

Значение врожденной системы иммунитета в возникновении аллергических заболеваний

Н.Д. Титова

Белорусская медицинская академия постдипломного образования

The role innate immunity system for allergic diseases

N.D. Titova

Byelorussian Medical Academy Post Graduate Education, Minsk

Аннотация

Врожденная система иммунитета своими образраспознающими рецепторами первой узнает различные патогены окружающей среды и стимулирует адаптивный иммунитет. В этом процессе распознавания участвуют Toll-подобные рецепторы, NOD-подобные и другие рецепторы, представленные на всех клетках организма. Связывание лиганд с этими рецепторами через сигнальные молекулы активирует синтез цитокинов, участвующих в воспалении. Установлено, что активация бактериальными и вирусными молекулами может изменить фенотип Т-клеток: Тх1 > Тх2 и тем самым угнетать аллергические реакции. С другой стороны, многие антигены-аллергены, связываясь с образраспознающими рецепторами, могут индуцировать аллергию.

Ключевые слова

Врожденная система иммунитета, Toll-подобные рецепторы, аллергия.

На ранних этапах онтогенеза организма иммунитет к микроорганизмам определяют структуры врожденной системы иммунитета (СИ) новорожденного и IgG антитела матери, полученные им через плаценту, а также клеточные и гуморальные факторы молока [1, 2]. Отсутствие, или очень малое количество собственных иммуноглобулинов у новорожденных указывает на то, что немедленные IgE-зависимые реакции у них практически не развиваются. Однако они способны развивать реакции клеточного противовирусного и противобактериального иммунитета, на что указывает опыт иммунизации вакцинами БЦЖ, гепатита В, и др. Было установле-

Summary

In this review we will summarize current knowledge TLR function and signaling by relating them to allergy. Innate immunity function as a pathogen sensor and contributes to the eradication of pathogens and the establishment of adaptive immunity. These functions heavily depend on pattern-recognition receptors (PRRs). Among PRRs, Toll-like receptor (TLR), are featured by their potent ability to activate cells. These receptors interact with microbial components heat shock proteins, modified RNA and DNA species, and potentially others. Several man-made pollutants are thought to promote the development of allergic hypersensitivities. These findings provide direct evidence that TLRs play a dominant role in mediating proinflammatory responses to particulates present in environments.

Key words

Innate immunity function, pattern-recognition receptors (PRRs), allergy.

но [3], что туберкулин подавляет миграцию *in vitro* лейкоцитов пуповинной крови примерно у 50 % новорожденных от здоровых матерей также, как лейкоцитов туберкулинположительных взрослых иммунизированных вакциной БЦЖ. Так как реакция ставилась с отмытыми от плазмы крови лейкоцитами, то она не зависела от IgG-противотуберкулезных антител матери, хотя участие таких антител, связанных Fc-рецепторами лейкоцитов новорожденного вполне возможно.

У новорожденных иногда развиваются кожные реакции гиперчувствительности («атопический диатез», «младенческая экзема», «крапив-

ницы»), которые могут быть аллергическими и/или псевдоаллергическими [4, 5]. В обоих случаях их индуцируют конкретные, а не любые индукторы. Аллергические реакции при отсутствии антител могут быть Т-клеточными, тогда они замедленные. Однако клиника «младенческой аллергии» более соответствует немедленным реакциям, что предполагает участие иных механизмов, которые обычно считают неспецифическими или псевдоаллергическими [4, 5]. Примером таких реакций часто служат неспецифические реакции на физические факторы (тепло-холод), химические вещества, лекарства (аспирин, местные анестетики) и др.

С другой стороны, имеются данные о том, что врожденная система иммунитета (СИ) может «распознавать» различные чужеродные агенты-индукторы и запускать собственный ответ. Давно известны механизмы фагоцитоза, активации системы комплемента, связывание белков врожденного иммунитета.

Сформировалось представление о системе образраспознающих клеточных рецепторов клеток (ОРК), которые широко представлены не только на лейкоцитах, но и на клетках эпителия и эндотелия [3, 7, 8]. Взаимодействие этих рецепторов с конкретными индукторами-лигандами (фактически с антигенами-аллергенами) вызывает активацию клетки, секрецию ею цитокинов, изменение экспрессии других рецепторов и далее развитие адаптивного иммунного ответа. Сложность, разнообразие строения этих рецепторов позволяют им «узнавать» самые разнообразные индукторы-антигены от ЛПС-бактерий, маннанов грибов, нуклеиновых кислот вирусов до химических веществ [7, 8, 9].

