

РОЛЬ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Минеева А.А., Макарова Л.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Авторы:

Минеева Алина Андреевна, студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Макарова Лидия Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

Автор, ответственный за переписку:

Минеева Алина Андреевна, студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. alminal4466@gmail.com

DOI: 10.61634/2782-3024-2023-11-74-85

Резюме

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание дыхательных путей, которое формируется при действии эндогенных факторов и влияния окружающей среды. Сейчас считается, что Т-хелперы второго типа играют основную роль в развитии бронхиальной астмы, вызывая гиперреактивность и воспаление дыхательных путей. Однако, данных о том, что бронхиальная астма в большинстве случаев является аллергическим, эозинофильным, опосредованным Т-хелперами второго типа заболеванием, оказывается недостаточно для установления полного контроля над течением БА. Вероятно, это объясняется тем, что в патогенезе заболевания немаловажную роль играют эндогенные факторы, знание о которых на данный момент ограничено. Следовательно, продолжение изучения патогенеза астмы является важным и актуальным направлением в медицине. Последнее десятилетие внимание исследователей привлекают Toll-подобные рецепторы, которые обеспечивают узнавание патогенов и запуск иммунного ответа на них. В литературе имеются противоречивые данные о роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе БА, но их участие в развитии заболевания подтверждается множеством исследований. Как участники острых инфекционных процессов, при неадекватной стимуляции, связанной с мутацией генов, регулирующих экспрессию рецепторов, они вызывают инициацию или обострение астмы у предрасположенных лиц. При этом сниженная функция рецепторов приводит к уменьшению защитных свойств организма, что также приводит к обострению БА. Помимо этого Toll-подобные рецепторы являются непосредственными элементами патогенеза бронхиальной астмы, поддерживающими или снижающими воспаление. Таким образом, Toll-подобные рецепторы могут не только усугублять течение БА, но и защищать от обострений заболевания. Более полное знание о роли данных рецепторов в патофизиологии БА может привести к усовершенствованию методов диагностики, тем самым повысив вероятность своевременного выявления заболевания. Используя данные об эффектах, реализуемых рецепторами, разрабатываются лекарственные средства, которые являются антагонистами или агонистами определенного Toll-подобного рецептора. Применение препаратов, воздействующих на рецепторы, в лечении и профилактике БА в дальнейшем может привести к повышению контроля над течением заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Toll-подобные рецепторы, патогенез, распознавание, иммунный ответ

THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA

Mineeva A.A., Makarova L.V.

Omsk State Medical University

Bronchial asthma (BA) is a chronic disease of the respiratory tract, which is formed under the action of endogenous factors and environmental influences. It is now believed that type 2 T-helper cells play a major role in the development of bronchial asthma by causing airway hyperresponsiveness and inflammation. However, the evidence that bronchial asthma is mostly an allergic, eosinophilic, type 2 T-helper-mediated disease is insufficient to establish complete control of the course of AD. This is probably due to the fact that endogenous factors play an important role in the pathogenesis of the disease, knowledge of which is currently limited. Consequently, continued study of asthma pathogenesis is an important and relevant direction in medicine. Over the last decade, the attention of researchers has been drawn to Toll-like receptors, which provide recognition of pathogens and trigger an immune response to them. There are conflicting data in the literature on the role of Toll-like receptors in the pathogenesis of AD, but their involvement in the development of the disease is confirmed by numerous studies. As participants of acute infectious processes, under inadequate stimulation associated with mutation of genes regulating receptor expression, they cause initiation or exacerbation of asthma in predisposed individuals. At the same time, reduced receptor function leads to a decrease in the body's defenses, which also leads to exacerbation of AD. In addition, Toll-like receptors are direct elements of the pathogenesis of bronchial asthma, supporting or reducing inflammation. Thus, Toll-like receptors may not only exacerbate the course of AD but also protect against exacerbations. Better knowledge of the role of these receptors in the pathophysiology of AD may lead to improved diagnostic methods, thereby increasing the likelihood of timely detection of the disease. Using data on the effects realized by receptors, drugs are being developed that are antagonists or agonists of a particular Toll-like receptor. The use of drugs acting on receptors in the treatment and prevention of AD may further lead to improved control of the disease course.

Keywords: bronchial asthma, Toll-like receptors, pathogenesis, recognition, immune response

Введение

Ни значимые достижения в диагностике бронхиальной астмы (БА), ни внедрение в практику современных методов лечения и профилактики бронхиальной обструкции так и не привели к снижению заболеваемости, особенно у детей. Достижение контроля наблюдается в менее чем 30% случаев [15]. Помимо этого своевременная диагностика и лечение хронической формы патологии дыхательных путей в младшей возрастной группе – является важной проблемой. В конце XX – начале XXI века исследователи убедительно показали, что Т-хелперы второго типа (Th-2) играют важнейшую роль в развитии

аллергической БА, и с их активацией связаны воспаление и гиперреактивность дыхательных путей [30, 41].

Сформированное представление, что БА – это аллергическое, эозинофильное, Th-2-опосредованное заболевание, обусловленное экспозицией к аллергенам, стало основой упрощенного понимания сложных патогенетических звеньев. Предполагается, что сложность в поддержании контроля над течением заболевания обусловлено эндогенными факторами, что диктует необходимость сосредоточиться на исследовании биологических причин заболевания.

