

УДК 577.218:612.112]-092.9

О. С. Жеребятьєв, І. О. Топол, А. С. Деген, О. М. Камшиний
 Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя

ЗАКОНОМІРНОСТІ ЕКСПРЕСІЇ TLR ЛІМФОЦИТАМИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Огляд літератури з власними даними присвячений опису останніх досягнень у галузі вивчення контролю функцій Т- і В-лімфоцитів Toll-подібними рецепторами. Підкресливши участь сигналів від TLR у патогенезі та розвитку автоімунних і запальних захворювань, показали, що TLR впливають на активацію, проліферацію, виживання і продукцію цитокінів різних субпопуляцій лімфоцитів.

Ключові слова: Toll-подібний рецептор, запалення, автоімунні захворювання, T_{Reg}, Th17.

Робота є фрагментом НДР «Роль порушень взаємовідносин лімфоїдного та епітеліального компартментів імунної системи слизових оболонок в розвитку експериментальної патології», № держ реєстрації 0112U005642.

Toll-подібні рецептори вродженого імунітету. Наприкінці ХХ сторіччя білок Toll ідентифікували у дрозофіли й описали як фактор, що регулює розвиток комахи та її імунну відповідь [2]. Із того часу визначили 10 TLR у людини і 12 у мишей, кожен із них розпізнає унікальні ліганди і має специфіку виявлення патогенів [29]. Автори багатьох досліджень показали, що функції TLR зосереджені в клітинах вродженої імунної системи. Оpubліковано також дані про те, що вони є важливими для функціонування клітин адаптивної імунної системи (табл. 1).

Таблиця 1

Костимулюючі ефекти активації Т-клітин, опосередковані через TLR¹

Клітина	TLR	Функція
CD4 ⁺	TLR2	Проліферація; продукція IFN γ
	TLR3	Виживання; продукція хемокінів
	TLR4	Зв'язування фібронектину; міграція
	TLR7/8	Продукція IL-2, IL-10 та IFN γ
	TLR9	Проліферація; виживання; продукція IL-2; відновлення розриву длДНК
Th1	TLR2	Проліферація; виживання; міграція; IFN γ ; захист від туберкульозу та ін. інфекцій
	TLR4	Збільшення продукції IFN γ , що сприяє розвитку ЕАЕ; зниження продукції IFN γ , що призводить до розвитку коліту
Th2	TLR2+TLR4	Зниження продукції IL-4
Th17	TLR2	Проліферація; продукція IL-17; сприяє розвитку ЕАЕ
	TLR4	Проліферація; виживання; продукція IL-17; сприяє розвитку ЕАЕ; пригнічує IL-17 при розвитку коліту
CD8 ⁺	TLR2	Індукує IFN γ , TNF- α та цитотоксичні медіатори; знижує поріг активації; збільшує активність T-bet
	TLR3	Сприяє продукції IFN γ
	TLR9	Проліферація; продукція IFN γ
$\gamma\delta$ T	TLR2	Зв'язує LPS; підвищує продукцію IL-17 та IFN γ ; проліферація
	TLR3	Сприяє продукції IFN γ
	TLR4	Проліферація; продукція IFN γ та IL-17
	TLR7+TLR9	Сприяє продукції IL-17
NKT	TLR8	Зменшує супресорну активність
	TLR2	Посилення експресії FasL
	TLR3+TLR4+TLR5+TLR7+TLR9 ²	Проліферація та продукція IL-2
	TLR3	Сприяє апоптозу печінкових $\gamma\delta$ Т-клітин
	TLR4	Індукує IL-4 який сприяє продукції IgM; індукує IFN γ , який призводить до артриту

Примітки: ¹ длДНК — дволанцюжкова ДНК; ЕАЕ — експериментальний автоімунний енцефаломієліт; FasL — Fas ліганд; ² слід зазначити, що всі ці TLR можуть окремо виконувати ту саму функцію.

Регуляція функцій CD4⁺ Т-клітин Toll-подібними рецепторами. Роботи з клонування мишачого TLR2 (рецептор бактеріальних ліпопептидів) показали конститутивну експресію TLR2 і TLR4 у Т-клітинах; експресію TLR2 у подальшому посилено через активацію Т-клітинного рецептора (TCR) [39]. Коли Т-клітини стимулювали LPS (бактеріальний ліганд, що розпізнається TLR4), пригнічувалось вивільнення IL-4, який є характерним для Th2 [39,56]. Експресію майже всіх відомих Toll-подібних рецепторів на CD4⁺ Т-клітинах ідентифіковано на рівні мРНК [16]. Незважаючи на це,

здатність CD4⁺ Т-клітин експресувати всі TLR залишається суперечливою [28]. Проте, Т-клітини експресують MyD88, і його видалення впливає на функцію Т-клітин. Myd88^{-/-}CD4⁺ Т-клітини показали знижену проліферацію у відповідь на активацію TLR, і MyD88-дефіцитні CD4⁺ Т-клітини не змогли продукувати прозапальні медіатори (IL-2, IL-17) і були не здатні індукувати коліт [16]. Myd88^{-/-}CD4⁺ Т-клітини також мали дефект фосфорилування STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), який необхідний для генерації прозапальної відповіді Th17 [59].