Виды образраспознающих рецепторов

Специфические образраспознающие рецепторы клеток (ОРК) – это Toll-подобные и другие [7, 8, 9, 10].

Эти рецепторы имеются практически на всех клетках организма. Они представлены семействами двух видов: сигнальными и несигнальными. Первые включают 5 семейств: Toll-подобные (Toll-like, TLR), NOD-подобные (NOD-like, NLR), лектиновые С-типа (C-type lectin, CLR), мусорщики-рецепторы (scavenger receptors, SR) и CARD-хеликазы. Несигнальные рецепторы (система комплемента, пентраксины, коллектины и др.) – растворимые структуры, образующие комплексы с антигенами и затем, взаимодействующие с клетками.

Рецепторы «мусорщики» участвуют в фагоцитозе, но не активируют сигнальный каскад

врожденной СИ, в которой имеются структуры активируемые микроорганизмами, включающие сигналы секреции цитокинов через TLR. Внеклеточные домены последних включают структуры богатые остатками лейцина с повторами, которые вовлекаются в распознавание лиганд. Внутриклеточные области содержат общие структуры для TLR и семейства ИЛ-1 рецепторов, т.е. имеют Toll/ИЛ-1 рецептор гомологичные домены, которые существенны для трансдукции сигналов.

Молекулы NOD1 и NOD2 (nucleotid-binding oligomerization domains) являются цитозольными сигнальными рецепторами. Они тоже имеют области лейцинбогатых повторов, участвующие в распознавании бактериальных пептидогликанов. Они имеют NOD домены и домен активирующий сигнальные пути и ядерного фактора (NF)κB.

Лиганды и специфичность Toll-рецепторов

Toll-рецепторы могут распознавать общие молекулярные структуры клеточной стенки различных, как патогенных, так и непатогенных микроорганизмов, тогда как обычные токсины, индуцирующие антитела, не распознаются ими. ЛПС клеточной стенки грам-негативных бактерий один из основных стимулов TLR-4 рецепторов и TLR4 – растворимых факторов. Грам-положительные бактерии не имеют ЛПС, но имеют в клеточной стенке толстый слой пептидогликана, липопротеинов и липопептидов, которые стимулируют TLR. Микоплазмы не имеют клеточной стенки, но их плазматическая мембрана содержит липопептиды. Эти структуры распознаются TLR-2, TLR-1 или TLR-6 (табл. 1).

Toll-рецепторы могут распознавать белки: TLR-5 – узнает флагеллин – белок жгутиков бактерий.

Нуклеиновые кислоты – важные структуры, связывающиеся с Toll-рецепторами. Бактериальные и вирусные ДНК содержат много неметилированного CpG мотива, являющегося стимулом для TLR7, TLR8, TLR9.

Сигнальные рецепторы обычно высокоспецифичны и после взаимодействия с соответствующим лигандом (в обычном понимании с антигеном) передают сигнал на внутриклеточные структуры.

Известные лиганды, стимулирующие TLR, чрезвычайно разнообразны: это бактериальные, вирусные продукты, их CpG мотивы ДНК, экстракты домашней пыли, вещества дизельных выхлопных газов, синтетические вещества (табл. 1) [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Таблица 1
Основные лиганды образраспознающих рецепторов