Обсуждение

Чаще всего БА начинается в детстве, как правило, на фоне респираторных вирусных инфекций и проявляется эпизодами свистящего дыхания, одышки, чувства стеснения в груди, кашля [10, 29, 52, 53]. Механизмы связи вирусной инфекцией с последующим развитием аллергического воспаления в респираторном тракте изучены недостаточно. Существует большое количество разнообразных причин, которые вызывают патологические процессы, соответствующие БА [6]. Известно деление БА на atopическую – связанную с сенсibilизацией к аллергенам, и неатопическую – обусловленную вирусными инфекциями, ожирением, приемом лекарственных средств, физической нагрузкой [62]. Также выделяют два фенотипа в зависимости от участия Th-2 иммунного ответа в патогенезе астмы:

1. БА с ведущей ролью иммунных реакций 2 типа, эта группа включает в себя аллергическую, аспириновую, позднюю эозинофильную и связанную с физической нагрузкой;
2. БА с минимальным участием Th-2 ответа, а именно связанная с ожирением, нейтрофильная, малогранулоцитарная и имеющая очень поздний дебют [13].

Таким образом, БА не объединяется по принципу единого патогенеза, включая в себя различные фенотипы, гетерогенность данного заболевания подчеркивает, что в патофизиологии астмы могут участвовать разнообразные механизмы [61].

БА формируется в результате совместной работы врожденного и адаптивного Th-2 иммунных ответов [17]. Врожденный иммунный ответ – первая линия защиты организма от патогенов, он быстро реализуется за счет стереотипных структур – рецепторов распознавания паттернов или PRRs (Pattern Recognition Receptors) [42]. Данные рецепторы распознают устойчивые молекулярные паттерны патогенов (PAMPs – Pathogen Associated Molecular Patterns), например, липополисахариды, липотейхоевую

кислоту, зимозан грибов, вирусную и бактериальную ДНК или РНК [2]. Сигналы, полученные за счет связывания рецептора и молекулярного паттерна, не только запускают противомикробную защиту, но и активируют адаптивный иммунитет, предоставляя информацию об инфицирующем агенте [39]. В норме в ответ на вирусное или бактериальное инфицирование активируется Th-1 иммунный ответ [40].

Toll-подобные рецепторы (TLRs – Toll like receptor), подсемейство PRRs, являются одним из главных элементов системы распознавания, располагающиеся на клетках врожденной иммунной системы – тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах, базофилах, макрофагах, а также на клетках адаптивной системы иммунитета – на Т-лимфоцитах и В-лимфоцитах [1, 5]. Также Toll-рецепторы участвуют в связи врожденного и адаптивного иммунных ответов, например, экспрессируясь на антигенпрезентирующих дендритных клетках [34]. Одна клетка может экспрессировать различные типы рецепторов TLRs, что позволяет ей реагировать на разные патогены [16]. Возбуждение TLRs приводит к активации группы генов, специфических факторов транскрипции или протеолитических путей [23]. Благодаря этому запускается синтез противомикробных пептидов, провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, острофазовых белков и др.), антигенов HLA-системы, костимулирующих молекул, иницирующих Th-2 иммунный ответ [1]. Известно 13 Toll-подобных рецепторов, 10 из которых обнаружены у человека [23, 26]. Они делятся на две группы:

1. Поверхностные – располагающиеся на плазматической мембране клеток (TLR-1, -2, -4, -5, -6, -10), лиганды – компоненты мембран микроорганизмов, белки бактерий и вирусов;
2. Эндосомальные – локализованные во внутриклеточных везикулах

эндоплазматического ретикулума, перед активацией переходящие в эндолизосомную часть клетки (TLR-3, -7, -8, -9), лиганды – нуклеиновые кислоты инфекционных агентов [13, 23, 42].

На современном этапе TLR-рецепторы рассматриваются не только в контексте их участия в инфекционных процессах, но и с позиции их вовлеченности в патогенез хронических воспалительных заболеваний, бронхиальной астмы в частности [15, 23]. Помимо распознавания чужеродных структур, Toll-подобные рецепторы осуществляют распознавание молекул, которые высвобождаются при повреждении собственных клеток (DAMPs – Danger Associated Molecular Patterns), примерами таких молекул являются белки теплового шока, мочевая кислота, белок группы высокой мобильности, фибриноген, АТФ и прочее [29]. DAMPs – это эндогенные лиганды, результатом их взаимодействия с Toll-рецепторами является адекватная реакция иммунной системы на сигналы опасности. Так из организма своевременно выводятся модифицированные эндогенные молекулы, и поддерживается антигенный гомеостаз. При чрезмерной активации TLRs эндогенными лигандами может наблюдаться гиперактивная воспалительная реакция и как результат – повреждение клеток и тканей, а это является патогенетическим механизмом различных заболеваний, в том числе БА [16]. Так как в основе бронхиальной астмы лежит, в том числе, нарушение распознавания антигенных молекул, исследование роли Toll-рецепторов, генов, которые регулируют действие этих рецепторов, в патогенезе БА сейчас привлекает внимание исследователей [15, 29].