У CD4⁺ Т-клітинах активація TLR2 (але не TLR4) може сприяти Th1-подібному фенотипу. У CD4⁺ Т-клітинах пам'яті експресія TLR2 була конститутивною і призводила до активації, проліферації та продукції IFN γ . Ці ефекти спостерігали тільки з одночасною активацією TCR, а отже, Toll-подібні рецептори діють як костимулюючі регулятори функцій Т-хелперів. Деякі автори зазначають, що сигнал від TLR2 може індукувати активацію NF- κ B в CD4⁺ Т-клітинах миші [5]. Отже, сигнальні шляхи TLR у CD4⁺ Т-клітинах людини і миші могли б пояснити контроль функцій Т-лімфоцитів Toll-подібними рецепторами (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння позитивних (+) і (-) ефектів активації TLR на людських і мишачих CD4⁺ Т-клітинах

TLR	Функція TLR	Людина	Миша
TLR2	Проліферація і / або виживання	+	+
	Продукція цитокінів	+ IFN γ , IL-2, IL-10, IL-13, CXCL10, CCL5, IL-17	+ IFN γ , IL-2, IL-17 - IL-4
TLR3	Проліферація і / або виживання	+	+
	Продукція цитокінів	+ CXCL10, CCL3, CCL4, CCL5, IL-17, IL-21	?
TLR4	Проліферація і / або виживання	-	+
	Продукція цитокінів	Немає ефекту	+ IL-17 - IFN γ
TLR9	Проліферація і / або виживання	+	+
	Продукція цитокінів	?	+ IL-2, IL-17

Примітки: CCL — ліганд CC хемокіна; CXCL — ліганд CXC хемокіна.

Експресія TLR2 на CD4⁺ Т-клітинах зумовлює їх поляризацію у напрямку Th1, але не Th2, або як мінімум вироблення IFN γ через активацію NF- κ B і MAPK (mitogen-activated protein kinase). TLR4 можуть також контролювати функції Т-хелперів. TLR4-дефіцитні Т-клітини посилюють перебіг моделі коліту [22], в якій введення LPS викликало втрату здатності CD4⁺ Т-клітин виробляти IFN γ , але посилило при цьому продукцію IL-17. Крім того, введення LPS ще до активації TCR призвело до зниження активності MAPK, на протипагу спостережуваному для TLR2 [26]. Цікаво, що інші автори продемонстрували захист від коліту, коли у Т-клітинах був вимкнений адаптер MyD88. Ці суперечливі результати можуть бути пояснені TRIF-залежними, а не MyD88-залежними сигнальними шляхами [22]. Інші дослідження показують, що TLR4 безпосередньо не сприяє поляризації Т-хелперів [50], а, імовірно, забезпечує надійний сигнал для їх проліферації і виживання. In vivo селективне видалення TLR4 у CD4⁺ Т-клітинах призвело до зниження продукції IFN γ та IL-17 тільки в ділянці запалення, а не на периферії. Відомі протилежні дані, які демонструють, що делеція TLR4 у CD4⁺ Т-клітинах призводить до збільшення продукції IFN γ і розвитку важкого коліту [22]. Розбіжності наведених відомостей можна пояснити наявністю різних лігандів TLR у кишечнику порівняно зі стерильним мікрооточенням у ЦНС. Тобто, в кишечнику Т-клітини і TLR матимуть доступ до різних стимулів від мікробіоти, тоді як в ЦНС, ймовірно, вони будуть більшою мірою реагувати на сигнали від DAMP (Damage-associated molecular pattern molecules) [32].

Показано, що CD4⁺ Т-клітини експресують внутрішньоклітинні ендосомально-локалізовані TLRs - сенсори вірусних нуклеїнових кислот. Найповніше вивченим серед них є TLR9 (рецептор неметильованої CpG ДНК). Так, сигналізація через TLR9 на ефекторних CD4⁺ Т-клітинах людини посилює експресію маркерів активації і початку клітинного циклу [17]. Активація TLR9 безпосередньо індукує NF- κ B-залежне виживання CD4⁺ Т-клітин [20]. TLR3 (ендосомальний сенсор длРНК) експресується в CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітинах людини і безпосередньо індукує експресію CD38 і CD69 [1,17]. Стимуляція TLR3 індукує NF- κ B, MAPK і виживання CD4⁺ Т-клітин [20]. TLR5 (рецептор флагеліну), також може опосередковано індукувати експресію CD38 і CD69 на Т-клітинах [17]. TLR7 і TLR8 (внутрішньоклітинні сенсори олРНК) [25], індукують продукцію IL-2, IL-10, і IFN γ , а також проліферацію з одночасною активацією TCR [7].