Рецепторы	Специфические лиганды
<i>Toll-подобные</i>	
TLR1	Липопептиды молекул. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> . <i>Neisseria</i> . Модулин стафилококка
TLR2	Экстракт домашней пыли. Липопроотеины и пептидогликаны грамположительных бактерий. Зимозан дрожжей. Липотейхоевая кислота. Маннуроновые кислоты <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Модулин <i>Sthaphylococcus</i> . Гликолипиды, липопроотеины спирохет. Липоарабиноманнан микобактерий. Мембранные протеины <i>Klebsiella</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> . Энтеротоксин LT-II.
TLR3	Одно- и двуспиральные РНК вирусов.
TLR4	ЛПС грамотрицательных бактерий. Липотейхоевые кислоты грамположительных бактерий. Маннуроновые кислоты <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Экстракт домашней пыли. Белки вирусов. Тейхуроновые кислоты. Белки теплового шока. Керамиды бактерий. Фибронектин. Фибриноген. Белок сурфактанта А. в-дефензин-2. Гиалуронаны. Дитерпены. Продукты дизельных выхлопных газов.
TLR5	Флагеллин
TLR6	Зимозан дрожжей. Белок <i>Borrelia burgdorferi</i> . Модулин. Диацетилированные липопептиды стафилококка.
TLR7	Производные аденозина и гуанозина. Имидазохиолин. Гуанозин-обогащенные олигонуклеотиды. <i>Imiquimod</i> .
TLR8	Двуспиральные гуанозин- или уридин- содержащие РНК. Имидазохиолин.
TLR9	Экстракты домашней пыли. Неметилованный CpG мотив ДНК бактерий и вирусов.
TLR10	Неизвестно.
TLR11 (у мыши)	Уропатогенные бактерии у мышей.
<i>Лектиновые</i>	
<i>C-типа</i>	
Маннозный рецептор	Манноза. Фукоза. N-ацетилглюкозамин.
Langerin	Манноза. Фукоза. N-ацетилглюкозамин.
DC-SIGN	Липоарабиноманнан.
SIGNR1	Декстран. <i>Candida albicans</i> . <i>Streptococcus pneumoniae</i> .
Дектин-1	Зимозан. в-глюканы из грибов.
Дектин-2	Маннозные лиганды
Endo-180	Манноза. Фукоза. N-ацетилглюкозамин через CRD. Коллаген через FNII домен.
<i>Рецепторы-мусорщики</i>	
SRCL, SCRA1, SCARA2, SCARA5	Окисленные липопроотеины низкой плотности (LDL). Бычий сывороточный альбумин. Апоптотные клетки. Липотейхоевая кислот. Двуспиральная РНК. <i>Escherichia coli</i> .
CARD-хеликазы	РНК вирусов. Одно- и двуспиральные РНК вирусов.
RIG-1, MDA5	
<i>NOD-подобные</i>	
(NLR) NOD1	Пептидогликаны.
NOD2	Мурамилдипептиды.
NALP1b	Токсин сибирской язвы.
NALP3	Бактериальная мРНК. <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Listeria monocytogenes</i> . Внеклеточный АТФ.
IPAF	Флагеллин сальмонелл.
NAIP5	Флагеллин легионелл.

Сокращения:

CARD (caspase-recruiting domain) – домен, привлекающий каспазу;

IKB (inhibitory NF- κ B) – фактор, блокирующий NF- κ B;

NLR (NOD-like receptors) – NOD-подобные рецепторы, семейство образраспознающих рецепторов;

NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) – домен олигомеризации, связывающий нуклеотид;

PAMP (pathogen-associated molecular pattern) – молекулярная структура, характерная для патогена;

TLR (Toll-like receptor) – рецепторы, подобные Toll-рецептору дрозофил, семейство образраспознающих рецепторов.

Обнаружено 10 различных TLR клеток человека и 11 у мыши [7, 8, 9] сходных по строению. Эти димеры пептидов имеют надмембранные внеклеточные домены, определяющие связывающие лиганда, которые имеют повторяющиеся участки, обогащенные лейцином и стабилизированные остатками аспарагина (рис. 1). Затем следует домен связывающий рецептор с белками клеточной мембраны. Третий домен TIR (Toll/IL-1 рецептор), имеющий сходство в строение с рецепторами семейства ИЛ-1, осуществляет передачу сигнала с TLR на последующие сигнальные структуры, которые деблокируют ядерный фактор NFκB, в итоге стимулирующий транскрипцию определенных генов.

Наряду с димерной структурой самих TLR, они образуют гетеродимеры с другими рецепторами: TLR2 с TLR1 или TLR6, это обеспечивает их широкий диапазон распознавания лиганд, что дополняется и за счет участия нескольких типов образраспознающих рецепторов в распознавании чужеродных молекул. Например, на кандиды реагирует TLR2, TLR4 и лектин [16].