Бронхиальная астма – это многофакторное заболевание, возникающее как результат взаимодействия генетических и экологических факторов [12]. За последнее время произошли изменения факторов внешней среды, а именно

снижение заболеваемости за счет программ вакцинации, очищение продуктов питания, широкое использование антибактериальных лекарственных средств, и поменялось питание – в рационе стали преобладать насыщенные жиры, а потребление ненасыщенных, наоборот, уменьшилось. Предполагается, что в результате произошли изменения совокупного генотипа населения, это в свою очередь проявляется недоразвитием иммунорегуляторных механизмов, нарушением работы адаптивной иммунной системы, преобладанием Th-2 иммунного ответа [15, 50]. Как следствие у генетически предрасположенных лиц развиваются атопия, аллергические заболевания, в том числе бронхиальная астма, это является одним из объяснений увеличения количества случаев БА за последние десятилетия [57].

Высказываются предположения, что повышенный Th-2 ответ связан со снижением Th-1 реакций, а это является следствием влияния окружающей среды [60]. В основе данного явления лежит специфическая активация TLRs во время инфекции, что в дальнейшем может оказывать противоаллергическое действие [63]. Это является основой для гигиенической гипотезы, согласно которой недостаточное воздействие инфекционных агентов в детском возрасте может в дальнейшем повысить вероятность развития БА и других хронических воспалительных заболеваний [35]. Подтверждение заключается в том, что у детей, выросших в сельской местности, на фермах, реже развивается астма (во взрослом возрасте, в том числе) [60]. Так как в такой местности наблюдается повышенное содержание аллергенов, эндотоксинов (например, липополисахаридов бактерий), вирусов, воздействие которых вызывают Th-1 иммунный ответ, сдвиг иммунных реакций происходит в его сторону, а Th-2 ответ подавляется [48, 55]. То же наблюдается при воздействии патогенов в пренатальном периоде,

пребывание в подобной окружающей среде беременной женщины снижает вероятность развития БА у ребенка [45]. Также есть исследования, демонстрирующие, что паразитарная инвазия снижает вероятность развития аллергической бронхиальной астмы, за счет снижения уровня интерлейкина-13 при воздействии аллергена (вероятно, это не единственный механизм). Интерлейкин-13 является медиатором Th-2 ответа, но реакция организма наблюдается та же, что и при воздействии бактериальных, вирусных агентов, это можно объяснить подавлением иммунных реакций 2 типа гельминтами, их иммуномодулирующим действием [44]. Однако, респираторные вирусные инфекции и у детей, и у взрослых считаются фактором риска развития бронхиальной астмы, а при наличии БА они являются самым частым триггером обострения, несмотря на то, что в ответ на инфицирование активируется Th-1 иммунный ответ, следовательно, не каждая инфекция защищает от развития и прогрессирования БА [48, 54]. А также, появляются все больше данных, утверждающих, что неадекватная стимуляция Toll-подобных рецепторов играет определенную роль в генерации чрезмерного иммунного ответа 2 типа [50]. Аллергены также являются молекулами, стимулирующими TLRs, то есть Toll-рецепторы играют непосредственную роль в формировании и обострении БА [63].

В патогенезе бронхиальной астмы наибольшее внимание привлекают поверхностные TLR-2 и TLR-4, потому что они распознают большое количество лигандов [13, 15]. TLR-2 – основной рецептор, идентифицирующий элементы клеточной стенки грамположительных бактерий (в частности липотейхоевую кислоту и пептидогликан), компонентов микоплазм, зимозан дрожжей [15, 20]. TLR-2 выделяется своей способностью к кооперации с другими представителями

Toll-подобных рецепторов, образованием гетеродимеров TLR-2/TLR-1, TLR-2/TLR-6, TLR-2/TLR-10 во время распознавания, за счет этого расширяется спектр распознаваемых лигандов [3, 38]. TLR-2 присутствуют на поверхности моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, Т- и В- лимфоцитов, базофилов, натуральных киллеров. Результаты исследований на мышах демонстрируют, что данные рецепторы контролируют течение разнообразных инфекций, вызванных бактериями [26]. Имеются исследования, показывающие, что у новорожденных детей с дыхательными расстройствами экспрессия TLR-2 превышала экспрессию TLR-4, что можно объяснить димеризацией и большим количеством лигандов [8]. Имеются противоречивые данные о роли TLR-2 в патофизиологии бронхиальной астмы. Существуют исследования, указывающие как на повышение их экспрессии при БА (исследование Krespo-Lesmana и соавторов), так и снижение (работа Раса и соавторов) [9]. Если говорить о провоспалительном действии рецептора, TLR-2 участвует в поддержании хронического воспаления и обострениях астмы за счет вовлечения в инфекционные процессы, вызванные *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* [28]. Утверждается, что TLR-2, а также TLR-1 и TLR-10 играют важную роль в развитии детской БА, особенно возникающей после перенесенного бронхолита [37].