Основні ефекти костимуляції TLR на ефекторних CD4⁺ Т-клітинах включають позитивну регуляцію проліферації, виживання і вироблення цитокінів. Проте невідомо, чи всі ці TLR-залежні ефекти є загальними для мишей і для людини (табл. 2). Експресія TLR2 у субпопуляціях Th може

являти собою еволюційно консервативні шляхи костимуляції розвитку запалення через індукцію вироблення прозапальних цитокінів IL-17 і IFN γ , а сигнали від TLR можуть як опосередковано підтримувати розвиток Т-клітин через активацію вродженого імунітету, так і безпосередньо сприяти або перешкоджати розвитку і функціонуванню деяких субпопуляцій Т-хелперів.

TLRs модулюють диференціювання і функції Th17. Крім впливу на функції Th1, рівень експресії TLR може безпосередньо впливати на розвиток і функції Th17 [45]. Стимуляція агоністами TLR2 сприяє диференціюванню Th17 *in vitro* і призводить до їх проліферації та продукції Th17-залежних цитокінів [49]. *In vivo* CD4⁺ Т-клітини, позбавлені TLR2, були нездатні індукувати ЕАЕ, Th17-залежну модель розсіяного склерозу [14]. Активовані людські CD4⁺ Т-клітини, рестимульовані через TLR2, продукували більшу кількість IL-17. Стимулювання агоністами TLR-4 або TLR-8/7 моноцитів периферійної крові людини викликало секрецію IL-17 хелперами, яка не залежала від спільного культивування з АПК [6]. Це показує, що сигналізація через TLRs генерує прозапальні цитокіни, які координують диференціювання Th17 людини. Крім того, взаємодія між TLR-4 і TLR-7/8 контролює продукцію регуляторних і прозапальних цитокінів наївними CD4⁺ Т-клітинами [37], а використання агоністів TLR-7 (Gardiquimod) або TLR-8 (ssPolyU) разом із LPS підтвердило, що значний синергізм індукції цитокінів спостерігають при їхній спільній участі з TLR-4 [61]. У мишей активація комплементу і деяких TLRs (TLR-3, -4, -7, -8 і -9) призводить до продукції сироваткових факторів, які сприяють диференціюванню Th17 з антиген-стимульованих Т-клітин. При цьому активність Th17 в сироватці корелює з рівнем IL-6 [18].

Модулювання функцій T_{Reg} клітин. Зменшення чисельності субпопуляції натуральних T_{Reg} клітин призводить до розвитку аутоімунних захворювань [57]. Експресія різних TLRs на регуляторних Т-клітинах може безпосередньо впливати на їхню функціональну активність [34]. Показано, що ліганди для TLR-2, -5 і -8 модулюють проліферацію і супресорні функції T_{Reg}. TLR-2^{-/-} миші, на відміну від TLR-4^{-/-} мають нижчі рівні CD4⁺CD25⁺ T_{Reg} клітин, ніж контрольні тварини [60]. Введення лігандів TLR-2 мишам дикого типу призводить до значного збільшення кількості регуляторних Т-клітин, бо сприяє їх виживанню через індукцію V α 1-X (L) [11]. Сигналізація через TLR-4 також може впливати на функціональну активність T_{Reg} - введення LPS призводить до посилення їх проліферації та виживання *in vitro* та *in vivo*, а супресорна активність T_{Reg} збільшується в 10 разів [40]. Крім TLR-2 і TLR-4 людські CD4⁺CD25⁺ і CD4⁺CD25⁻ Т-клітини експресують TLR-5 на рівнях, що зіставлювані з їх експресією на моноцитах і ДК. Костимуляція з флагеліном (ліганд TLR-5) збільшує їхню імуносупресивну активність і підвищує експресію FoxP3 [8]. Сигнали від TLR-7 посилюють супресивну функцію T_{Reg} шляхом підвищення їхньої чутливості до IL-2 [19], а від TLR-8 - зменшують. Ліганди TLR-9 (CpG-A и poly(G10)) можуть безпосередньо зменшувати імуносупресивну активність T_{Reg} клітин за відсутності ДК, а CpG-ODN разом з анти-CD3 моноклональними антитілами індукуює проліферацію CD4⁺CD25⁻ і CD4⁺CD25⁺ T_{Reg} клітин щура. Цікаво, що у випадку нокауту TLR-8 і MyD88 відповідь регуляторних Т-клітин на poly(G10) відсутня [46].