Специфичность ОРК отличается от специфичности антител. Разнообразие узнаваемых лиганд окружающей среды обеспечивается особенностями специфичности ОРК, которая отличается от специфичности антител. Если для ан-

титела структура его паратопа должна подходить к эпитопу (детерминанте антигена) как «ключ к замку», то основой специфичности рецепторов ОРК служат определенные молекулярные точки адгезии – «энергетические точки связывания», для которых важно наличие вандервальсовских, электростатических и других сил связывания, в целом обеспечивающих адгезию структур [2]. Наличие нескольких (2 – 3-х) таких точек адгезии на альтернативных участках димера рецепторов достаточно для связывания рецептора с конкретными, но разными по молекулярной структуре лигандами. Этот процесс адгезии усиливается взаимодействием с другими рецепторами и постимулирующими молекулами. Такое взаимодействие одного рецептора усиленное другими молекулами объясняет его специфичность к различным лигандам. Большой набор ОРК и их варианты обеспечивают узнавание всех чужеродных молекул окружающей среды.

Эффекты связывания лиганд рецепторами

В ответ на специфическое связывание внешней, поверхностной структуры рецептора с лигандом, в его мембранной части (инструктивном домене) происходят конформационные перестройки, что ведет к возникновению цепи молекулярных событий и передачи сигнала через

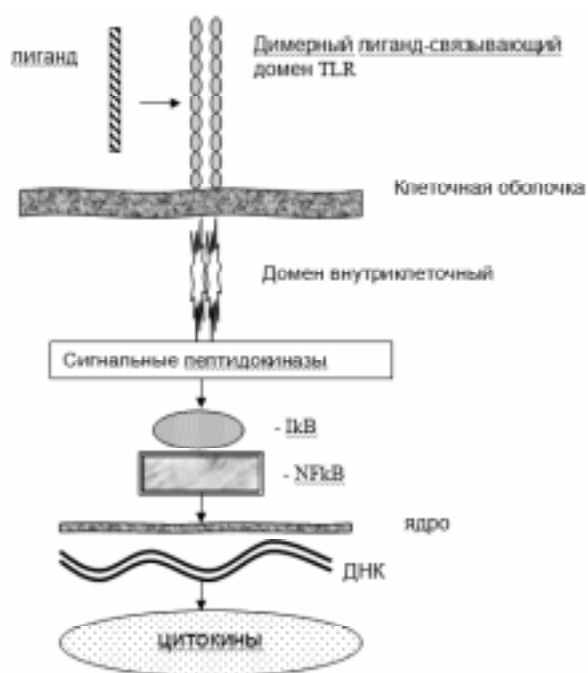


Рис. 1. Взаимодействие поверхностного TLR-рецептора с лигандом и его последствия

группу пептидокиназ, а в итоге - к деблокировке и активации факторов генной транскрипции, центральным из которых служит NF-κB, транспортируемый в ядро, где, связываясь с промоторами генов, активирует продукцию мРНК, на которых синтезируются цитокины. Последние индуцируют изменения функций клеток и секрецию цитокинов (рис. 1).

В зависимости от количества связавшихся лиганд, стимулирующих разные ОРК (PRR - Pattern recognition receptor) клетка может или сильно активироваться или возникнет ее толерантность к данному лиганду. Сильный стимул может ингибировать повторный, тогда как слабая стимуляция может его усиливать. Повторные слабые стимуляции клетки лигандами приводят к развитию толерантности. Этот эффект коррелирует со схемой иммунотерапии больных аллергенами, введение которых в низких дозах вызывает толерантность [4].

Активация одних TLR может усиливать экспрессию на клетке других рецепторов и вовлекать их в ответ. Усиливающий эффект сохраняется около 4-х часов. Однако это зависит от дозы лигандов как указывалось выше.

Регуляторами ОРК могут быть медиаторы и гормоны. Гистамин стимулирует экспрессию TLR2 и TLR4 в клетках [17] и тем самым стимулирует клеточные реакции на патогены.

