

## Toll-подобные рецепторы и первичное распознавание патогена при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии

Е.В. Сорокина

Институт аллергологии и клинической иммунологии, Москва, Россия

## Toll-like receptors and primary pathogen recognition in infectious and non-infectious cutaneous pathology

E.V. Sorokina

Institute of Allergology and Immunology, Moscow, Russia

### Аннотация

Толл-подобные рецепторы (TLRs) являются классом консервативных рецепторов, которые распознают патоген-ассоциированные микробные структуры. Эти рецепторы также экспрессируются на клетках кожи, в том числе кератиноцитах, меланоцитах и клетках Лангерганса. В обзоре дискутируется роль TLRs в кожных защитных механизмах хозяина против множества микроорганизмов, включая бактерии, грибы и вирусы, а также участие TLRs в патогенезе кожных заболеваний.

### Ключевые слова

Толл-подобные рецепторы, кожные заболевания.

Система врожденного распознавания, сформированная в процессе эволюции позвоночных, реализуется с помощью клеток-эффекторов, участвующих в первой линии защиты от всех антигенно-чужеродных соединений. К ним относят следующие типы: эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, тучные клетки, NK-клетки и др. Данные эффекторы обладают фагоцитарной и киллерной активностью, обеспечивают сеть сигналов, активирующих и направляющих антигенспецифический ответ клетками адаптивной иммунной системы. Эти клетки служат мостиком между патогенассоциированными молекулярными структурами (PAMPs) и антигенспецифическими клетками адаптивного иммунного ответа, транслируют сигналы специфических наслед-

### Summary

Toll-like receptors (TLRs) are a class of conserved receptors that recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) present in microbes. Of dermatological interest, these receptors are expressed on several skin cells including keratinocytes, melanocytes, and Langerhans cells. In addition, the role of TLRs in cutaneous host defense mechanisms against a variety of microorganisms, including bacteria, fungi, and viruses, as well as the involvement of TLRs in the pathogenesis of certain skin diseases will be discussed in review.

### Key words

Toll-like receptors, skin diseases, psoriasis, acne, Staphylococcus, Candida, Lyme disease, leprosy

ственно закодированных рецепторов (PRRs) в растворимые медиаторы, которые связываются с T- и B-клетками через специфические цитокин/хемокиновые рецепторы. Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления и обеспечивающих активацию различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления. Из нескольких функционально различных классов PRRs наиболее хорошо охарактеризованы Toll-подобные рецепторы (TLRs), относящиеся к сигнальным PRRs и являющиеся важным компонентом врожденной иммунной системы. Многочисленные экспериментальные исследования, а также накапливающиеся результаты из клинической прак-

тики убедительно свидетельствуют о ключевой роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе иммунопатологических заболеваний [1,2,3]. TLRs экспрессируются на клетках, осуществляющих первую линию защиты - нейтрофилах, макрофагах, дендритных клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках слизистых. Активация клеток после взаимодействия PAMP с TLR приводит к последовательным этапам развития воспалительной реакции, являющейся основным механизмом реализации врожденного иммунитета. Связывание лигандов с TLRs ведет к быстрому формированию мембранно-проксимальных сигнализирующих комплексов, состоящих из TLR-цитоплазматического домена, адаптерного белка MyD88, сериновой/треониновой киназы IRAK (необходимых для TLR-сигналов) и индукции быстрого иммунного ответа, необходимого для киллинга патогена. Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления и обеспечивающих активацию различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления. В настоящее время у человека известно около 23 членов семейства TLRs. Хорошо охарактеризованными на сегодняшний день являются TLR1-TLR9. [4,5,6,7,8]. [Таблица 1]

В последние годы все больше сведений указывает на роль микробных факторов в реализации аллергопатологии у лиц с генетической к ней предрасположенностью. Известно, что микробная инфекция может оказывать в одних случаях предупреждающую, а в других - провоцирующую роль в патогенезе аллергопатологии. Изучение процесса формирования ответа врожденной иммунной системой и его

способности активировать адаптивные механизмы поможет распознать тактику микроорганизмов, позволяющую ускользать от иммунологического надзора.

Исследования TLRs при кожных заболеваниях носят фрагментарный характер. В зарубежной литературе имеются статьи обзорного характера, посвященные исследованиям TLRs и цитокинов при некоторых дерматозах, а также изучению функции плазматоидных дендритных клеток при аутоиммунной патологии и онкологических заболеваниях - актиническом кератозе, меланоме, базально-клеточной карциноме [9,10,11,12].

TLRs играют ключевую роль в детекции вторгающихся патогенов в коже и инициируют кожный иммунный ответ. В эпидермисе эти рецепторы экспрессируются в том числе на кератиноцитах и клетках Лангерганса. TLRs были идентифицированы на эпителиальных клетках, что указывает на их участие в формировании эпителиального антимикробного барьера [13].