TLR-2 участвует в воспалительных процессах, в том числе посредством рецептора NLRP-3 (nod-like receptor with pyrin domain containing-3), который запускает формирование соответствующей инфламмасомы [13, 19]. Инфламмасома NLRP-3 выполняет защитную функцию в ответе на патоген, но также она может быть вовлечена в процесс инициации и усугубления хронических воспалительных заболеваний, из-за аномалий ее активации [31]. Изменения со стороны

TLR-2 или NLRP-3 может привести к гиперсекреции цитокинов, приводя к обострению БА. Другой механизм участия TLR-2 в воспалении реализуется за счет увеличения продукции стромального лимфопоэтина тимуса, что может стать причиной запуска Th-2 иммунного ответа [13]. Уровень данного рецептора влияет на хемотаксис базофилов в легкие с помощью связывания с С-С-хемокин лиганд-2 [42]. При дефиците TLR-2 или введении антагонистов этого рецептора наблюдалось снижение образования хемокинов, лимфопоэтина, что угнетало симптоматику аллергической БА [13, 42]. Но при этом через сигнальные пути TLR-2 изменяется число Т-регуляторных клеток, за счет чего снижается вероятность обострения БА [17].

TLR-4 экспрессируется на плазматической мембране макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, эозинофилах, Т- и В-лимфоцитов и т.д. [16, 26]. У данного рецептора имеется множество лигандов, в первую очередь, это липополисахариды грамотрицательных бактерий, а также пневмолизин *Streptococcus pneumoniae*, шаперон 60 *Chlamydia pneumoniae* и другие [3, 63]. Липополисахариды повсеместно встречаются в окружающей среде, большинство аллергенов в своем составе имеют липополисахариды, а некоторые из них структурно гомологичны TLR-4, например, антигены клеща домашней пыли [13, 63]. Вдыхание липополисахаридов вызывает чрезмерный Th-2 иммунный ответ, следовательно, аллергическую астму [20, 27]. TLR-2, TLR-4 могут модулировать Th-ответ в зависимости от генетических особенностей человека и инфицирующей нагрузки, попадание в организм низких уровней липополисахаридов играет более значимую роль в развитии астмы, чем высокие, как правило, вызывая Th-2 ответ [22, 42, 45, 59]. В дополнение к этому, есть исследования, утверждающие, что высокие дозы липополисахаридов при воздействии на

организм не только не вызывали проявления бронхиальной астмы, но и защищали от эозинофилии, гиперпродукции цитокинов Th-2 ответа, одновременно увеличивая продукцию гамма-интерферона и реализуя Th-1 ответ [22, 27, 45]. А также есть работы, в которых повторное введение низких доз липополисахаридов, наоборот, оказывало защитное действие, снижая выработку цитокинов в дыхательных путях [45]. Формирование аллергической астмы, опосредованной клещами домашней пыли, связывают с блокированием апоптоза нейтрофилов с помощью TLR-4 [36, 51]. Наличие липополисахаридов в домашней пыли усугубляет течение астмы, вызывая ее обострение [28, 58].

Утверждается, что TLR-4 является обязательным звеном в патогенезе аллергической бронхиальной астмы [46]. Вероятно, тучные клетки влияют на течение аллергического процесса в дыхательных путях посредством TLR-4, то есть активация этих рецепторов приводит к инициации или обострению бронхиальной астмы [20]. То же касается TLR-2 и TLR-4, имеющих на поверхности моноцитов, макрофагов [22]. Помимо вовлечения данных рецепторов в патофизиологию БА с высоким Th-2 ответом, TLR-2 и TLR-4 участвуют в патогенезе БА с низким уровнем иммунного ответа 2 типа [13]. Имеются работы, указывающие на наличие повышенной экспрессии TLR-4, а также TLR-2 TLR-3 у пациентов с тяжелой астмой [9, 28]. В то же время, у новорожденных детей с респираторной патологией, наоборот, наблюдалось снижение экспрессии TLR-2 и TLR-4 на моноцитах, что в дальнейшем может привести к хроническим заболеваниям дыхательных путей, за счет снижения иммунной реакции в ответ на патоген [7]. В подтверждение есть и другие исследования, демонстрирующие пониженную экспрессию TLR-2, TLR-4 у пациентов с БА [21, 49]. Возможно, противоречивые результаты

исследований обусловлены разной выборкой пациентов с БА, отличающихся по тяжести заболевания, так как есть данные, что тяжесть заболевания влияет на уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов [21]. Генетический полиморфизм TLRs также может обуславливать различия в экспрессии Toll-рецепторов [17]. Еще одним важным фактором разных ответов Toll-рецепторов на один и тот же причинный фактор, является возраст [4]. Обычно сигнальные пути TLR-4 приводят к активации Th-1 ответа, в раннем же возрасте наблюдается снижение экспрессии TLR-4 и смещение иммунного баланса в сторону Th-2 ответа, также иммунный ответ является недостаточно интенсивным для элиминации патогена, в результате чего ребенок становится подвержен аллергической бронхиальной астмы [4, 11, 13].

TLR-2, TLR-4 участвуют в контроле целостности внеклеточного матрикса, распознавая гиалуроновую кислоту, которая является активным модулятором воспалительного процесса. При повреждении дыхательных путей наблюдается разрушение внеклеточного матрикса и выход низкомолекулярных фрагментов гиалуроновой кислоты, эти элементы распознают TLR-2 и TLR-4, вызывая воспаление, что может усугублять течение БА. Высокомолекулярные фрагменты гиалуроновой кислоты принимают участие в защите от острого повреждения и апоптоза клеток дыхательных путей также посредством TLR [2, 25, 51]. Таким образом, через TLR-2 и TLR-4 в зависимости от первичного сигнала реализуется и провоспалительный, и противовоспалительный ответ, в обоих случаях нарушения со стороны рецепторного восприятия могут привести к формированию или усугублению бронхиальной астмы за счет чрезмерного воспалительного ответа или недостаточного защитного действия.