Функціонування TLR у CD8⁺ Т-клітинах. Експресію ряду TLR виявили і на цитотоксичних лімфоцитах (CTL). CD8⁺ Т-клітини можуть експресувати TLR2 і TLR9, які сприяють продукції цитокінів і проліферації активованих клітин [3]. TLR3 сприяє продукції CD8⁺ Т-клітинами людини IFN γ . На наївних CD8⁺ Т-клітинах експресія TLR2 не виявляється, але могла бути індуквана після активації TCR [36]. Інші дослідження продемонстрували, що наївні CD8⁺ Т-клітини експресують TLR2 і беруть участь у посиленні проліферації, цитотоксичності та продукції IFN γ , а блокування TLR2 призводило до зниження рівня реактивації TCR [12]. Одним із унікальних TLR2-індукованих ефектів у CD8⁺ Т-клітинах є стимулювання цитотоксичних відповідей [43], в яких TLR2 може взаємодіяти з NOD1 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1), сприяючи активації CTL [44].

In vivo регуляція CTLs через TLR2 впливає на патогенез ряду захворювань. Так, TLR2-дефіцитні CD8⁺ Т-клітини були не могли впоратись із інфекцією, що викликана лістерією [23]. Ці ж клітини, переміщені в організм із лімфопенією, втратили здатність до проліферації та продукції IFN γ [48]. Стимуляція CD8⁺ Т-клітин миші агоністами TLR2 призводить до посилення проліферації цих клітин у відповідь на CD3-специфічні антитіла шляхом зниження межі для костимулюючих сигналів [9]. Крім того, агоніст TLR9 - CpG-ODNs – сприяє вивільненню IL-8 CD8⁺ Т-клітинами людини [24]. Отже, агоністи TLR можуть сприяти активації автореактивних CD8⁺ Т-клітин під час деяких аутоімунних захворювань.

В-лімфоцити: на межі між вродженим і адаптивним імунітетом. В-клітини пов'язують адаптивний і вроджений імунітет, оскільки вони експресують антиген-специфічні В-клітинні рецептори (BCRs) і різні TLRs. Активація В-клітин, їх проліферація і дозрівання перебуває під впливом TLR [27]. Так, В-клітини маргінальної зони селезінки, перитонеальні і кишкові В1-лімфоцити реагують на

ліганди TLR3 і TLR4 більше, ніж фолікулярні В-лімфоцити [15]. Крім того, через функціональні відмінності між наївними і В-клітинами пам'яті є різниця в ефектах агоністів TLR на кожні з цих субпопуляцій [4]. Наприклад, у В-клітинах пам'яті людини підвищений рівень CD180 (TLR-пов'язана молекула, яка взаємодіє з TLR4 для розпізнавання LPS), порівняно з наївними клітинами. Це корелює з посиленням проліферації В-клітин пам'яті у відповідь на CD40L і анти-CD180 антитіла. Resiquimod (агоніст TLR7) індукує секрецію IgM і IgG за відсутності Т-хелперів як наївними, так і клітинами пам'яті людини *in vitro*, але для ефективної відповіді наївним В-клітинам необхідно додавання IL-2 та IL-10 [21]. Оскільки сигнали TLR можуть сприяти активації В-клітин, проліферації і переключенню класів антитіл, їхня роль у продукції аутоантитіл при аутоімунних захворюваннях нині активно досліджують [41]. На моделі трансгенних мишей AM14, чиї В-клітини експресують специфічні BCR проти IgG2a, показано, що введення IgG2a-антихроматинових антитіл призводить до екстрафолікулярної експансії плазматичних клітин, переключення класу антитіл і дозрівання їх афінності, і для цього потрібна експресія TLR7 і TLR9 [33]. TLR2/4-активовані В-лімфоцити можуть призвести до толерантності та супресувати Т-клітинно-опосередковані аутоімунні реакції, як показано на моделі ЕАЕ [35]. Аналогічно, TLR9-активовані CD25⁺ В-клітини можуть пригнічувати проліферацію Т-клітин і секрецію IFN γ [55].