Первый барьер при проникновении экзогенных патогенов в человеческой коже представляют кератиноциты, которые формируют резистентность к инфекции благодаря функционированию осуществляемых ими иммунных механизмов, таких как продукция антимикробных пептидов подсемейства человеческих  $\beta$ -дефензинов, регуляция функций которых осуществляется воспалительными и инфекционными стимулами: TNF- $\alpha$ , IL-1, бактериальным липополисахаридом, или бактериями, в том числе кожным комменсалом *St. epidermidis*. Изучение экспрессии TLRs в эпидермисе и культуре кератиноцитов показало, что TLR2 является специфическим рецептором для *S. aureus* и индуцирует TLR2-опосредованные сигналы. На челове-

**Таблица 1. Распознавание молекулярных структур патогенов Toll-подобными рецепторами**

PRRs (TLRs)	Лиганды (PAMPs)
TLR1/ TLR2	Триацелированные липопептиды
TLR2	Липопротеины, липотейхоевые кислоты, гликолипиды, модулин, липоарабиноманнан, GP1-связанные белки, цитомегаловирус
TLR2/6	Диацилированные липопептиды, зимозан
TLR3	Двуспиральная РНК
TLR4	Липополисахарид
TLR5	Флагеллин
TLR7 и TLR8	Имидазольные соединения
TLR9	Неметирированные CpG-мотивы олигонуклеотидов

ческих кератиноцитах была отмечена выраженная экспрессия TLR1 и TLR2, которые, как известно, распознают компоненты клеточной стенки бактерий [14,15]. Mempel et al показали стимуляцию кератиноцитов патогеном *S. aureus*, что привело к транслокации ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, последующему повышению продукции IL-8 и iNOS и быстрому протективному ответу. Этот воспалительный ответ был зависим от TLR2. Дисфункция в TLR2 сигналах является причиной стафилококковой персистенции у пациентов с аллергодерматозами в результате нарушения индукции антимикробных пептидов на примере бета-дефензина-2. Показано, что TLR2 распознает различные компоненты *S. aureus*, включая пептидогликан и липопептиды. В недавнем исследовании продемонстрировано, что TLR2 в человеческих кератиноцитах способствовали регуляции бета-дефензина 3 (hBD3), который имел потенциальную микробицидную активность против *S. aureus* [16,17,18,19,20]. Таким образом, на примере пациентов с пиодермиями, вызванными *S. aureus*, показано, что дисфункция в системе TLRs, особенно TLR2, частично объясняют хронизацию и рецидивирование инфекции в результате нарушения кооперации клеток врожденного и как следствие - адаптивного иммунитета.

Ряд исследований, посвященных изучению роли TLRs при аллергодерматозах, проводился на примере атопического дерматита. Значительное влияние на течение атопического дерматита оказывает колонизация кожи больных различными патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Часто течение заболевания осложняется инфекцией, вызванной *S. aureus*, *Candida* и инфекцией, вызванной *Herpes simplex virus*. Пептидогликан клеточной стенки *S. aureus* при колонизации этим микробом кожи больных атопическим дерматитом индуцирует продукцию кератиноцитами в очагах поражения медиаторов воспаления и цитокинов, включая GM-CSF [21]. Изучение экспрессии TLRs в эпидермисе и культуре кератиноцитов показало, что TLR2 является специфическим рецептором для *S. aureus*. Дисфункция в TLR2 сигналах является причиной стафилококковой персистенции у пациентов с аллергодерматозами в результате нарушения индукции антимикробных пептидов на примере бета-дефензина-2. Подобно другим аллергическим заболеваниям, патофизиология атопического дерматита вовлекает Th-2 тип иммунного

ответа в коже. Когда активируются Th2-клетки, продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов поддерживает персистенцию воспаления. При атопическом дерматите цитокины - ИЛ5, ИЛ13 и TNF- $\alpha$ , ИЛ17, а также ИЛ-31, который экспрессируется прежде всего в коже в Th2 клетках, возможно играют ведущую роль в развитии воспаления, следующим за кожной экспозицией антигенов [22]. Недавние исследования показали, что у пациентов, страдающих одновременно атопическим дерматитом и герпетической экземой, наблюдается значительно более низкая продукция антимикробных пептидов, особенно семейства кателицидинов, в кератиноцитах по сравнению с неосложненными формами атопического дерматита, а у кателицидин - дефицитных мышей показан высокий уровень репликации вируса простого герпеса 2 типа [23,24]. Кателицидины ингибируют функцию гиалуронана - полимера гликозаминогликанов, являющегося эндогенным лигандом для TLR4 и TLR2 и оказывают противовоспалительную активность *in vitro* и *in vivo*, способствуя уменьшению высвобождения цитокинов в макрофагах, а дефицит кателицидинов способствуют хронизации аллергического дерматита [25]. Мутации в гене R753Q TLR-2 коррелировали с наиболее тяжелым течением атопического дерматита, высокими уровнями IgE и большей подверженностью колонизации золотистым стафилококком [26]. Недавние исследования идентифицировали полиморфизм в TLRs у пациентов с атопическим дерматитом. В одном исследовании выявлена ассоциация полиморфизма в TLR2 (R753Q) с тяжелой инфекцией, вызванной *S. aureus*. У больных атопическим дерматитом выявлено значительное ослабление в TLR2-опосредованной продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови [27,28,29]. Ослабление функции TLRs при атопическом дерматите может способствовать повышению чувствительности к бактериальной и вирусной инфекции, распространению высыпаний и тем самым играть роль в патогенезе заболевания [30].