Дефекты работе Toll-подобных рецепторов могут быть обусловлены мутациями, полиморфизмом генов, отвечающих за экспрессию рецепторов. В результате нарушается структура TLR-4, а за этим и регуляция врожденного иммунного ответа, предполагается, что это может играть важную роль в дисбалансе между иммунными ответами 1 и 2 типа. Это подтверждается исследованиями, в которых показана зависимость наличия мутации гена, кодирующего TLR-4, и количеством эпизодов бронхобструкции [11]. Полиморфизм TLR-2 также связан с аномальным иммунным ответом, приводящим к развитию БА [17]. Полиморфизм генов, отвечающих за формирование атопии, которая в большинстве случаев предшествует развитию БА у детей, также представляет интерес [15]. Сейчас больше внимания уделяется роли провоспалительного действия в патогенезе БА, реализуемого с помощью TLR-2, TLR-4, поэтому в качестве будущей терапевтической тактики рассматриваются антагонисты данных рецепторов [33, 51].

Другие поверхностные Toll-рецепторы также принимают участие в патогенезе БА. TLR-1 можно обнаружить на большом количестве клеток, в том числе дендритных и В-клетках [16]. Полиморфизм генов TLR-1 проявляется повышенной продукцией некоторых цитокинов и предрасположенностью к БА [10, 17]. Утверждается, что при БА наблюдается высокий уровень продукции TLR-1 [21]. Но и в данном случае есть информация, что при введении агонистов рецептора наблюдалось снижение симптоматики БА, что говорит и о защитной функции TLR-1 [13].

Одним из важных лигандов TLR-5 является флагеллин – компонент жгутикового аппарата бактерий, который присутствует, в том числе, в домашней пыли [3, 40]. Флагеллин присутствует в составе структур *Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella*

pneumophila, Bordetella bronchiseptica, которые вызывают воспаление дыхательных путей. В ответ на инфицирование перечисленными бактериями в респираторной системе индуцируется Th-2 ответ [3, 17]. С другой стороны, у пациентов с тяжелой астмой наблюдается уменьшение экспрессии TLR-5, что может приводить к большей уязвимости в отношении инфекционных заболеваний, а это в свою очередь повышает вероятность обострения БА [17, 56].

TLR-6 активируются при аллергической астме, при которой аллергеном выступают элементы грибов, так как рецептор участвует в распознавании зимозана. Причем эти рецепторы играют защитную функцию, иницируя Th-1 и Th-17 иммунные ответы. При нарушении функции, дефиците TLR-6 значительно повышается вероятность развития аллергической БА. Таким образом, агонисты данных рецепторов могут рассматриваться в качестве лекарственных средств при БА [17].

Про TLR-10 известно не много, они экспрессируются в основном на В-клетках, но какие лиганды распознает рецептор пока не открыто. Предполагается, что генетический полиморфизм данного рецептора также играет роль в формировании БА [2, 16, 17].

Эндосомальные Toll-рецепторы также активно исследуются в контексте патогенеза бронхиальной астмы. TLR-3 пока единственный из известных Toll-подобных рецепторов, обеспечивающий распознавание двухцепочечной РНК. Во время инфекции, вызванной вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, увеличивается экспрессия TLR-3 для противовирусного ответа [3]. Несмотря на то, что в данном случае запускается Th-1 ответ, обострения БА часто связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями, следовательно, TLR-3 играет роль в патогенезе заболевания [26, 28]. У мышей активация TLR-3

вызывала воспаление и нарушение дыхательной функции [50]. В другой работе показывается, что цитокины, вырабатываемые при активации TLR-3, вызывают эозинофильное воспаление [17]. Также есть исследования, указывающие, что при БА легкой степени тяжести наблюдается повышенное количество TLR-3 [28].

TLR-7 на 43% гомологичен TLR-8, поэтому данные рецепторы часто исследуются вместе [2]. Рецепторы локализуются в эндосомах, находящихся в нейтрофилах, моноцитах, TLR-7 присутствует в эозинофилах и В-клетках, а TLR-8 – в Т-клетках [26], они участвуют в распознавании одноцепочечной РНК [3]. Было предложено, что данные рецепторы также вызывают обострения БА, за счет своего участия в противовирусном ответе и установлено, что, как минимум, полиморфизм TLR-7 связан с развитием БА [24, 50]. У подростков и взрослых с БА TLR-7 снижены, что может способствовать частым вирусным инфекциям и обострениям астмы [43, 56]. Но при исследовании установили, что у пациентов с астмой наблюдалась сниженная экспрессия TLR-7 [32], на животных моделях агонисты TLR-7 уменьшали гиперреактивность дыхательных путей, эозинофилию, ремоделирование, а у нокаутных по данному рецептору мышей после респираторной вирусной инфекции наблюдались симптомы БА. Помимо этого есть исследование, которое показывает вовлечение TLR-7 в процесс расслабления дыхательных путей, что в дальнейшем может быть использовано в качестве терапевтической стратегии [24]. Вместе с тем агонисты TLR-7 предлагают использовать, основываясь на его способности снижать воспаление при БА [17]. TLR-8 исследуется в меньшей степени, чем TLR-7, из-за общности функции [13].

