



Л.Н. Мамедова, Г.Н. Тарасова

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА TLR

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней**Россия 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: lili.mamedova@yandex.ru*

В последнее десятилетие наблюдается повышенный интерес к врожденному иммунитету в разных областях медицины. В статье отражены известные на сегодняшний день данные о роли факторов врожденного иммунитета (toll-рецепторах) в патологическом процессе, отображен основной каскад реакций, запускаемых при помощи TLR, подчеркнута роль образраспознающих рецепторов при воспалительных заболеваниях кишечника.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, воспалительные заболевания кишечника.

L.N. Mamedova, G.N. Tarasova

CLINICAL AND PATHOGENETIC TLR DESCRIPTION

*Rostov State Medical University,**Department of Propedeutics of Internal Diseases**29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lili.mamedova@yandex.ru*

Last decade heightened interest to innate immunity in different areas of medicine is observed. In article the known data for today about a role of factors of innate immunity (toll-receptors) in pathological process is reflected, the basic cascade of the reactions started by means of TLR is displayed, the role pattern-recognition receptors is underlined at inflammatory bowel diseases.

Keywords: Innate immunity, inflammatory bowel disease

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) (язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК)) остаются одним из нерешенных и наиболее остро стоящих вопросов в современной гастроэнтерологии. Это объясняется, с одной стороны, значительным ростом заболеваемости, тяжестью течения, частыми осложнениями и инвалидизацией пациентов, что представляет серьезную медико-социальную проблему, с другой – мало изученностью этиологии и патогенеза заболеваний, что затрудняет подбор адекватного лечения и ведет к резистентности к проводимой стандартной терапии [1,2,3]

Известно, что ЯК и БК являются заболеваниями полигенными, и причиной их развития является комплекс факторов [4]. Обсуждаются три основные теории возникновения ВЗК: генетическая, свидетельствующая об участии наследственных факторов в возникновении заболеваний, микробиологическая, указывающая на нарушения микробного фактора как основную причину развития хронического воспаления, и иммунная, предполагающая, что в основе воспалительной реакции в стенке кишки лежит нарушение местного иммунного ответа [3,5].

Согласно генетической теории в основе развития заболеваний лежат два фактора – наследственная предрасположенность и влияние внешней среды. В пользу генетического происхождения свидетельствуют эпидемиологические исследования, отмечающие семейные случаи

заболевания, исследования среди монозиготных близнецов и родственников первой степени родства, где процент заболеваемости на порядок выше, чем в популяции. На сегодняшний день обнаружены локусы предрасположенности к ВЗК на длинных плечах 16 и 12 и коротком плече 6 хромосом, и активно изучается роль системы HLA в наследственных механизмах развития заболеваний [3].

Микробиологическая теория развития позиционирует ВЗК как генетически детерминированную патологическую реакцию организма на собственную микрофлору кишечника. Микрофлора кишечника в рамках экологической системы макроорганизма несет в себе элементы саморегуляции, самостоятельного участия в обменных и иммунологических процессах, следовательно, дефект барьерной функции кишки и иммунологического ответа ведет к хронизации воспаления. Исследования последних лет свидетельствуют о наличии дисбиотических нарушений практически у всех больных ВЗК, с более благоприятным течением заболевания на фоне коррекции указанных нарушений, что позволяет судить о возможной корреляции между состоянием микробиоты кишечника и выраженностью клинических проявлений заболеваний у больных ВЗК [5].

За последние 10 лет объем знания о ВЗК расширился, и стала активно развиваться иммунологическая теория развития заболевания. В настоящее время факт наличия



двух основных видов защиты организма – врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета – является общепризнанным [6]. При этом изучению адаптивного иммунитета посвящено достаточное количество исследований, в то время как врожденная иммунная система только в последнее десятилетие стала привлекать внимание ученых, считающих, что она играет более значимую роль в защите организма [7,8]. В литературе встречаются преимущественно экспериментальные исследования, в основном, в зарубежных источниках, в отечественной литературе представлены обзоры и единичные исследования, что доказывает целесообразность и актуальность развития этого научного направления.