Ми вивчили і порівняли кількість TLR-2 та TLR-4 - імунопозитивних лімфоцитів, а також експресію активованого ними транскрипційного фактора NF- κ B в КАЛТ (кишково-асоційованій лимфоїдній тканині) шурів під час розвитку різних експериментальних патологій (гострого (ГІ) та хронічного експериментального індометацин-індукованого ілеїту (ХІ), експериментального цукрового діабету (ЕЦД)), а також в умовах хронічного соціального стресу (ХСС). Виявили, що розвиток ілеїту односпрямовано збільшує у КАЛТ кількість TLR-2⁺ лімфоцитів, зменшує чисельність TLR-4⁺ та NF- κ B⁺ клітин, призводить до переважного збільшення щільності PRR та концентрації NF- κ B у лімфоцитах, найбільш виразного для TLR-2. Так, розвиток як ГІ, так і ХІ супроводжується односпрямованим збільшенням у досліджуваних зонах клубової кишки сумарної щільності популяції TLR-2⁺ лімфоцитів (у власній пластинці слизової оболонки ворсинок (ВПСОВ) при ГІ - на 19% , при ХІ - на 45% ; в ізольованих лимфоїдних вузликах (ІЛВ) при ГІ - на 92% , при ХІ - вдвічі , $p < 0,05$), зменшенням TLR-4⁺ лімфоцитів (у ВПСОВ при ГІ - удвічі, при ХІ - вдвічі; в ІЛВ при ГІ - на 45% , при ХІ - вдвічі, $p < 0,05$), а кількість NF- κ B⁺ лімфоцитів зменшилась тільки при ГІ (у ВПСОВ - на 26% , в ІЛВ - на 25% , $p < 0,05$) порівняно з контролем. Зміни кількості TLR-2⁺ і TLR-4⁺ лімфоцитів, а також щільності їхніх рецепторів спостерігали і в умовах ЕЦД. Розвиток ХСС супроводжувався збільшенням загальної кількості лімфоцитів, що експресують TLR 2 і 4 типу в КАЛТ шурів, найбільш вираженим у ВПСОВ (TLR2⁺-лімфоцити) і в субепітеліальній зоні Пейєрових бляшок (СЗПБ) (TLR4⁺-лімфоцити), призводив до збільшення кількості NF- κ B⁺-клітин (зокрема, в ВПСОВ - в 1,8-2 рази ($p < 0,05$); в СЗПБ - на 52-91% ($p < 0,05$); в лимфоїдних фолікулах - на 89-92% $p < 0,05$), а також впливав на щільність TLR2, TLR4 і концентрацію NF- κ B в імунопозитивних клітинах.

Експресія Toll-подібних рецепторів вродженими лімфоцитами. Інтенсивною експресією PRR відрізняється й група так званих вроджених лімфоцитів (ВЛ, Innate lymphoid cells, ILCs) - гетерогенна група клітин вродженої імунної системи [58], які диференціюються із загального лимфоїдного попередника. Незважаючи на те, що ВЛ характеризуються низьким рівнем реаранжування генів Т-клітинного рецептора, відсутністю МНС-рестрикції, інтенсивною експресією PRR та здатністю розпізнавати, перш за все, мікробні та непептидні антигени, ці клітини виражають більшість транскрипційних факторів й ефекторних молекул, які необхідні для диференціювання Т-хелперів, припускаючи, що ВЛК можуть бути еволюційним попередником клітин адаптивної імунної системи [53]. Не зважаючи на відсутність універсальної класифікації, нині розрізняють 3 групи ВЛ: група 1 - популяції ВЛ складаються з натуральних кілерів (NK) і, можливо, інших ВЛ, які експресують фактор транскрипції T-bet, синтезують IFN γ і пов'язані переважно з клітинним імунітетом, чим схожі на клітини Th1; група 2 - ВЛ залежить від транскрипційного фактора GATA3, синтезує IL-5 й IL-13, стимулює антигельмінтні й алергічні імунні реакції, а отже, є аналогічною GATA3-експресуючих Th2 клітин; група 3 - ВЛ складається із LTi-клітин (lymphoid tissue inducer), ILC17, NCR22 і великої кількості інших IL-17A, IL-17F й IL-22-синтезуючих клітин, у тому числі й з TCR гамма-дельта ($\gamma\delta$ -лімфоцити), головною особливістю яких є експресія транскрипційного фактора ROR γ t, що зумовлює їх схожість з Th17 [54].