TLR-9 распознает фрагменты ДНК вирусов, бактерий и грибов [3]. Исследования показали, что активация

TLR-9 приводит к снижению аллергического воспаления у пациентов с БА. Также происходит стимулирование действия Т-регуляторных клеток, в результате чего подавляется чрезмерный иммунный ответ 2 типа. Противоаллергическое действие TLR-9 связывают с его способностью восстанавливать иммунный баланс между Th-2 и Th-1 ответами. Это реализуется посредством продукции моноклональных антител, которые нейтрализуют провоспалительные медиаторы. При взаимодействии с лигандом TLR-9 может напрямую снижать синтез IgE и интерлейкина-4 [17]. Мутации в генах TLR-9 повышают риск развития БА во взрослом возрасте [14], но есть исследование, показывающее, что однонуклеотидная замена в одном из генов, ответственных за экспрессию TLR-9, наоборот, приводит к формированию БА, легче поддающейся контролю [15]. Синтетические лиганды – агонисты TLR-9 являются перспективным лекарственным средством в борьбе с БА [18, 47].

Заключение

Toll-рецепторы играют в патогенезе БА двоякую роль. С одной стороны, являясь одними из главных звеньев системы распознавания патогенов, они запускают иммунный ответ на инфекционные агенты. Полиморфизм генов, кодирующих TLRs, приводит к развитию чрезмерного иммунного ответа, что в

свою очередь часто становится причиной развития или обострения БА. С другой стороны, Toll-рецепторы выполняют и защитную функцию, регулируя активность ответа иммунной системы, снижая воспаление, поддерживая баланс между Th-1 и Th-2 ответами. Имеются противоречивые данные о роли отдельных TLRs в патофизиологии БА, но их участие в патогенезе заболевания является установленным по данным многих исследований. Так как бронхиальная астма и сейчас представляет собой актуальную проблему, более детальное изучение патогенетических механизмов может привести к усовершенствованию диагностики, лечения и профилактики. Ведется поиск лекарственных средств для поддержания контроля над БА, основываясь на эффектах, развивающихся при стимуляции рецептора. Так, исследуется применение антагонистов TLR-2 и TLR-4 и агонистов TLR-9. Воздействие на более глубокие патогенетические звенья, рецепторы, вероятно, должно привести к разработке новых эффективных стратегий лечения и поддержанию качества жизни пациентов с БА на высоком уровне. Поэтому дальнейшее изучение Toll-подобных рецепторов может привести к большему пониманию механизмов развития заболевания и появлению новых методов борьбы с ним.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abaturov A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 1. TLR Family. Child health 2012;40(5):116-121. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогнииции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR. Здоровье ребёнка 2012;40(5):116-121).
2. Abaturov A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of

- inflammation. Part 2. TLR ligands. Child health 2012;41(6):213-219. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогнииции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLR. Здоровье ребёнка 2012;41(6):213-219).
3. Abaturov A.E., Volosovec A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 3. TLR ligand recognition. Child health 2012;42(7):157-164. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогнииции патоген-

ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандов TLR. Здоровье ребёнка 2012;42(7):157-164).

4. Abaturon A.E., Volosovets A.P., Yulish E.I. The role of Toll-like receptors in recognition of pathogen-associated molecular structures of infectious pathogenic agents and the development of inflammation. Part 4. TLR Intracellular signaling pathways. Child health 2012;43(8):163-167. Russia (Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Роль Toll-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 4. Внутриклеточные сигнальные пути TLR. Здоровье ребёнка 2012;43(8):163-167).

5. Bayke E.E., Bogodukhova E.S. Current concepts on the role of TOLL-like receptors in the pathogenesis of communicable and non-communicable diseases. Far Eastern Medical Journal 2015;(4):38-43. Russia (Байк Е.Е., Богодухова Е.С. Современные представления о роли TOLL-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний. Дальневосточный медицинский журнал 2015;(4):38-43).

6. Cherysheva O.E. Modern ideas about the pathogenesis of bronchial asthma in children. Child health 2014;56(5):84-90. Russia (Черышева О.Е. Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы у детей. Здоровье ребенка 2014;56(5):84-90).

7. Dudareva M.V. The role of inflammatory mediators and Toll-like receptors in newborn babies with respiratory disorders, who receive artificial lung ventilation. Medical Herald of South of Russia 2013;(4):72-77. Russia (Дударева М.В. Роль медиаторов воспаления и Толл-подобных рецепторов у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких. Медицинский вестник Юга России 2013;(4):72-77. doi:10.21886/2219-8075-2013-4-72-77).

8. Dudareva M.V., Sizyakina L.P. Peculiarities of congenital immunity in newborn infants suffering respiratory disorders and undergoing artificial lung ventilation. Immunologiya 2012;33(3):142-144. Russia (Дударева, М. В., Сизякина, Л. П. Особенности врожденного иммунитета у новорожденных с дыхательными расстройствами, находящихся на искусственной вентиляции легких. Иммунология 2012;33(3):142-144).

9. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Khoreva M.V. et al. Expression features of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in children with asthma. Medical Immunology 2017;19(4):431-440. Russia (Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В. и др. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой.