Важную роль в реализации врожденного иммунитета наряду с цитокинами играет семейство антимикробных пептидов, которые, как известно, служат первичной защитой от патогенов, действуя как эндогенные природные антибиотики, выполняя функцию киллинга микробов, и как сигнальные молекулы, вызывающие активацию иммунных клеток. К ним относятся дефензины, кателицидины и дермцидин.

Однако кожа человека экспрессирует много молекул - ингибиторов протеаз, хемокинов, нейропептидов, обладающих высокой антимикробной активностью. При сравнительном анализе уровней антимикробных пептидов в здоровой коже, при атопическом дерматите и псориазе, в очагах атопического дерматита наблюдались более низкие уровни экспрессии, особенно была снижена продукция 2-х антимикробных пептидов - LL-37 и бета-дефензина 2. У больных атопическим дерматитом также наблюдалось снижение экспрессии дефензинов hBD-2 и hBD-3, а Th-2 цитокины IL-4 и IL-13 супрессировали индукцию hBD-2 и hBD-3 mRNA туморнекротическим фактором TNF- $\alpha$  в кератиноцитах [34,35]. Гипотетически дисфункция в TLR2 сигналах у пациентов с атопическим дерматитом может являться причиной рецидивов стафилококковой инфекции. Несмотря на то, что точная роль TLRs в патофизиологии атопического дерматита не окончательно ясна и находится в стадии изучения, значение дисфункции TLR2 в патогенезе этого дерматоза очевидно [36]. Активация же TLR2 сигналов способствовала индукции бета-дефензина, способствуя нормализации уровней антимикробных пептидов. Показано, что применение агонистов TLR2 при атопическом дерматите может напрямую стимулировать Т-клетки, НК-клетки и дендритные клетки к продукции IFN- $\gamma$ . Потеря этого эффекта у TLR2-/- мышей может способствовать их нежелательному Th1 ответу кожной чувствительности. При длительном хроническом течении атопического дерматита в очагах наблюдается гиперэкспрессия IFN- $\gamma$  и это по мнению авторов может свидетельствовать о его важной роли в апоптозе кератиноцитов и пролонгировании кожного воспаления [37]. Howell и соавторы показали повышение экспрессии гена IL-10 в очагах атопического дерматита, а применение в терапии атопического дерматита кожных эксплантов с анти-ИЛ-10 стимулировало экспрессию антимикробных пептидов дефензина hBD-2 и кателицидина LL-37 [38].

Кератиноциты в неповрежденной коже служат барьерными клетками, строго говоря не относящимися к иммунной системе. Однако под влиянием повреждения и действия микроорганизмов и их продуктов, а затем цитокинов, они активизируются, экспрессируют молекулы адгезии и начинают выделять цитокины, служащие пусковыми факторами и медиаторами иммунных реакций в коже. Чрезмерная активация

Th2-клеток, поддерживаемая TLRs, может привести к перевесу провоспалительных цитокинов и инициации развития хронического воспаления и аутоиммунных заболеваний. При изучении экспрессии TLRs при псориазе полученные результаты носят противоречивый характер. В отличие от атопического дерматита, псориаз ассоциируется с Th-1-цитокиновым профилем и в последнее время с Th-17 цитокиновым профилем [39,40].

В патогенезе псориаза определенную роль играет микробный фактор, осложняя течение заболевания. При исследовании биопсийных фрагментов неповрежденной кожи у больных псориазом и нормальной неизмененной кожи здоровых доноров было продемонстрировано, что нормальные кератиноциты экспрессируют TLR1, TLR2 и TLR5 во всех слоях эпидермиса, но более выраженная экспрессия наблюдалась в базальных кератиноцитах. Отмечено, что в псориазных очагах экспрессия TLR2 была значительно выше в верхних слоях эпидермиса, а экспрессия TLR5 снижена в базальных кератиноцитах [41]. Однако ряд исследований показал, что базальные кератиноциты в псориазных очагах диффузно и в больших количествах экспрессируют TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9. [42,43,44,45]. Известно, что псориазные высыпания в отличие от атопического дерматита высоко резистентны к суперинфекции патогенными бактериями, такими как *S. aureus* [3]. Это частично объясняется выявленной в недавнем исследовании у больных псориазом высокой экспрессией и активностью антимикробных пептидов, в том числе кателицидина LL-37 пептида, изолированного из очагов поражения и образующего комплексы с человеческой ДНК, активирующего плазмацитоидные дендритные клетки [17,22,41]. LL-37/self-DNA комплексы в псориазных высыпаниях способствуют повышению продукции IFN $\gamma$  вследствие активации TLR9 на плазмацитоидных дендритных клетках, что впоследствии активирует Т-клеточный ответ, который, вероятно, может лежать в основе кожного воспаления при псориазе [35,46,47]. Кроме того, выявлена высокая экспрессия кератиноцитами в псориазных высыпаниях белков теплового шока HSPs, которые могут стимулировать секрецию TLR4 на антигенпрезентирующих клетках, главным образом клетках Лангерганса, играя главную роль в созревании и секреции TNF- $\alpha$  и ИЛ-12 и участвуя таким образом в иммунопатологии псориаза [43]. Miller и соавторы продемон-