Дослідження показали, що LPS здатен індукувати проліферацію і вироблення $\gamma\delta$ -клітинами IFN γ , незалежно від TCR [38]. Дивно, але ефекти LPS залежали від TLR2, а не канонічного для них TLR4. Виявилось, що TLR2 здатний розпізнавати нетипові молекули LPS через подвійну надекспресію

16. Fukata M. The myeloid differentiation factor 88 (MyD88) is required for CD4+ T cell effector function in a murine model of inflammatory bowel disease. / M. Fukata, K. Breglio, A. Chen [et al.] // *J Immunol.* - 2008. - Vol. 180, № 3. - P. 1886-1894.
17. Funderburg N. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis / N. Funderburg, A.A. Luciano, W. Jiang [et al.] // *PLoS One.* - 2008. - Vol. 3, № 4. - P. 1915.
18. Fang C. Complement promotes the development of inflammatory T-helper 17 cells through synergistic interaction with Toll-like receptor signaling and interleukin-6 production / C. Fang, X. Zhang, T. Miwa [et al.] // *Blood.* - 2009. - Vol. 114, № 5. - P. 1005-1015.
19. Forward N.A. Signaling through TLR7 enhances the immunosuppressive activity of murine CD4+CD25+ T regulatory cells / N.A. Forward, S.J. Furlong, Y. Yang [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* - 2010. - Vol. 87, № 1. - P. 117-125.
20. Gelman A.E. Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4+ T cell survival / A.E. Gelman, J. Zhang, Y. Choi [et al.] // *J. Immunol.* - 2004. - Vol. 172, № 10. - P. 6065-6073.
21. Glaum M.C. Toll-like receptor 7-induced naive human B-cell differentiation and immunoglobulin production / M.C. Glaum, S. Narula, D. Song [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2009. - Vol. 123, № 1. - P. 224-230.
22. Gonzalez-Navajas J.M. LR4 signaling in effector CD4+ T cells regulates TCR activation and experimental colitis in mice / J.M. González-Navajas, S. Fine, J. Law [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2010. - Vol. 120, № 2. - P. 570-581.
23. Geng D. When Toll-like receptor and T-cell receptor signals collide: a mechanism for enhanced CD8 T-cell effector function / D. Geng, L. Zheng, R. Srivastava [et al.] // *Blood.* - 2010. - Vol. 116, № 18. - P. 3494-3504.
24. Hornung V. Quantitative expression of Toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides / V. Hornung, S. Rothenfusser, S. Britsch [et al.] // *J Immunol.* - 2002. - Vol. 168, № 9. - P. 4531-4537.
25. Heil F. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8 / F. Heil, H. Hemmi, H. Hochrein [et al.] // *Science.* - 2004. - Vol. 303, № 5663. - P. 1526-1529.
26. Imanishi T. Cutting edge: TLR2 directly triggers Th1 effector functions / T. Imanishi, H. Hara, S. Suzuki [et al.] // *J. Immunol.* - 2007. - Vol. 178, № 11. - P. 6715-6719.
27. Jegerlehner A. TLR9 signaling in B cells determines class switch recombination to IgG2a / A. Jegerlehner, P. Maurer, J. Bessa // *J. Immunol.* - 2007. - Vol. 178, № 4. - P. 2415-2420.
28. Kabelitz D. Expression and function of Toll-like receptors in T lymphocytes / D. Kabelitz // *Curr. Opin. Immunol.* - 2007. - Vol. 19, № 1. - P. 39-45.
29. Kawai T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // *Nat. Immunol.* - 2010. - Vol. 11, № 5. - P. 373-384.
30. Kim J.H. Direct engagement of TLR4 in invariant NKT cells regulates immune diseases by differential IL-4 and IFN- γ production in mice / J.H. Kim, H.S. Kim, H.Y. Kim [et al.] // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, № 9. - P. 32-35.
31. Kulkarni R.R. Costimulatory activation of murine invariant natural killer T cells by toll-like receptor agonists / R.R. Kulkarni, A.I. Villanueva, I. Elawadi [et al.] // *Cell. Immunol.* - 2012. - Vol. 277, № 1. - P. 33-43.
32. Kamada N. Role of gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S.U. Seo, G.Y. Chen [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 13, № 5. - P. 321-335.
33. Lau C.M. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/ Toll-like receptor 7 engagement / C.M. Lau, C. Broughton, A.S. Tabor [et al.] // *J. Exp. Med.* - 2005. - Vol. 202, № 9. - P. 1171-1177.
34. Liu G. Toll-like receptors and immune regulation: their direct and indirect modulation on regulatory CD4+ CD25+ T cells / G. Liu, Y. Zhao // *Immunology.* - 2007. - Vol. 122, № 2. - P. 149-156.
35. Lampropoulou V. TLR-activated B cells suppress T cell-mediated autoimmunity / V. Lampropoulou, K. Hoehlig, T. Roch [et al.] // *J. Immunol.* - 2008. - Vol. 180, № 7. - P. 4763-4773.
36. Lee S.M. Expression and function of TLR2 on CD4 versus CD8 T cells / S.M. Lee, Y.D. Joo, S.K. Seo // *Immune Netw.* - 2009. - Vol. 9, № 4. - P. 127-132.
37. Lombardi V. Human dendritic cells stimulated via TLR7 and/or TLR8 induce the sequential production of IL-10, IFN- γ , and IL-17A by naive CD4+ T cells / V. Lombardi, L. Overtvelt, S. Horiot [et al.] // *J. Immunol.* - 2009. - Vol. 182, № 6. - P. 3372-3379.
38. Mokuno Y. Expression of toll-like receptor 2 on gd T cells bearing invariant V α 6/V β 1 induced by Escherichia coli infection in mice / Y. Mokuno, T. Matsuguchi, M. Takano [et al.] // *J. Immunol.* - 2000. - Vol. 165, № 2. - P. 931-940.
39. Matsuguchi T. Gene expressions of lipopolysaccharide receptors, toll-like receptors 2 and 4, are differently regulated in mouse T lymphocytes / T. Matsuguchi, K. Takagi, T. Musikacharoen [et al.] // *Blood.* - 2000. - Vol. 95, № 4. - P. 1378-1385.
40. Medvedev A.E. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease / A.E. Medvedev, I. Sabroe, J.D. Hasday [et al.] // *J. Endotoxin Res.* - 2006. - Vol. 12, № 3. - P. 133-150.
41. McGettrick A.F. Toll-like receptors: key activators of leucocytes and regulator of haematopoiesis / A.F. McGettrick, L.A. O'Neill // *Br. J. Haematol.* - 2007. - Vol. 139, № 2. - P. 185-193.
42. Martin B. Interleukin-17-producing gd T cells selectively expand in response to pathogen products and environmental signals / B. Martin, K. Hirota, D.J. Cua [et al.] // *Immunity.* - 2009. - Vol. 31, № 2. - P. 321-330.
43. Mercier B.C. TLR2 engagement on CD8 T cells enables generation of functional memory cells in response to a suboptimal TCR signal / B.C. Mercier, A. Cottalorda, C.A. Coupet [et al.] // *J. Immunol.* - 2009. - Vol. 182, № 4. - P. 1860-1867.
44. Mercier B.C. NOD1 cooperates with TLR2 to enhance T cell receptor- mediated activation in CD8 T cells / B.C. Mercier, E. Ventre, M.L. Fogeron [et al.] // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7, № 7. - P. 13-15.
45. Park H. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 / H. Park, Z. Li, X.O. Yang [et al.] // *Nat. Immunol.* - 2005. - Vol. 6, № 11. - P. 1133-1141.
46. Peng G. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function / G. Peng, Z. Guo, Y. Kiniwa [et al.] // *Science.* - 2005. - Vol. 309, № 5739. - P. 1380-1384.
47. Peng G. Tumor-infiltrating gd T cells suppress T and dendritic cell function via mechanisms controlled by a unique toll-like receptor signaling pathway / G. Peng, H.Y. Wang, W. Peng [et al.] // *Immunity.* - 2007. - Vol. 27, № 2. - P. 334-348.
48. Quigley M. A critical role for direct TLR2-MyD88 signaling in CD8 T-cell clonal expansion and memory formation following vaccinia viral infection / M. Quigley, J. Martinez, X. Huang [et al.] // *Blood.* - 2009. - Vol. 113, № 10. - P. 2256-2264.