Медицинская иммунология 2017;19(4):431-440). doi:10.15789/15630625-2017-4-431-440.

10. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. An association between TLR1 and TLR6 gene polymorphism and development of bronchial asthma. Pulmonology 2017;27(5):607-613. Russian (Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов TLR1 и TLR6 с развитием бронхиальной астмы. Пульмонология 2017;27(5):607-613). doi:10.18093/086901892017275607613.

11. Kryuchko T.A., Vovk Yu.A., Tkachenko O.Ya. A role of genetic factors for occurrence of severe childhood bronchial asthma. Child health 2012;40(5):58-62. Russia (Крючко Т.А., Вовк Ю.А., Ткаченко О.Я. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей. Здоровье ребенка 2012;40(5):58-62).

12. Kytikova O.Yu., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. The Short Chain Free Fatty Acids and Their Receptors in the Microbiotic Concept for Asthma Development. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 2022;77(2):131-142. Russia (Кытикова О.Ю., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Свободные жирные кислоты с короткой цепью и их рецепторы в микробиотической концепции развития бронхиальной астмы. Вестник РАМН 2022;77(2):131-142. doi:10.15690/vramn1608).

13. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Toll-like receptors in pathophysiology of asthma. Pulmonology 2021;31(3):348-354. Russian (Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. Пульмонология 2021;31(3):348-354). doi:10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354

14. Rudenko K.A., Tuguz A.R., Anokhina E.N., Muzhenya D.V. Gene polymorphisms of Toll-like receptors associated with hereditary abnormalities and age of asthma onset. Immunologiya 2014;(3):160-163. Russia (Руденко К.А., Тугуз А.Р., Анохина Е.Н., Муженя Д.В. Полиморфизмы генов Toll-подобных рецепторов, ассоциированные с наследственной отягощенностью и возрастом манифестации бронхиальной астмы. Иммунология 2014;(3):160-163).

15. Suprun E.N., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Some groups of Toll-like receptor gene polymorphisms and their clinical and pathogenetic manifestations in children with bronchial asthma. Medical Immunology 2020;22(5):915-924. Russian (Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И., Супрун С.В.,

- Лебедько О.А. Некоторые ассоциации полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов и их клиничко-патогенетические проявления при бронхиальной астме у детей. Медицинская иммунология 2020;22(5):915-924. doi:10.15789/1563-0625-SGO-2049.
16. Zamorina S.A., Raev M.B. Toll-like receptors – rise in alarm. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences 2016;5(2):8-16. Russia (Заморина С.А., Раев М.Б. Toll-подобные рецепторы – подъем по тревоге. Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН 2016;5(2):8-16.
17. Athari S.S., Athari S.M., Beyzay F. et al. Critical role of Toll-like receptors in pathophysiology of allergic asthma. Eur. J. Pharmacol. 2017;808:21-27. doi:10.1016/j.ejphar.2016.11.047.
18. Bezemer G.F.G., Sagar S., van Bergenhenegouwen J. et al. Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Pharmacol. Rev. 2012;64(2):337-358. doi:10.1124/pr.111.004622.
19. Bruchard M., Rebé C., Derangère V. et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. Nat. Immunol. 2015;16(8):859-870. doi:10.1038/ni.3202.
20. Chen K., Xiang Y., Yao X. et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. Int. Immunopharmacol. 2011;11(10):1391-1398. doi:10.1016/j.intimp.2011.05.003.
21. Chun E., Lee S.H., Lee S.Y. et al. Toll-like receptor expression on peripheral blood mononuclear cells in asthmatics; implications for asthma management. J. Clin. Immunol. 2010;30(3):459-464. doi:10.1007/s10875-009-9363-z.
22. Crespo-Lessmann A., Mateus E., Vidal S. et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in subjects with asthma by total serum IgE level. Respir. Res. 2016;17(1):41. doi: 10.1186/s12931-016-0355-2.
23. De Nardo D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. Cytokine 2015;74(2):181-189. doi:10.1016/j.cyto.2015.02.025.
24. Drake M.G., Scott G.D., Proskocil B.J. et al. Toll-like receptor-7 rapidly relaxes human airways. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013;188(6):664-672. doi:10.1164/rccm.201303-0442OC.
25. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of Toll-like receptors in chronic inflammation. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010;42(4):506-518. doi:10.1016/j.biocel.2009.10.009.
26. Duthie M.S., Windish H.P., Fox C.B., Reed S.G. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. Immunol. Rev. 2011;239(1):178-196. doi:10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x.
27. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. J. Exp. Med. 2002;196(12):1645-1651. doi:10.1084/jem.20021340.
28. Ferreira D.S., Annoni R., Silva L.F.F. et al. Toll-like receptors, 3 and 4 and thymic stromal lymphopoietin expression in fatal asthma. Clin. Exp. Allergy 2012;42(10):1459-1471.
29. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. Front. Immunol. 2020;11:761. doi:10.3389/fimmu.2020.00761.
30. Fuchs B., Knothe S., Rochlitz S. et al. A Toll-like receptor 2/6 agonist reduces allergic airway inflammation in chronic respiratory sensitisation to Timothy grass pollen antigens. Int. Arch. Allergy Immunol. 2010;152(2):131-139. doi: 10.1159/000265534.
31. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. Trends Immunol. 2018;39(5):393-406. doi:10.1016/j.it.2018.01.009.
32. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. Thorax 2015;70(9):854-861. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
33. Herre J., Gronlund H., Brooks H. et al. Allergens as immunomodulatory proteins: The cat dander protein Fel d 1 enhances TLR activation by lipid ligands. J. Immunol. 2013;191(4):1529-1535. doi:10.4049/jimmunol.1300284.
34. Iwamura C., Nakayama T. Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. Curr. Allergy Asthma Rep. 2008;8(1):7-13. doi: 10.1007/s11882-008-0003-0.
35. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2015;114(5):364-369. doi: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
36. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. PLoS One 2015;10(5):e0125983. doi:10.1371/journal.pone.0125983.
37. Korppi M., Törmänen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. Acta Paediatr. 2019;108(8):1406-1408. doi:10.1111/apa.14795.
38. Kvarnhammar A.M., Cardell L.O. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. Immunology 2012;136(1):11-20. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x.
39. Lee B.L., Barton G.M. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. Trends Cell Biol. 2014;24(6):360-369. doi:10.1016/j.tcb.2013.12.002.
40. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. PLoS One 2016;11(12):e0167693. doi:10.1371/journal.pone.0167693.
41. Liu C.F., Drocourt D., Puzo G., Wang J.Y., Riviere M. Innate immune response of alveolar macrophage to house dust mite allergen is mediated through TLR2/-4 co-activation. PLoS One