Так как глюкокортикостероиды обладают противовоспалительными эффектами и подавляют синтез цитокинов, действуя через транскрипционные факторы NF-κB и AP-1 и геном, возможно, они угнетают ОРК рецепторы. Однако, ситуация неоднозначна и они могут активировать синтез в эпителии противомикробных пептидов и белков сурфактантов SP-D. Экспрессия TLR в свою очередь регулируется цитокинами, ее повышение сохраняется некоторое время (3-4 недели, пока жизнеспособны соответствующие клетки), что служит основой «памяти» врожденной СИ.

Адьювантные эффекты TLR. Основная функция TLR – индукция воспаления и адаптивного иммунитета. Сигналы TLR стимулируют образование цитокинов, в том числе ИЛ-6 и ФНОб, продукцию хемокинов, экспрессию на клетках молекул адгезии; макрофаги и нейтрофилы при этом усиливают фагоцитоз, продукцию NO, перекисей, дефензинов. Усиливается экспрессия антигенраспознающих молекул и активируются Т-лимфоциты, дифференцируясь в Тх1 или Тх2. Тх1 выделяют ИНФγ и опосредуют антивирусный и антибактериаль-

ный иммунитет, тогда как Тх2 секретируют ИЛ-4, ИЛ-3 и участвуют в аллергических реакциях или противогельминтном иммунитете. TLR2 и TLR5 в определенных условиях могут активировать дифференцировку Т-клеток в Тх2. ЛПС в низких дозах, или при ингаляциях через TLR, усиливает ответ Тх2. Однако многие TLR лиганды через соответствующие рецепторы активируют ответ Тх1 и выделения ими ИЛ-12 и ИЛ-18.

Следовательно, как во взаимодействии с лигандами, так в процессе передачи сигналов в клетку участвуют многокомпонентные молекулярные комплексы, образующие общую лиганд (антиген) – распознающую структуру [1, 2].

Реакции СИ врожденного иммунитета на чужеродные патогены (микроорганизмы и неинфекционные молекулы) окружающей среды осуществляются путем распознавания их образ-распознающими рецепторами, следствием чего является активация клеток, выделение ими цитокинов и вовлечение других клеток СИ в процесс элиминации патогенов. Этот процесс в зависимости от ситуации может сопровождаться или нет воспалением и развитием адаптивного иммунитета.

Доказательствами роли TLR-рецепторов в противомикробном иммунитете служат опыты с нокаут-мышами, у которых при отсутствии гена TLR2, определяющего рецептор распознающей структуры грамположительных бактерий, возникали инфекции на *S. aureus* и *Str. pneumoniae*. Выключение гена рецептора TLR4, распознающего ЛПС и зимозан, повышало чувствительность мышей к *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, нейсериям и кандидам [3, 7, 8, 9]. Мыши, дефектные по TLR2, имели повышенную чувствительность в РЕ-вирусу, а по NOD1 и NOD2 к кишечным инфекциям.

Все клетки организма имеют образраспознающие рецепторы. TLR имеются на лейкоцитах, включая Т- и В- лимфоциты, клетках эпителия и эндотелия, фибробластах, мышечных и нервных клетках.

Следовательно, эти клетки могут узнавать чужеродные лиганды и соответственно реагировать на них. Поэтому «врожденная СИ» фактически представлена всеми клетками организма.

TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, узнающие поверхностные структуры микробов, находятся на поверхности клетки, тогда как другие, взаимодействующие со структурами микробов разрушенных при фагоцитозе, присутствуют на мембранах фагосом – TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 и др.

Лимфоциты крови связывают бактерии через ОРК

Лимфоциты человека имеют ОКР и могут связывать (адгезировать) бактерии [18, 19].

Способность различных бактерий связываться с лимфоцитами разная. Лимфоциты доноров связывались с золотистым стафилококком ($29,47 \pm 1,78\%$) чаще ($P < 0,05$), чем с кишечной палочкой ($6,82 \pm 0,38\%$) и микобактериям БЦЖ ($4,22 \pm 0,76\%$) [18, 19]. Наибольшее, хотя не полное угнетение связывания вызывала глюкоза. Золотистый стафилококк в большей степени взаимодействовал с Т-лимфоцитами, чем с В-лимфоцитами.

У больных туберкулезом легких выявляется больше лимфоцитов, связывающих микобактерии ($11,22 \pm 0,88\%$), чем у здоровых людей ($4,22 \pm 0,76\%$) ($P < 0,05$). В пуповинной крови выявлялось больше лимфоцитов, связывающих кишечную палочку и микобактерии, чем у доноров [18].