стрировали, что в псориазных высыпаниях и заживающих ранах уровень рогового фактора TGF- $\alpha$  кератиноцитов был повышенным, что приводило к усилению экспрессии TLR5 и TLR9 и TLR-зависимой продукции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-8 и бетта-дефензинов [20,44]. Однако, в ряде исследований показано, что при псориазе супрессия реакций гиперчувствительности может быть вызвана нарушением созревания дендритных клеток и снижением высвобождения провоспалительных цитокинов в дендритных клетках вследствие ингибирования функций TLR4 высокими уровнями кателицидина LL-37 в очагах [38,48,49,50]. Липофильные грибы *Malassezia furfur* задействованы в развитии псориазных поражений волосистой части головы. Человеческие кератиноциты, инфицированные *M. furfur*, регулируют TLR2, MyD88, HBD-2, HBD-3 и IL-8 mRNA, повышая экспрессию генов HBD-2 и IL-8. Ингибирование экспрессии генов HBD-2 и IL-8 осуществляется анти-TLR2 нейтрализующими антителами [51].

Хорошо известно, что *Propionibacterium acne* является ключевой бактерией в развитии акне. Пептидогликан грамм-позитивной бактерии *P. acne* является экзогенным лигандом для TLR2 и действует как один из сигнальных корецепторов для CD14. Kim и соавторы в исследовании биопсийного материала из очагов у больных акне выявили, что TLR2 обильно экспрессировался на перифолликулярных и перибульбарных макрофагах, и концентрация TLR2-несущих клеток и экспрессия *in vivo* TLR2 и TLR4 в эпидермисе повышалась с эволюцией высыпаний. Грам-положительный микроб *P. acnes*, индуцируя секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 способствует воспалению при акне, а воспалительный ответ индуцируется TLR2 [52]. В последних исследованиях выявлено, что ретиноиды, используемые для терапии акне, могут снижать TLR2 сигналы на моноцитах и уменьшают воспалительную реакцию в очагах. В инициации иммунного ответа против патогенов *P. acnes* наряду с *M. Tuberculosis*, которые по некоторым данным играют решающую роль в развитии саркоидоза, большая роль отводится TLR 2. Гены TLR2 были генотипированы у 419 больных саркоидозом и 196 здоровых лиц, составивших группу контроля. После стимуляции *in vitro* мононуклеарных клеток периферической крови различными агонистами TLR2 наблюдалась корреляция между индукцией TNF- $\alpha$ , IL-12 и IL-6. По-

казано, что у пациентов саркоидозом наблюдается полиморфизм в TLR-2. Это имеет функциональное значение, объясняя частично различия в цитокиновых профилях, наблюдающиеся при различных клинических формах этого заболевания. В данном исследовании показано, что активация TLR-2 приводит к продукции провоспалительных цитокинов и регуляции в сторону активации костимулирующих молекул и антигенной презентации, таким образом ведет к активации в последующем адаптивного иммунного ответа. TLR-2 распознают микробные компоненты *P. acnes* и *M. tuberculosis*, и представляют интерес в постулировании роли изменения врожденного иммунного ответа в патогенезе заболевания [53]. При изучении генотипа 1203 пациентов с саркоидозом была отмечена взаимосвязь между саркоидозом и маркерами TLR4 гена локуса на хромосоме 9q [54].

Исследования, посвященные изучению особенностей иммунного ответа при кандидозе кожи и слизистых показали, что TLR2 и TLR4 не только могут узнавать компоненты *Candida albicans*, но также играть роль в антимикробной активности кератиноцитов против *C. Albicans* [54]. В культуре кератиноцитов *C. albicans* или убитая *M. tuberculosis*, стимулируя экспрессию TLRs, сильно индуцировали ядерный транскрипционный фактор Nf kB, играющий главную роль в продукции антимикробных иммунных медиаторов посредством включения сигналами от TLRs адаптерного белка MyD88 и тем самым способствовали быстрому протективному ответу на патоген.

Ряд исследований продемонстрировали роль TLRs в патогенезе Лайм-боррелиоза. Липопротеины боррелий, в частности OspA, являются потенциальными активаторами воспалительной реакции за счет связывания с CD14 и TLR2 на макрофагах [55,56,57]. В результате этого происходит индукция секреции макрофагопосредованных провоспалительных цитокинов рецепторами TLR2, TLR6, TLR1/2, TLR5, TLR9. Димеры рецепторов TLR2/TLR6, TLR2/TLR1 через распознавание триацилированных липопротеинов, таких, как *Borrelia burgdorferi* OspA, флагеллина, пептидогликанов и зимозана, участвуют в активации ядерного транскрипционного фактора Nf kB. Salazar и соавторы в результате исследования периферической крови и аспириатов у пациентов с мигрирующей эритемой Афцелиуса-Липшутца обнаружили высокую экспрессию TLR2, TLR1 и TLR4 на поверхности моноцитов, макрофагов, моноцитод-