- 2013;8(10):e75983. doi: 10.1371/journal.pone.0075983.
42. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018;48(11):1838-1850. doi:10.1002/eji.201847663.
43. Matesic D., Lenert A., Lenert P. Modulating toll-like receptor 7 and 9 responses as therapy for allergy and autoimmunity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2012;12(1):8-17. doi:10.1007/s11882-011-0233-4.
44. McSorley H.J., Blair N.F., Smith K.A. et al. Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol.* 2014;7(5):1068-1078. doi:10.1038/mi.2013.123.
45. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: Early life microbiome and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018;18(11):61. doi:10.1007/s11882-018-0815-5.
46. Millien V.O., Lu W., Shaw J. et al. Cleavage of fibrinogen by proteinases elicits allergic responses through Toll-like receptor 4. *Science* 2013;341(6147):792-796. doi:10.1126/science.1240342.
47. Mirotti L., Alberca Custódio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017;8:47. doi:10.3389/fimmu.2017.00047.
48. Nobs S.P., Natali S., Pohlmeier L. et al. PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2017;214(10):3015-3035. doi: 10.1084/jem.20162069.
49. Pace E., Di Sano C., Ferraro M. et al. Budesonide increases TLR4 and TLR2 expression in Treg lymphocytes of allergic asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015;(32):93-100.
50. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal Toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017;808:14-20. doi:10.1016/j.ejphar.2016.09.033.
51. Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H. TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways. *Respir. Res.* 2011;12(1):125. doi: 10.1186/1465-9921-12-125.
52. Ray, A.; Raundhal, M.; Oriss, T.B.; Ray, P.; Wenzel, S.E. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Invest.* 2016;126:2394-2403.
53. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D. et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022;10(1):1-18. doi:10.1016/j.jaip.2021.10.001.
54. Reuter S., Dehzad N., Martin H. et al. TLR3 but not TLR7/8 ligand induces allergic sensitization to inhaled allergen. *J. Immunol.* 2012;188(10):5123-5131. doi:10.4049/jimmunol.1101618.
55. Schuijs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science* 2015;349(6252):1106-1110. doi:10.1126/science.aac6623.
56. Shikhagaie M.M., Andersson C.K., Mori M. et al. Mapping of TLR5 and TLR7 in central and distal human airways and identification of reduced TLR expression in severe asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2014;44(2):184-196. doi:10.1111/cea.12176.
57. Shim J.U., Lee S.E., Hwang W. et al. Flagellin suppresses experimental asthma by generating regulatory dendritic cells and T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(2):426-435. doi:10.1016/j.jaci.2015.07.010.
58. Suurmond J., Dorjée A.L., Knol E.F. et al. Differential TLR-induced cytokine production by human mast cells is amplified by Fc ϵ RI triggering. *Clin. Exp. Allergy.* 2015;45(4):788-96. doi:10.1111/cea.12509.
59. Tan A.M., Chen H.C., Pochard P. et al. TLR4 signaling in stromal cells is critical for the initiation of allergic Th2 responses to inhaled antigen. *J. Immunol.* 2010;184(7):3535-3544. doi:10.4049/jimmunol.0900340.
60. Wang Y., McCusker C. Neonatal exposure with LPS and/or allergen prevents experimental allergic airways disease: Development of tolerance using environmental antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006;118(1):143-151. doi:10.1016/j.jaci.2006.03.020.
61. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy* 2012;42(5):650-658. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
62. Zakeri A, Yazdi FG. Toll-like receptor-mediated involvement of innate immune cells in asthma disease. *Biochim. Biophys. Acta. Gen. Subj.* 2017;1861(1):3270-3277. doi:10.1016/j.bbagen.2016.08.009.
63. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018;9:1027. doi:10.3389/fimmu.2018.01027.