В результате взаимодействия лейкоцитов крови человека и лимфоцитов мыши с бактериями происходит выброс ионов калия в надсосудочную жидкость.

После кратковременного взаимодействия лимфоцитов человека с живой и убитой кипячением бактериями *Staphylococcus aureus* обнаружено выделение ИЛ-2 и гамма-интерферона, но не ИЛ-4 [20].

Влияние системы образраспознающих рецепторов на аллергию

Усиление дифференцировки Т-клеток в Тх1 может подавлять аллергию. Лиганд СpG ДНК через TLR9 усиливает этот ответ. В экспериментах на мышцах установлено угнетение гиперреактивности бронхов и развития «кашлевой» астмы [21]. Конъюгат СpG ДНК с антигеном вызывал меньший выброс гистамина, чем один антиген, а также IgE-зависимое выделение цитокинов из тучных клеток. Однако инфекция вирусом инфлюэнцы усиливает аллергическую астму через стимуляцию ответа Тх1 [22].

Очевидно при аллергии важно не столько соотношение Тх1 > Тх2, сколько активация соответствующих Т-reg - регуляторов иммунного ответа.

Аллергенспецифические клоны Тх2 клеток (к Der p1 и амоксицилину) изменяют фенотип в Тх1/Тх0 под влиянием стимуляции *in vitro* 72 часа через TLR7 производным аденина – 9-бензил-2-бутоксид-8-гидроксиаденином (SA-2) при этом выделяются ИЛ-12 и ИФНγ. Таким эффектом не обладал 9-бензил-аденин (SA-1), что указывает на роль группировки в позиции 2 и 8 [23].

Поэтому TLR – обладает специфичностью, взаимодействует с некоторыми конкретными индукторами. При стимуляции ими, клетки выделяют ИЛ-12 и ИФНγ цитокины, изменяющие фенотип Тх2 > Тх1/Тх0, что может угнетать аллергические реакции, ведущими в которых служат Тх2 и их цитокины ИЛ-4 и ИЛ-5.

Генные варианты гетеродимеров TLR1 и TLR6 рецепторов могут предотвращать астму. Показана связь полиморфизма TLR генов клеток для развития разных фенотипов астмы. Слабый эффект полиморфизма найден для TLR2, TLR4 и TLR9. Генные изменения TLR2/TLR1 и TLR2/TLR6 рецепторных систем обуславливают риск развития астмы [24].

TLR, окружающая среда и аллергия. Взаимодействия с TLR возможны через кожу, воздух, кишечник через которые поступают их лиганды. Имеются доказательства, что экспозиция с эндотоксином (ЛПС) влияет на развитие аллергии. Некоторые поляютанты усиливают риск аллергии.

Экстракт домашней пыли стимулирует выделение дендритными клетками ИЛ-6 и ИЛ-12 p 40 [12]. TLR играют ведущую роль во взаимодействии с лигандами окружающей среды.

Липосахариды и TLR4 при атопии. Низкие дозы ЛПС способствуют аллергии через MyD88 - независимый путь клеточных сигналов, высокие – наоборот, ингибируют через MyD88 - путь, т.е. включая разные пути активации клеток [25].

Олигодеоксинуклеотиды – стимуляторы TLR9 и атопия. Высокое содержание метилированных CpG (мотив) дидеоксинуклеотидов в микробных ДНК обуславливают их связывание с TLR9 и угнетение аллергии через продукцию клетками ИЛ-10, ИЛ-12 и ИФН I типа и ИФНγ.

TLR лиганды и атопия. Хотя обычно ЛПС стимулирует клетки через TLR4, иногда - через TLR2 они могут стимулировать Тх2. Липопептиды Pam -3-Cys также через TLR2 стимулируют эти клетки. Но у предварительно сенсibilизированных мышей можно получить ингибицию ответа.

TLR3, TLR5, TLR7/8 могут влиять на аллергический фенотип, модулировать адаптивный иммунитет при взаимодействии со своими лигандами (флагеллин TLR5, R848 – TLR7/8 и др.).