49. Reynolds J.M. Toll-like receptor 2 signaling in CD4+ T lymphocytes promotes T helper 17 responses and regulates the pathogenesis of autoimmune disease / J.M. Reynolds, B.P. Pappu, J. Peng [et al.] // *Immunity*. - 2010. - Vol. 32, № 5. - P. 692-702.
50. Reynolds J.M. Toll-like receptor 4 signaling in T cells promotes autoimmune inflammation / J.M. Reynolds, G.J. Martinez, Y. Chung [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. - 2012. - Vol. 109, № 32. - P. 1306-1309.
51. Saikh K.U. Toll-like receptor and cytokine expression patterns of CD56+ T cells are similar to natural killer cells in response to infection with Venezuelan equine encephalitis virus replicons / K.U. Saikh, J.S. Lee, T.L. Kissner [et al.] // *J. Infect. Dis.* - 2003. - Vol. 188, № 10. - P. 1562-1570.
52. Spiller S. Cellular recognition of trimyristoylated peptide or enterobacterial lipopolysaccharide via both TLR2 and TLR4 / S. Spiller, S. Dreher, G. Meng [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2007. - Vol. 282, № 18. - P. 1390-1398.
53. Spits H. Innate lymphoid cells: emerging in sight sin development, line a gerelation ships and function / H. Spits, T. Cupedo // *Annu. Rev. Immunol.* - 2012. - Vol. 30. - P. 647-675.
54. Spits H. Innate lymphoid cells- a proposal for uniform nomenclature / H. Spits, D. Artis, M. Colonna [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* - 2013. - Vol. 13, № 2. - P. 145-149.
55. Tretter T. Induction of CD4+ T-cell anergy and apoptosis by activated human B cells / T. Tretter, R.K. Venigalla, V. Eckstein [et al.] // *Blood*. - 2008. - Vol. 112, № 12. - P. 4555-4564.
56. Watanabe T. Lipid A directly inhibits IL-4 production by murine Th2 cells but does not inhibit IFN-g production by Th1 cells / T. Watanabe, T. Inoue, H. Ochi [et al.] // *Eur. J. Immunol.* - 1999 - Vol. 29, № 2. - P. 413-418.
57. Walker L.S. Regulatory T cells overturned: the effectors fight back / L.S. Walker // *Immunology*. - 2009. - Vol. 126, № 4. - P. 466-474.
58. Wojno E. Innate Lymphoid Cells: Balancing Immunity, Inflammation, and Tissue Repair in the Intestine / E. Wojno, D. Artis // *Cell Host Microbe*. - 2012. - Vol. 12. - P. 445-457.
59. Yang X.O. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells / X.O. Yang, A.D. Panopoulos, R. Nurieva [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2007. - Vol. 282, № 13. - P. 9358-9363.
60. Zanin-Zhorov A. Heat shock protein 60 enhances CD4+ CD25+ regulatory T cell function via innate TLR2 signaling / A. Zanin-Zhorov, L. Cahalon, G. Tal [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 2006. - Vol. 116, № 7. - P. 2022-2032.
61. Zhang X. IFN-beta1a inhibits the secretion of Th17-polarizing cytokines in human dendritic cells via TLR7 up-regulation / X. Zhang, J. Jin, Y. Tang [et al.] // *J. Immunol.* - 2009. - Vol. 182, № 6. - P. 3928-3936.