ных и плазмоцитоидных дендритных клеток, а также в очагах мигрирующей эритемы. Выраженность симптомов, в том числе интенсивность зуда коррелировали с сывороточными уровнями IL6 и IFN-гамма и уровень сывороточных цитокинов у пациентов с диссеминированными высыпаниями и наличием общих симптомов были существенно выше, чем у больных с изолированными проявлениями в виде очага мигрирующей эритемы. Авторы отметили повышение поверхностной экспрессии TLR1,2 и 4 нейтрофилами, макрофагами и ДК в кожных инфильтратах МЭ. При развитии мигрирующей эритемы Афцелиуса-Липшутца продукция флагеллина способствует выраженной экспрессии TLR5 и усилению функциональной активности TLR5 на человеческих кератиноцитах [58]. Димеризуясь с TLR1, рецептор TLR2 распознает триацилированные липопротеины, такие, как *Borrelia burgdorferi* OspA. В изолятах человеческих моноцитов живая *B. burgdorferi* индуцировала выраженную экспрессию TLRs и продукцию про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 и IL-1 $\beta$ ), эпителиального ИЛ-8, а также ИФН- $\gamma$ . В свою очередь трансформирующий ростовой фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в комбинации с IL-6, может индуцировать синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ . [59,60,61,62]. Предполагают, что OspA может участвовать в запуске аутоиммунного воспаления и провоцировать развитие Лайм-артрита через дифференциацию Th клеток, которые экспрессируют IL-17. В эксперименте на *B. burgdorferi*-вакцинированных мышах также было показано, что IL-17 играет ключевую роль в развитии артрита. Более того, IL-17 может стимулировать фибробласты и синовиоциты к продукции провоспалительных цитокинов, включая IL-6. Данный цитокин может в свою очередь стимулировать дополнительную TGF- $\beta$ -опосредованную Th17-клеточную пролиферацию до тех пор, пока концентрация инфекционного агента не снизится до значений, неэффективных для индуцирования дальнейшего воспаления. Индукция IL-17 в зоне мигрирующей эритемы приводит к уменьшению количества положительных эпидермальных клеток Лангерганса (CD1a), обеспечивающих «захват» боррелий на ранних стадиях инфекции, способствуя тем самым хронизации инфекционного процесса [63,64].

Нарушения в системе TLRs снижают способность к распознаванию соответствующих лигандов или к проведению внутриклеточных сиг-

налов, что приводит к менее выраженной активации клеток при встрече с патогенами, что может находить отражение в нарушении антителообразования. У мышей, дефицитных по TLR2 или TLR1 отмечались низкие уровни антител к OspA после вакцинации, что может свидетельствовать о нарушении кооперации и функционирования клеток адаптивного иммунитета [65].

Проведенные исследования отдельных факторов иммунитета при Лайм-боррелиозе указывают на значение дисфункций TLRs в иммунопатогенезе заболевания, но не дают полного представления о состоянии иммунной системы у этих больных, указывая на необходимость подробного поэтапного исследования всех звеньев иммунной системы с целью выявления особенностей иммунологических нарушений у больных мигрирующей эритемой Афцелиуса-Липшутца. Вероятно, это позволит провести корреляцию между характером, степенью иммунологических дефектов и течением болезни; а своевременное назначение иммунокорректирующей терапии, направленной на нормализацию процессов кооперации и функционирования клеток иммунной системы, позволит снизить степень хронизации инфекционного процесса.

Исследования, проведенные при лепре, продемонстрировали различия в экспрессии в зависимости от клинических форм заболевания. В исследованиях *in vitro*, проведенных Krutzik и соавторами обнаружено, что липопротеины *M. leprae* медируют клеточную активацию TLR2/1 [66]. PAMPs от микобактерий способны изменять экспрессию уровней генов TLRs, таких как TLR2 и TLR4. Окрашивание биоптатов кожи из очагов поражений выявило, что у пациентов с туберкулоидной формой заболевания, которая характеризуется локализованной инфекцией, гранулематозными поражениями, редким обнаружением бактерий в очагах при гистологическом исследовании и ассоциируется с Th-1 типом клеточно-опосредованного иммунного ответа и экспрессией цитокинов Th-1 типа, наиболее сильно экспрессируются TLR2 и TLR1. Напротив, лепроматозная форма имеет множество различных кожных проявлений, при гистологическом исследовании которых легко обнаруживается *M. leprae* и ассоциируется с Th-2 типом антитело-опосредованного иммунного ответа. При лепроматозной форме в очагах доминируют цитокины Th-2 типа, редуцируя уровни экспрессии TLR2. Это бесспорное дока-

зательство того, что TLRs вовлечены в иммунный ответ при данном заболевании. Кроме того, другие исследования продемонстрировали, что TLR2 индуцируют апоптоз шванновских клеток, который может способствовать повреждению нервной ткани у пациентов с лепрой. Однако, лица с полиморфизмом в TLR2 и нарушением функций TLR2 демонстрируют высокую подверженность развитию лепроматозных форм заболевания, характеризующихся распространенностью и многоочаговостью патологического процесса. В особенности лейкоциты периферической крови, изолированные от пациентов с подобным полиморфизмом, демонстрируют снижение уровней TNF $\alpha$  и Th-1 цитокинов (в том числе IL-2, IL-12, и IFN $\gamma$ ) и повышение уровней IL-10 по сравнению с лицами без полиморфизма в TLR2 [67]. Таким образом, показано, что TLR2 играет важную роль в защите хозяина против *M. leprae*, но гиперэкспрессия рецептора может также способствовать развитию поражения нервных окончаний в очагах посредством повышения апоптоза шванновских клеток.