Микробная флора кишечника влияет на развитие атопии, она различается у атопиков и неатопиков [26] и может определять развитие аллергии при взаимодействии с TLR

Экстракт домашней пыли активирует дендритные клетки через TLR4, TLR2 и TLR9, которые выделяют ИЛ-6 и ИЛ-12. На них усиливает-

ся экспрессия CD40, CD8, CD86 и молекул МНС II класса. Имелась корреляция между уровнями биоактивности экстракта и эндотоксина (ЛПС) [12].

Пептидогликан, но не ЛПС через TLR-2 стимулирует выделение из базофилов ИЛ-4 и ИЛ-13. На них имеется высокая экспрессия TLR2 и TLR4 по сравнению с другими гранулоцитами. Предварительная обработка базофилов пептидогликаном усиливала секрецию ими гистамина LTC₄ и ИЛ-4 в ответ на стимуляцию анти-IgE антителами [11].

Липотейхоевая кислота (ЛТК) и пептидогликан, но не ЛПС, флагеллин или олигонуклеотиды угнетали экспрессию FcεR1 на линии тучных клеток. Антитела к TLR2 блокировали этот эффект. ЛТК и пептидогликан угнетали IgE-зависимую дегрануляцию тучных клеток. Воздействие лиганд на TLR2 может использоваться для угнетения аллергии [11].

Однако липотейхоевые кислоты стафилококков вызывают экзематозный процесс в коже мышей. Так как стафилококки, часто встречаются при атопическом дерматите, то они могут своими лигандами стимулировать TLR и вносить вклад в прогрессирование воспаления.

Изучение распространенности аллергических заболеваний показала, что в развитых странах, а также в богатых районах городов по сравнению со слаборазвитыми странами и бедными районами частота аллергических заболеваний выше, что объясняется «гигиенической гипотезой», меньшим действием микробных агентов, и слабой стимуляцией Tх1 в сравнении Tх2. В сельских районах аллергия встречается реже, чем в городах, а у детей фермеров активность TLR2 выше. С другой стороны, именно активация TLR2 ведет к усилению синтеза ИЛ-4 и ИЛ-10, тогда как стимуляция TLR4 вызывает дифференцировку Tх1. Однако эти

факты можно объяснить и по-другому. В городах, по сравнению с сельскими регионами имеется более широкий, разнообразный спектр лигандов ксенобиотиков, в первую очередь синтетических (бытовых, пищевых добавок, аэрозолей и др.), которые сильно стимулируют TLR клеток, что приводит к активации Tх2. Эта активация ведет к развитию IgE-ответа и аллергии.

Лиганды-гаптены и образраспознающие рецепторы. Для аллергологии остается неясной роль гаптенных лигандов ОРК. Так как известно, что компоненты дизельных выхлопных газов, а также некоторые синтетические вещества, лекарства и небольшие молекулы (см. табл. 1) могут стимулировать TLR и другие ОРК, то гаптены являются их потенциальными лигандами. Высокая адгезия их к белкам, служит основой аллергенности, а с другой стороны, эти белки, в том числе альбумин, служат растворимыми или клеточно-связанными ОРК. Комплекс «гаптен-альбулин» тоже может связываться с рецепторами врожденной СИ.

Заключение

Все аллергены – инфекционные (бактериальные, грибковые, вирусные, паразитарные) и неинфекционные (растительные, бытовые, пищевые, эпидермальные, синтетические) служат активаторами клеток системы врожденного иммунитета. Так как ОРК имеются не только на всех лейкоцитах, но и на эпителиальных, эндотелиальных и нервных клетках, то они могут их стимулировать и индуцировать продукцию цитокинов, развитие воспаления и аллергии. Участие врожденной СИ вносит разнообразие в механизмы развития и клинические проявления аллергических реакций, особенно в их IgE-независимые варианты.