Реферати

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЭКСПРЕССИИ TLR ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ Жеребятъев А.С., Топол И.А., Деген А.С., Камышный А.М.

Обзор литературы с собственными данными посвящен описанию последних достижений в области изучения контроля функций Т- и В-лимфоцитов Toll-подобными рецепторами. Подчеркнув участие сигналов от TLR в патогенезе и развитии воспаления, показали, что TLR влияют на активацию, пролиферацию, выживание и продукцию цитокинов различных субпопуляций лимфоцитов.

Ключевые слова: Toll-подобный рецептор, воспаление, аутоиммунные заболевания, T_{Reg}, Th17.

Стаття надійшла 26.12.2013 р.

PATTERNS OF EXPRESSION TLR LYMPHOCYTES IN THE EXPERIMENTAL PATHOLOGY

Zherebiatev A.S., Topol, I.A., Degen A., Kamyshny A.M.

Review of the literature with own data is devoted to description of the recent advances in the study of the control of T and B lymphocytes functions through Toll-like receptors. It has been shown that TLR activation influences proliferation, survival and cytokine production of cell subsets by underlining participation of TLR signaling in the pathogenesis and promotion of inflammation.

Key words: Toll-like receptor, inflammation, autoimmune diseases, T_{Reg}, Th17.

УДК 616.127-005.4:616.15-018.5-091.818

И. В. Задниряный, О. С. Третьякова, Г. П. Сатаева
ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.П. Георгиевского",
г. Симферополь

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ КАК ИНДУКТОР АПОПТОЗА КАРДИОМИОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

В сердце новорожденных в условиях внутриутробной гипоксии развиваются обратимые, а в тяжелых случаях - необратимые изменения как в кардиомиоцитах (проводящих и сократительных), так и в сосудах гемомикроциркуляторного русла, что является проявлением не только гипоксического повреждения сердечной мышцы, но и свидетельством ишемического характера развившихся повреждений миокарда. На ранних стадиях ишемии апоптоз является преобладающей формой гибели кардиомиоцитов. Типичной реакцией апоптоза при постгипоксических кардиомиопатиях является усиление его митохондриального пути. При этом выраженность индукции апоптоза зависит от стадии недостаточности кровообращения.

Ключевые слова: гипоксия, апоптоз, кардиомиоциты, новорожденные, митохондрия.

Робота є фрагментом НДР «Комплексна морфо-функціональна оцінка стану деяких органів на тлі алкогольної інтоксикації в умовах імуномодельуючої, репаративної та антиоксидантної корекції», № 0109U004587.

Многие хронические, инвалидизирующие или фатальные патологические состояний у взрослых, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы, берут начало в перинатальном периоде, а некоторые болезни неонатального, грудного и старшего возраста представляют собой пролонгированную патологию плода [1,2,6,13,28]. Ранняя диагностика и своевременная коррекция