Экспериментальное исследование продемонстрировало, что дефицит TLR3 способствовал распространению инфекции, вызванной *Herpes simplex virus (HSV)* из кератиноцитов к краниальным нервам, что привело в результате к повышению риска развития энцефалита ВПГ-этиологии. В культуральном исследовании показано, что детекция гликопротеинов HSV и HSV dsDNA происходит с участием TLR2 и TLR9, что стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов. При опоясывающем герпесе *varicella-zoster virus (VZV)* активирует TLR2,3,9 к индукции продукции провоспалительных цитокинов и активации в коже врожденного иммунного ответа против вирусной инфекции [68,69,70,71].

Таким образом, в литературе накапливаются данные о том, что TLRs и их лиганды не только обеспечивают противoinфекционную защиту, но и, способствуя развитию воспалительного ответа, играют немаловажную роль в патогенезе аутоиммунных болезней. TLRs вовлечены в патогенез всех описанных выше кожных болезней, таких как Лайм-боррелиоз, псориаз, атопический дерматит и акне. В ходе ряда исследований показано, что микробные TLR лиганды провоцируют развитие аутоиммунного заболевания в экспериментальной модели артрита, аллергического энцефаломиелита, миокардита, диабета и атеросклероза. С другой сторо-

ны, для быстрого протективного ответа при инфекционных кожных заболеваниях на примере Лайм-боррелиоза, инфекции, вызванной *S.aureus*, ВПГ и ВВЗ, при лепре, туберкулезе необходимы высокие уровни экспрессии TLR2,1,6,4,5. TLR-2 распознают микробные компоненты *P. acnes* и *M. Tuberculosis*, и представляют интерес в постулировании роли изменения врожденного иммунного ответа в патогенезе кожных заболеваний инфекционной патологии. TLR2 и TLR4 не только могут узнавать компоненты *C. albicans*, но также играть роль в антимикробной активности кератиноцитов против *C. albicans*. Недостаточность экспрессии или нарушение функций TLR2 или TLR1 может приводить к нарушению антителообразования у больных Лайм-боррелиозом. *P.acnes* при акне, *Candida alb.*, вирус простого герпеса и вирус ветряной оспы вызывают экспрессию TLR2, TLR9, TLR4, повышают продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12 и антимикробную активность кератиноцитов. При лепре пациенты с полиморфизмом в TLR2 и нарушением функций TLR2 высоко подвержены развитию лепроматозных форм заболевания, характеризующихся распространенностью и многоочаговостью патологического процесса.

При псориазе наблюдается высокая экспрессия и активность антимикробных пептидов, что ингибирует функцию TLR4 на дендритных клетках и ведет к нарушению созревания дендритных клеток и высвобождения провоспалительных цитокинов, супрессируя тем самым реакции гиперчувствительности и подавляя воспаление. С другой стороны, высокая экспрессия антимикробных пептидов опосредованно через TLR9 вызывает высвобождение ИФН-альфа из дендритных клеток, что способствует продукции Th1-профиля цитокинов и вероятно поддерживает кожное воспаление при псориазе. Высокая экспрессия белков теплового шока также вызывает повышение секреции TLR4, главным образом на клетках Лангерганса, и как следствие - повышение секреции TNF- $\alpha$  и ИЛ-12, участвуя в иммунопатологии псориаза. Таким образом, повышенная экспрессия TLR4 и TLR9 играет немаловажную роль в иммунопатогенезе псориаза. При атопическом дерматите в отличие от псориаза и дерматозов инфекционной этиологии, наблюдается экспрессия Th2 профиля цитокинов. При алергодерматозах исследование роли Toll-подобных рецепторов на примере атопического дерматита выявило дисфункции в TLR2 сигналах, мутации в TLR2

генах, что приводило у больных к ослаблению TLR2-медирированной продукции провоспалительных цитокинов и коррелировало с тяжелым течением атопического дерматита, высокими уровнями IgE и колонизацией *S.aureus*, развитием пиодермий и инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типа. В отличие от псориаза и дерматозов инфекционной этиологии, у пациентов с атопическим дерматитом в коже наблюдаются низкие уровни экспрессии антимикробных пептидов, особенно LL-37 и бета-дефензина 2, что также способствует развитию ВПГ-инфекции и колонизации *S.aureus*. У больных атопическим дерматитом выявлено значительное ослабление в TLR2-опосредованной продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови. Поэтому очевидно, что восстановление функций TLR2 и активация TLR2 сигналов приводит к индукции синтеза

антимикробных пептидов у больных аллергодерматозами и способствует профилактике осложнений бактериальной и вирусной природы. Таким образом, TLR2 и TLR4 играют важную роль в защите хозяина против значительного числа патогенов бактериальной, вирусной и грибковой природы.

Обобщая данные по исследованию TLRs при дерматозах инфекционной и неинфекционной этиологии, надо отметить, что они носят фрагментарный характер, недостаточно хорошо систематизированы и поэтому не дают полного представления о состоянии иммунной системы при данных патологиях и нуждаются в дальнейшем и более глубоком изучении. Поэтому определение роли TLRs при дерматозах целесообразно и возможно в перспективе позволит не только прогнозировать течение заболевания, но и поможет оценить и повысить эффективность проведенной терапии.