Литература

- Новиков Д. К., Патология системы иммунитета. М.: НАМ, 2003. 367 с.
- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. ВГМУ, 2006, 388 с.
- Новиков Д.К., Горбач И.Н. Выявление сенсибилизации лейкоцитов новорожденных к антигенам микробактерий туберкулеза методом подавления миграции *in vitro*. Вопросы охраны материнства и детства. 1976. с. 26-30
- Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн.: 1991, 513 с.
- Пыцкий В. И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний. Аллергол. и иммунол. 2005. Т. 6. № 1. С. 98-107.
- Хайтов Р.М. Иммунология. М.: ГЗОТАР-Медицина. 2006, 311 с.
- Лебедев К. А., Понякина И. Д. Новая иммунология — иммунология образраспознающих рецепторов. Изв. РАН. (Серия биологич). 2006. № 5. С. 517-529.
- Лебедев К. А. Понякина И. Д. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающие рецепторы. Физиол. человека. 2006. Т. 12. № 2. С. 224-233.5.
- Симбирцев А. С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. Иммунология. 2005. № 6, С. 368-377.
- Kaisho T., Akira S. Toll-like receptor function and signaling. J. Allergy. Clin. Immunol. 2006. V. 117. P. 979-987.

11. Yoshika M., Fukuishi N., Iriguchi S., et al. Lipoteichoic acid downregulates FcεRI expression on human mast cells through Toll-like receptor 2. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007. V. 120. P. 452-461.
12. Boasen J., Chisholm D., Lebet L., et al. House dust extracts elicit Toll-like receptor-dependent dendritic cell responses. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2005. V. 116. P. 185-191.
13. Inoue K.I., Takano H., Yanagisawa R., et al. The role of toll-like receptor 4 in airway inflammation induced by diesel exhaust particles. *Arch. Toxicol.* 2005. V. 28. P. 1-5.
14. Eisenbarth S., Piggot D., Huleatt J., et al. Lipopolysaccharide-enhanced, toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002. V. 196. P. 1645-1651.
15. Asai Y., Yoshinori O., Gen K., et al. Bacterial fimbriae and their peptides activate human gingival epithelial cells through Toll-Like receptor 2. *Infect. Immun.* 2001. V. 69. № 12. P. 7387-7395.
16. Ntea M.G., Gow N.A.R., Munro C.A. et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J. Clin. Invest.* 2006, V. 116. P. 1642-1650.
17. Talreja J., Kabir M. H., Filla B. M., et al. Histamine induces Toll-like receptor 2 and 4 expression in endothelial cells and enhances sensitivity to Gram-positive and Gram-negative bacterial cell wall components. *Immunology.* 2004. V. 113. №2. P. 224-233.
18. Новиков Д.К., Зубарева И.В. Адгезия бактерий к лимфоцитам человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2003. №1. с. 39-45
19. Зубарева И.В. Адгезия стафилококка и кишечной палочки к различным клеткам человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2003. №4. с. 85-93
20. Новиков Д.К., Зубарева И.И. Выделение ионов калия и цитокинов при взаимодействии лейкоцитов с бактериями. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2006. №2. с. 65-71
21. Perzanowski M.S., Miller R.L., Thorne P.S., et al. Endotoxin in inner-city homes: A associations with wheeze and eczema in early childhood. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006. V. 117. P. 1082-1089.
22. Fiset P. O., Julic M. K., Hamid Q. Toll-like receptors and atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 116. P. 467-470.
23. Fili L., Ferri S., Guarna F., et al. Redirection of allergen-specific TH2 responses by modified adenine through Toll-like receptor 7 interaction and IL-12/IFN release. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006. V. 118. P. 511-517.
24. Boasen J., Chisholm D., Lebet L., et al. House dust extracts elicit Toll-like receptor-dependent dendritic cell responses. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2005. V. 116. P.185-191.
25. Tsuji R.R., Hoshino K., Noro Y., et al. Suppression of allergic reaction by lambda-carrageenan: toll-like receptor 4/MyD88-dependent and — independent modulation of immunity. *Clin. Exp. Allergy.* 2003. V. 33. P. 249-258.
26. Bottcher M.F., Nordin E.K., Sandin A., et al. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. *Clin. Exp. Allergy.* 2000. V. 30. P.1590-1596.

Сведения об авторе

Титова Надежда Дмитриевна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры аллергологии и профпатологии БелМАПО 220000, г. Минск, ул. Бровки 3, БелМАПО, кафедра аллергологии и профпатологии эл. адрес: nadytitova@mail.ru тел. 8029 718-716 2 (МТС) 266-28-09

Поступила 15.01.09 г.