Установлено, что основой врожденного иммунитета является первичное распознавание патогенных структур и их компонентов, называемых паттерн-ассоциированными молекулярными патогенами (РАМР), с дальнейшей инактивацией и элиминацией из организма. К РАМР относятся липополисахариды (ЛПС) грамотрицательных и пептидогликаны грамположительных бактерий, манны, бактериальная ДНК, вирусная двуспиральная РНК, липотейхоевая кислота и компоненты клеточной стенки патогена [6,7,9]. В свою очередь, за распознавание РАМР отвечают паттернраспознающие, или образраспознающие рецепторы (ППР), по своей функции разделяемые на три класса: секретрируемый (маннансвязывающий лектин), эндоцитозный (маннозный рецептор макрофага) и сигнальный (toll-рецепторы) [4,9,10,11,12]. Значительное

количество исследований связано с toll-рецепторами (TLR), возможно, это объясняется тем, что с открытием TLR многие механизмы функционирования врожденной иммунной системы стали более понятны.

На сегодняшний день у человека установлено не менее 10 toll-подобных рецепторов. Они обнаружены практически во всех клетках млекопитающих, в первую очередь в клетках, непосредственно вступающих в контакт с патогенами: клетки эндотелия, эпителия, моноциты, макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, дендритные клетки [8,11,13,14]. Основной функцией TLR является быстрое распознавание чужеродных агентов (бактерий, вирусов, грибов, некоторых простейших), сигнализация об их проникновении в организм, что, таким образом, обеспечивает связь между врожденным и адаптивным иммунитетом [8]. Установлено, что распознавание патогенов происходит посредством активации сигнального пути ядерного фактора, аналогично с интерлейкином 1. Кроме MyD88 еще несколько других адаптерных белков передают сигнал от TLR для активации NF- κ B. Каскад внутриклеточных сигналов приводит к активации ингибитора каппа В-киназы (IKK). NF- κ B обычно удерживается в цитозоле путем взаимодействия с ингибитором I- κ B. Фосфорилирование под действием IKK приводит к диссоциации и деградации ингибитора, затем NF- κ B транслоцируется в ядро и действует, как фактор транскрипции, активирующий комплекс генов, участвующих в воспалительных реакциях (рис.1) [15].

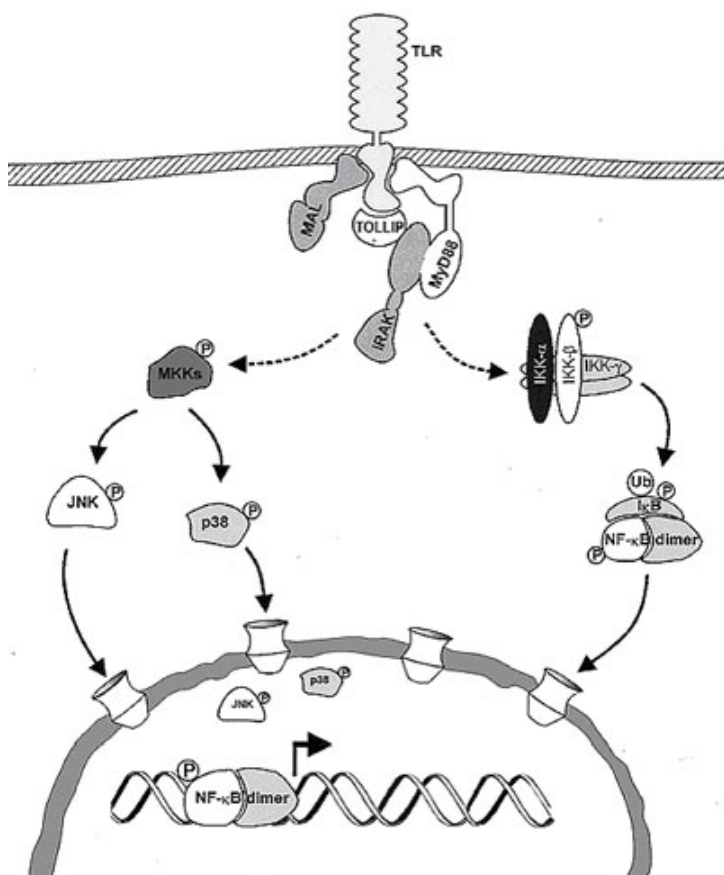
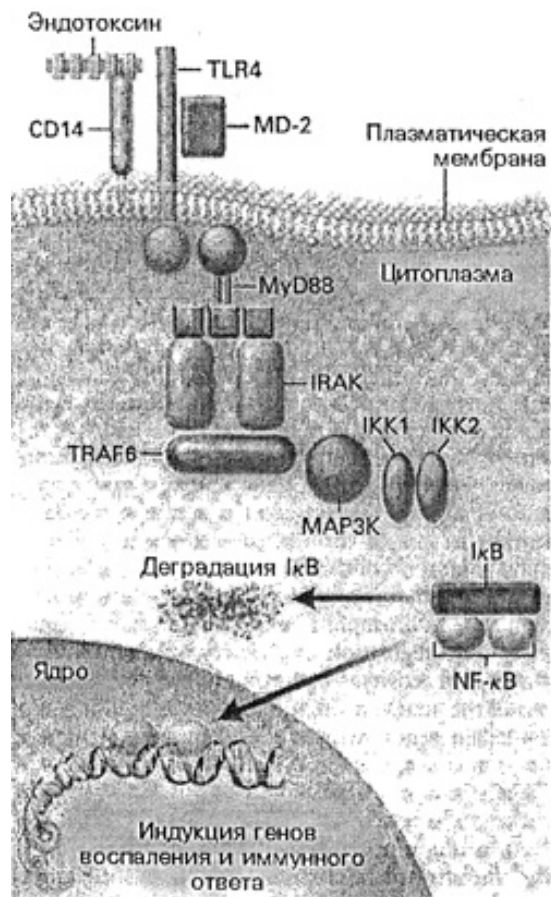