## Литература

1. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет противопухольный и противоинокционный. М: 2008. 254.
2. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. Иммунология. 2005; 6: 368-376.
3. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature, 2007; 449(18), 819-826.
4. Ковальчук Л.В., Гвоздева Ю.В. и соавт. Регуляторное действие комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов на мышинные макрофаги, инфицированные *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью. Журн.микробиол., иммунол. и иммунобиол. 2010; 3: 52-55.
5. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. Иммунология, 2005; 6: с.368-376.
6. Lloyd S. Miller, MD. Toll-like receptors in skin. Dermatol, 2008; 24: 71-87.
7. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature, 2007; 449(18), 819-826.
8. Yuping Lai, Richard L Gallo Toll-like receptors in skin infectious and inflammatory diseases. Infect Disord Drug Targets. 2008; 8(3): 144-155.
9. Jamie E. McInturff, Robert L. Modlin, Jenny Kim. The role of Toll-like Receptors in the Pathogenesis and Treatment of Dermatological Disease. J Invest Dermatol, 2005; .125: 1-8.
10. Julie Charles, Laurence Chaperot et al Plasmacytoid dendritic cells and dermatological disorders: focus on their role in autoimmunity and cancer. Eur J Dermatol, 2010; 20(1): 16-23.
11. Semin Immunopathol. 2007 Apr;29(1):15-26. Toll-like receptors in the skin. Miller LS, Modlin RL
12. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, Ring J, Mempel M. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. Am J Clin Dermatol. 2010;11(1):1-10. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. et al. A peptide antibiotic from human skin. Nature, 1997; .387, p.861.
13. Kollisch G, Naderi B, Voelcker V et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. Immunology, 2005; .114(4): 531-541.
14. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. Infect Immun, 2000; 68(11): 6398-6401.
15. Schroder NW, Morath S, Alexander C et al. Lipoteichoic acid (LTA) of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* activates immune cells via Toll-like receptor (TLR)-2, lipopolysaccharide-binding protein (LBP), and CD14, whereas TLR-4 and MD-2 are not involved. J Biol Chem, 2003; 278(18): 15587-15594.
16. Hashimoto M, Tawaratsumida K, Kariya H et al. Not lipoteichoic acid but lipoproteins appear to be the dominant immunobiologically active compounds in *Staphylococcus aureus*. J Immunol, 2006; .177(5): 3162-3169.
17. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. Immunity, 1999; 11(4): 443-451.
18. Hoeb K, Georgel P, Rutschmann S, et al. CD36 is a sensor of diacylglycerides. Nature, 2005; 433(7025): 523-527.
19. Menzies BE, Kenoyer A. Signal transduction and nuclear responses in *Staphylococcus aureus*-induced expression of human beta-defensin 3 in skin keratinocytes. Infect Immun, 2006; 74(12): 6847-6854.
20. Matsubara M, Harada D, Manabe H. et al. *Staphylococcus aureus* peptidoglycan stimulates granulocyte macrophage colony-stimulating factor production from human epidermal keratinocytes via mitogen-activated protein kinases. Clin Exp Immunol, 2004; 566: 195-200.



