т. 87, № 1. С. 115–120. [Tolstopiatova M.A., Buslaeva G.A., Kozlov I.G. The role of receptors of innate immunity in development of infectious disease and newborn babies. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*, 2009, vol. 87, no. 1, pp. 115–120. (In Russ.)]
14. Ahrens P., Kattner E., Köhler B., Härtel C., Seidenberg J., Segerer H., Möller J., Göpel W. Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr. Res.*, 2004, vol. 55, pp. 652–656. doi: 10.1203/01.pdr.0000112100.61253.85
15. Baral P., Batra S., Zemans R.L., Downey G.P., Jeyaseelan S. Divergent functions of Toll-like receptors during bacterial lung infections. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 190, no. 7, pp. 722–732. doi: 10.1164/rccm.201406-1101PP
16. Berenson C.S., Kruzal R.L., Wrona C.T., Mammen M.J., Sethi S. Impaired innate COPD alveolar macrophage responses and Toll-like receptor-9 polymorphisms. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 9, e:0134209. doi: 10.1371/journal.pone.0134209
17. Bhan U., Lukacs N.W., Osterholzer J.J., Newstead M.W., Zeng X., Moore T.A., McMillan T.R., Krieg A.M., Akira S., Standiford T.J. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 6, pp. 3937–3946. doi: 10.4049/jimmunol.179.6.3937
18. Buddelmeijer N. The molecular mechanism of bacterial lipoprotein modification — how, when and why? *FEMS Microbiol. Rev.*, 2015, vol. 39, no. 2, pp. 246–261. doi: 10.1093/femsre/fuu006
19. Franchimont D., Vermeire S., El Housni H., Pierik M., Van Steen K., Gustot T., Quertinmont E., Abramowicz M., Van Gossum A., Devière J., Rutgeerts P. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*, 2004, vol. 53, no. 7, pp. 978–992.
20. Go H., Koh J., Kim H.S., Jeon Y.K., Chung D.H. Expression of toll-like receptor 2 and 4 is increased in the respiratory epithelial cells of chronic idiopathic interstitial pneumonia patients. *Respir. Med.*, 2014, vol. 108, no. 5, pp. 783–792. doi: 10.1016/j.rmed.2013.12.007
21. Guo S., Nighot M., Al-Sadi R., Alhmod T., Nighot P., Ma T.Y. Lipopolysaccharide regulation of intestinal tight junction permeability is mediated by TLR4 signal transduction pathway activation of FAK and MyD88. *J. Immunol.*, 2015, vol. 195, no. 10, pp. 4999–5010. doi: 10.4049/jimmunol.1402598
22. Hahn W.O., Harju-Baker S., Erdman L.K., Krudsood S., Kain K.C., Wurfel M.M., Liles W.C. A common TLR1 polymorphism is associated with higher parasitaemia in a Southeast Asian population with Plasmodium falciparum malaria. *Malar. J.*, 2016, vol. 15, no. 1, e:12. doi:10.1186/s12936-015-1071-y
23. Jiménez-Dalmaroni M.J., Gerswhin M.E., Adamopoulos I.E. The critical role of toll-like receptors — from microbial recognition to autoimmunity: a comprehensive review. *Autoimmun. Rev.*, 2016, vol. 15, no. 1, e:12. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.009
24. Kiechl S., Lorenz E., Reindl M., Wiedermann C.J., Oberhollenzer F., Bonora E., Willeit J., Schwartz D.A. TLR4 polymorphism and atherogenesis. *N. Eng. J. Med.*, 2002, vol. 347, no. 3, pp. 185–192. doi: 10.1056/nejmoa012673
25. Kokkinopoulos I., Jordan W.J., Ritter M.A. Toll-like receptor mRNA expression patterns in human dendritic cells and monocytes. *Mol. Immunol.*, 2005, vol. 42, no. 8, pp. 957–968. doi: 10.1016/j.molimm.2004.09.037
26. Kondo T., Kawai T., Akira S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling. *Trends Immunol.*, 2012, vol. 33, no. 9, pp. 449–458. doi: 10.1016/j.it.2012.05.002
27. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochem. J.*, 2009, vol. 420, no. 1, pp. 1–16. doi: 10.1042/bj20090272
28. Kumpf O., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koch A., Hamann L., Mouktaroudi M., Oh D.Y., Latz E., Lorenz E., Schwartz D.A., Ferwerda B., Routsis C., Skalioti C., Kullberg B.J., Van der Meer J.W., Schlag P.M., Netea M.G., Zacharowski K., Schumann R.R. Influence of genetic variations in TLR4 and TIRAP/Mal on the course of sepsis and pneumonia and cytokine release: an observational study in three cohorts. *Critic. Care*, 2010, vol. 14, no. 3, e:R103. doi: 10.1186/cc9047
29. Kutukculer N., Yeniay B.S., Aksu G., Berdeli A. Arg753Gln polymorphism of the human toll-like receptor-2 gene in children with recurrent febrile infections. *Biochem. Gen.*, 2007, vol. 45, no. 7–8, pp. 507–514. doi: 10.1007/s10528-007-9091-0
30. Lorenz E., Mira J.P., Frees K.L., Schwartz D.A. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with Gram-negative septic shock. *Arch. Int. Med.*, 2002, vol. 162, no. 9, pp. 1028–1032. doi: 10.1001/archinte.162.9.1028
31. Lundberg K., Rydnert F., Greiff L., Lindstedt M. Human blood dendritic cell subsets exhibit discriminative pattern recognition receptor profiles. *Immunol.*, 2014, vol. 142, no. 2, pp. 279–288. doi: 10.1111/imm.12252
32. Marinelli C., Di Liddo R., Facci L., Bertalot T., Conconi M.T., Zusso M., Skaper S.D., Giusti P. Ligand engagement of Toll-like receptors regulates their expression in cortical microglia and astrocytes. *J. Neuroinflamm.*, 2015, vol. 12, no. 1, e:244. doi: 10.1186/s12974-015-0458-6

33. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 2007, vol. 449, no. 7164, pp. 819–826. doi: 10.1038/nature06246
34. Moore C.E., Segal S., Berendt A.R., Hill A.V.S., Day N.P.J. Lack of association between tlr2 polymorphism and susceptibility to severe disease caused by *St. aureus*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2004, vol. 11, no. 6, pp. 1194–1197. doi: 10.1128/cdi.11.6.1194-1197.2004
35. Morré S.A., Murillo L.S., Spaargaren J., Fennema H.S.A., Peña A.S. Role of TLR4 Asp299Gly polymorphism in susceptibility to *Candida albicans* infection. *J. Infect. Dis.*, 2002, vol. 186, no. 9, pp. 1377–1379. doi: 10.1086/344328
36. Morré S.A., Murillo L.S., Bruggeman C.A., Peña A.S. The role that the functional Asp 299Gly polymorphism in the toll-like receptors 4 gene plays in susceptibility to *Chlamydia trachomatis*-associated tubal infertility. *J. Inf. Dis.*, 2003, vol. 187, no. 2, pp. 341–342. doi.org/10.1086/346044
37. Picard C. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science*, 2003, vol. 299, no. 5615, pp. 2076–2079. doi: 10.1126/science.1081902
38. Plotz S.G. The interaction of human peripheral blood eosinophils with bacterial lipopolysaccharide is CD14 dependent. *Blood*, 2001, vol. 97, no. 1, pp. 235–241. doi: 10.1016/j.vetimm.2005.05.008
39. Raymond C.R., Wilkie B.N. Toll-like receptor, MHC II, B7 and cytokine expression by porcine monocytes and monocyte-derived dendritic cells in response to microbial pathogen-associated molecular patterns. *Vet. Immunol. Immunopath.*, 2005, vol. 107, no. 3, pp. 235–247. doi: 10.1016/j.vetimm.2005.05.008
40. Read R.C., Pullin J., Gregory S., Borrow R., Kaczmarek E.B., Di Giovine F.S., Dower S.K., Cannings C., Wilson A.G. A functional polymorphism of TLR4 is not associated with likelihood or severity of meningococcal disease. *J. Inf. Dis.*, 2001, vol. 184, no. 5, pp. 640–642. doi: 10.1086/322798
41. Renn C.N., Sanchez D.J., Ochoa M.T., Legaspi A.J., Oh C.K., Liu P.T., Krutzik S.R., Sieling P.A., Cheng G., Modlin R.L. TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 1, pp. 298–305. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4701
42. Sabroe I., Jones E.C., Usher L.R., Whyte M.K., Dower S.K. Toll-like receptor (TLR2) and TLR4 in human peripheral blood granulocytes: a critical role for monocytes in leukocyte lipopolysaccharide responses. *J. Immunol.*, 2002, vol. 168, no. 9, pp. 4701–4710. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4701
43. Sun J., Li N., Oh K.S., Dutta B., Vayttaden S.J., Lin B., Ebert T.S., De Nardo D., Davis J., Bagirzadeh R., Lounsbury N.W., Pasare C., Latz E., Hornung V., Fraser I.D. Comprehensive RNAi-based screening of human and mouse TLR pathways identifies species-specific preferences in signaling protein use. *Sci. Sign.*, 2016, vol. 9, no. 409, e-ra3. doi: 10.1126/scisignal.aab2191
44. Supajatura V., Ushio H., Nakao A., Okumura K., Ra C., Ogawa H. Protective roles of mast cells against enterobacterial infection are mediated by toll-like receptor 4. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 4, pp. 2250–2256. doi: 10.4049/jimmunol.167.4.2250
45. Tabiasco J., Devèvre E., Rufer N., Salaun B., Cerottini J.-C., Speiser D., Romero P. Human effector CD8+T-lymphocytes express TLR3 as a functional coreceptor. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 12, pp. 8708–8713. doi: 10.4049/jimmunol.177.12.8708
46. Tomlinson G., Chimalapati S., Pollard T., Lapp T., Cohen J., Camberlein E., Stafford S., Periselenis J., Aldridge C., Vollmer W., Picard C., Casanova J.L., Noursadeghi M., Brown J. TLR-mediated inflammatory responses to *Streptococcus pneumoniae* are highly dependent on surface expression of bacterial lipoproteins. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, no. 7, pp. 3736–3745. doi: 10.4049/jimmunol.1401413
47. Trembl L.S., Carlesso G., Hoek K.L., Stadanlick J.E., Kambayashi T., Bram R.J., Cancro M.P., Khan W.N. TLR stimulation modifies BLYS receptor expression in follicular and marginal zone B cells. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 12, pp. 7531–7539. doi: 10.4049/jimmunol.178.12.7531
48. WHO Media Center 2014. The top 10 causes of death. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>
49. Yasui M., Matsushima M., Omura A., Mori K., Ogasawara N., Koderu Y., Shiga M., Ito K., Kojima S., Kawabe T. The suppressive effect of quercetin on Toll-like receptor 7-mediated activation in alveolar macrophages. *Pharmacology*, 2015, vol. 96, no. 5–6, pp. 201–209. doi: 10.1159/000438993

Авторы:

Коровкина Е.С., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний отдела аллергологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Кажарова С.В., младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний отдела аллергологии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Korovkina E.S., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, Department of Allergology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Kazharova S.V., Junior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, Department of Allergology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.01.2016
 Принята к печати 19.02.2016

Received 26.01.2016
 Accepted 19.02.2016