Рис. 1 Путь активации ядерного фактора В.



После активации TLR происходит их олигомеризация с последующим связыванием с адаптерным белком, который в свою очередь осуществляет дальнейшую передачу сигнала. Каждый адаптерный белок имеет участок специфического связывания с активированными TLR, TIR-домен (toll-interleukin-1 receptor), который состоит из 3 консервативных участков, участвующих в белко-белковом взаимодействии. Существует 5 адаптерных белков с TIR-доменом: MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM и SARM, и лишь TLR4 способен связывать все 5 белков. В неактив-

ном состоянии TLR находятся на мембране в мономерном состоянии. При активации они димеризуются, что приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки. Большинство рецепторов образуют гетеродимеры, например, TLR1/TLR2, а функционирование некоторых рецепторов может зависеть от наличия ко-рецепторов, например, для TLR 4 для распознавания бактериального липополисахарида требуется наличие MD-2, CD 14 липополисахарид-связывающего белка (рис. 2) [16].

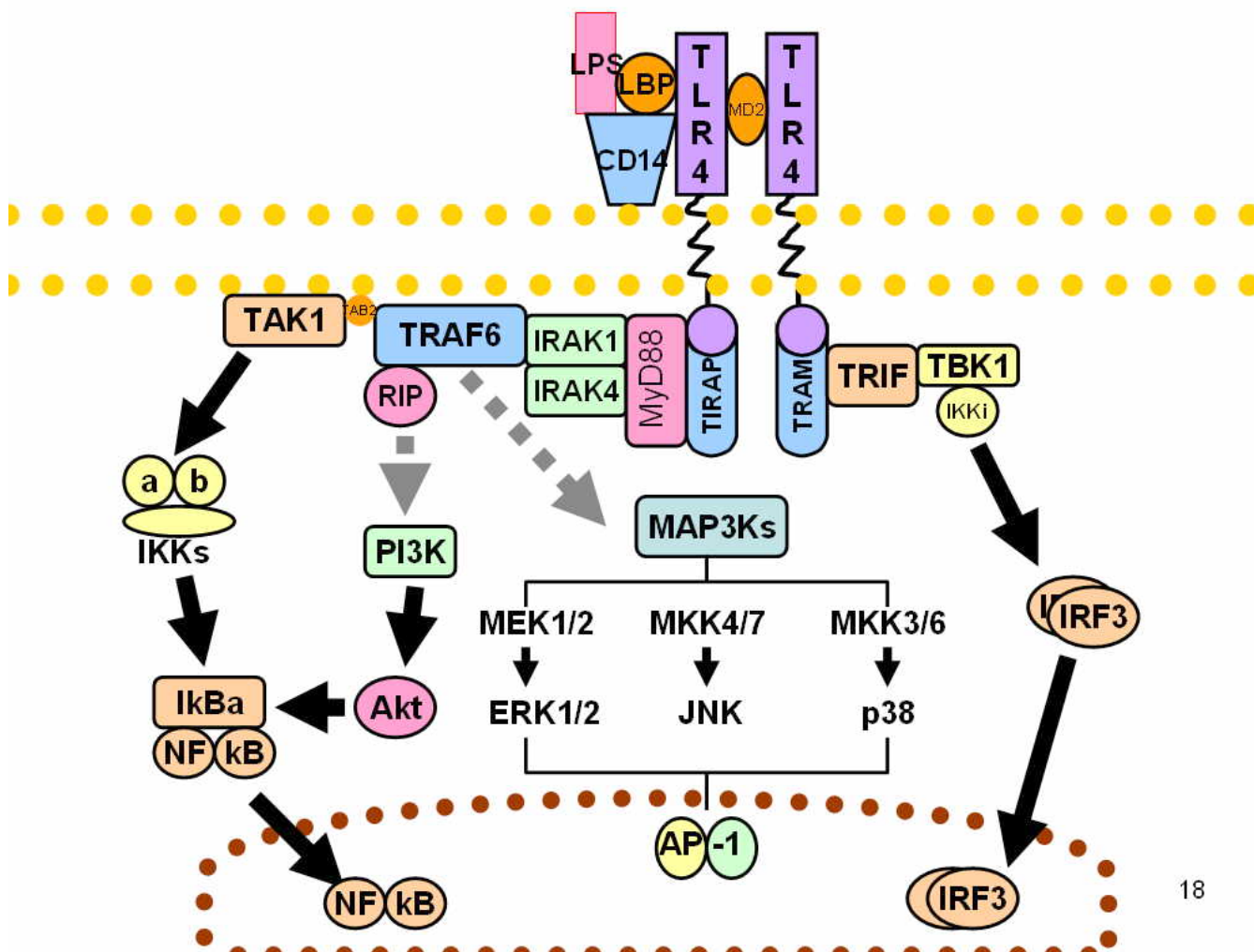


Рис. 2. Олигомеризация toll-подобных рецепторов и связь с адаптерными белками.

Учитывая роль TLR в формировании ответной реакции в рамках врожденного иммунитета, логичным будет предположение о том, что нарушения, препятствующие передаче сигнала, независимо от уровня повреждения: дефект на уровне компонентов и факторов, передающих сигнал или в самом рецепторе, могут быть причиной развития воспалительных заболеваний, в т.ч. ВЗК.

Таким образом, открытие сигнальных TLR дополнило знания в области иммунологии, а оценка целого ряда му-

таций в генах TLR, определение уровня экспрессии и активации этих рецепторов уже сегодня являются мощным инструментом для углубленной диагностики воспалительных заболеваний [12]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы более четко определить роль TLR в развитии ВЗК, в отдаленной перспективе предложить способы коррекции выявленных нарушений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Allison M.C. Inflammatory bowel diseases / Allison M.C., Dhillon A.P., Lewis W.G., Pounder R.E. - Mosby, 1998. - p. 186.
2. Ekblom A. Inflammatory bowel disease – where does it come from and where is it going? / Ekblom A // Inflammatory Bowel Disease Monitor. – 1999. - №1. – P. 2-7.
3. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника / под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. – М.: Миклош, 2008. – 400с.
4. Павленко, В.В. Клиническое значение HLA-антигенов при язвенном колите. / В.В. Павленко // Медицинская помощь. – 2003. - №4. – С. 21-23.
5. Халиф, И.Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика, лечение / И.Л. Халиф, И.Д. Лоранская. – М.: Миклош, 2004. – 88с.
6. Симбирцев, А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. - №6. – С. 368-377.
7. Меджитов, Р. Врожденный иммунитет. / Р. Меджитов, Ч. Джаневей // Казанский медицинский журнал. – 2004. - Т. LXXXV. - №3. – С. 161-167.
8. Толстомятова, М.А. Роль врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. / М.А. Толстомятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. – 2009. – Т. 89. - №1. – 115-120.
9. Ивашкин, В.Т. Основные понятия фундаментальной иммунологии. / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2008. - №4. – С. 4-14.
10. Rabindra N. Bhattacharjee. Передача сигнала через toll-подобные рецепторы: новые возможности при различных заболеваниях у человека. / Rabindra N. Bhattacharjee, Shizuo Akira // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т.10. - №4. – С. 449-457.
11. Бондаренко В.М. Роль toll-подобных рецепторов в реализации терапевтического эффекта пробиотиков / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №3. - С. 78-82.
12. The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors in the pathogenesis of human inflammatory bowel diseases / Megan E/ Himmel et al. // Immunology. – 2008. - №125. – С.145-153.
13. Бондаренко В.М. Взаимодействие кишечной микрофлоры с toll-подобными рецепторами в норме и при патологии / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед // Иммунология. - 2009. - №5. - С. 317-320.
14. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке toll-подобных рецепторов человека. / Л.В. Ковальчук [и др.] // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2008. – №4. – С. 223-227.
15. Мейл, Д. Иммунология / Д.Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, а. Ройтт / Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2007. - 568с.
16. Бехало, В.А. Характер взаимодействия бактерий-комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника. / В.А. Бехало, В.М. Бондаренко, Е.В. Сысолятина // Фарматека. – 2009. - №13. – С. 20-25.

ПОСТУПИЛА: 11.01.2012