21. Jьrgen Schaubert, MD and Richard L. Gallo, MD. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 122(2): 261–266.
22. Blankenvoorde MF, van't Hof W, Walgreen-Weterings E, et al. Cystatin and cystatin-derived peptides have antibacterial activity against the pathogen *Porphyromonas gingivalis*. *Biol Chem*, 1998; 379: 1371–5.
23. Glaser R, Harder J, Lange H. Antimicrobial psoriasis (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol*, 2005; 6: 57–64.
24. Yasuhide Morioka, Kenshi Yamasaki, Donald Leung et al. Cathelicidin Antimicrobial Peptides Inhibit Hyaluronan-Induced Cytokine Release and Modulate Chronic Allergic Dermatitis. *J Immunol*, 2008; 181(6): 3915–3922.
25. Glaser R, Harder J, Lange H. Antimicrobial psoriasis (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol*, 2005; 6: 57–64.
26. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113(3): 565–567.
27. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL et al. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun*, 2000; 68(11): 6398–6401.
28. Weidinger S, Novak N, Klopp N. et al. Lack of association between Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 118(1): 277–279.
29. Hasannejad H, Takahashi R, Kimishima M. et al. Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120(1): 69–75.
30. А.А.Ярилин Основы иммунологии, М, 1999, с97-98.
31. Beelen AJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML. et al. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007; 7(5): 374–381.
32. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol*, 2004; 4(3): 211–222.
33. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA, Ong PY, Hall CF, Darst MA, Gao B, Boguniewicz M, Travers JB, Leung DY. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol*. 2003;171:3262–9.
34. Ong PY, Ohtake T, Brandt C. et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1151–60.
35. Birchler T, Seibl R, Buchner K. *Eur. J. Immunol*, 2001; 31: 3131–3137.
36. Carroll JM, Crompton T, Seery JP. et al. Transgenic mice expressing IFN-gamma in the epidermis have eczema, hair hypopigmentation, and hair loss. *J Invest Dermatol*, 1997; 108: 412–22.
37. Howell MD, Novak N, Bieber T. et al. Interleukin-10 downregulates antimicrobial peptide expression in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 738–45.
38. Beelen AJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML. et al. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007; 7(5): 374–381.
39. Kupper TS, Fuhlbrigge RC. Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol*, 2004; 4(3): 211–222.
40. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1995; 32: 982–986.
41. Begon E, Michel L, Flageul B, et al. Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. *Eur J Dermatol*, 2007; 17(6), p.497–506.
42. Curry JL, Qin JZ, Bonish B, et al. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch Pathol Lab Med*, 2003; 127: 178–186.
43. Miller LS, Sorensen OE, Liu PT et al. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J Immunol*, 2005; 174(10): 6137–6143.
44. Seung NR, Park EJ, Kim CW et al. Comparison of expression of heat-shock protein 60, Toll-like receptors 2 and 4, and T-cell receptor gamma delta in plaque and guttate psoriasis. *J Cutan Pathol*, 2007; 34(12): 903–911.
45. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PL, et al. Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. *Nat Genet*, 2008; 40: 23–5.
46. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*, 2007; 449: 564–9.
47. Dorschner RA, Lopez-Garcia B, Massie J, Kim C, Gallo RL. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 343–8.
48. Iimura M, Gallo RL, Hase K, Miyamoto Y, Eckmann L, Kagnoff MF. Cathelicidin mediates innate intestinal defense against colonization with epithelial adherent bacterial pathogens. *J Immunol*, 2005; 174: 4901–7.
49. Lopez-Garcia B, Lee PH, Yamasaki K, Gallo RL. Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in *Candida albicans* skin infection. *J Invest Dermatol*, 2005; 125: 108–15.
50. Baroni A, Orlando M, Donnarumma G. et al. *Arch. Dermatol. Res*, 2006; 297: 280–288.
51. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*, 2002; 169(3): 1535–1541.
52. Netea MG, Gow NA, Munro CA et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest*, 2006; 116(6): 1642–1650.
53. Schьrmann M, R Kwiatkowski, et all. *Clin Exp Immunol*, 2008; 152(3): 423–431. Jouault T, Ibata-Ombetta S, Takeuchi O et al. *Candida albicans* phospholipomannan is sensed through toll-like receptors. *J Infect Dis*, 2003; 188(1): 165–172.
54. Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю., Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма), 2005, с.21-25.
55. Akin E., McHugh G.L., Flavell R.A. et al. *Infect. Immunol*, 1999; 67: 173–181.
56. Andrea L. F. Bernardino, I Tereance A. Myers et al. *Infect. Immun*, 2008; 76(10): 4385–4395.
57. Salazar JC, Pope CD, Sellati TJ, et al: Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and peripheral blood of patients with erythema migrans. *J Immunol*, 2003; 171: 2660–2670.
58. Wallich R, Moter SE, Simon MM et al. The *Borrelia burgdorferi* flagellum-associated 41-kilodalton antigen (flagellin): molecular cloning, expression, and amplification of the gene. *Infect Immun*, 1990; 58: 1711–9.
59. Bulut Y, Faure E, Thomas L, et al. Cooperation of Toll-like receptor 2 and 6 for cellular activation by soluble tuberculosis factor and *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A lipoprotein: Role of Toll-interacting protein and IL-1 receptor signaling molecules in Toll-like receptor 2 signaling. *J Immunol*, 2001; 167: 987–994.
60. Mangan, P. R., L. E. Harrington, D. B. O'Quinn et al. Transforming growth factor- $\beta$  induces development of the TH17 lineage. *Nature*, 2006; 441: 231–234.
61. Veldhoen, M., R. J. Hocking, C. J. Atkins et al. GF $\beta$  in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo

differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006; 24: 179-189.

62. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы), 2000, 152с.

63. Alexopoulou L, Thomas V, Schnare M, et al. Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice *Nat Med*, 2002; 8: 878-84.

64. Brightbill H.D., Libraty D.H., Krutzik S.R. et al. *Science*, 1999; 285: 732-6.

65. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, et al: Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med*, 2003; 9: 525-32.

66. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA et al. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: A

mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun*, 2003; 71: 1427-33.

67. Aravalli RN, Hu S, Rowen TN, Palmquist JM. et al. TLR2-mediated proinflammatory cytokine and chemokine production by microglial cells in response to herpes simplex virus. *J Immunol*, 2005; 175(7): 4189-93.

68. Kurt-Jones EA, Chan M, Zhou S et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101(5): 1315-20.

69. Lund JM, Linehan MM, Iijima N. Plasmacytoid dendritic cells provide innate immune protection against mucosal viral infection in situ. *J Immunol*, 2006; 177(11): 7510-4.

70. Sato A, Linehan MM, Iwasaki A. Dual recognition of herpes simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006; 103(46): 17343-8.

### Сведения об авторах:

Сорокина Екатерина Вячеславовна,

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБУ «НИИ Вакцин и сывороток им Мечникова И.И.»РАМН. (Адрес: Москва, Малый Казенный пер, 5А, тел. 917-57-74) Место работы: Институт аллергологии и клинической иммунологии, врач дерматолог, - (Адрес: Москва, ул. Малая Бронная 20 стр1, тел. 695-56-95)

ФГБУ НИИ Вакцин и сывороток И.И. Мечникова

Ахматова НэллиКимовна,

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией механизмов регуляции иммунитета ФГБУ «НИИ Вакцин и сывороток им Мечникова И.И.»РАМН. (Адрес: Москва, Малый Казенный пер, 5А, тел. 917-57-74)

Поступила 22.05.2012