

УДК: (616.1/.3+616.8)-[053.36-02:616-053.31-056.57]-07

О.С. Яблонь, Д.Ю. Власенко

Toll-подібні рецептори: роль вродженого імунітету у патогенезі передчасних пологів та механізмах ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):119-123; doi10.15574/SP.2015.68.119

Наведено сучасні погляди на будову, механізми функціонування та біологічне значення Toll-подібних рецепторів. Особливу увагу приділено ролі рецепторів вродженого імунітету у патофізіології передчасних пологів та висвітленню патогенетичних механізмів ушкодження тканин центральної нервової системи у недоношених дітей.

Ключові слова: Toll-подібні рецептори, вроджений імунітет, запалення, передчасні пологи, недоношені діти, ушкодження ЦНС.

Вступ

Toll-подібні рецептори (TLRs) – це сімейство транс-мембранних рецепторних білків, здатних розпізнавати та реагувати на патоген-асоційовані молекулярні комплекси (PAMPs) та ушкодження-асоційовані молекулярні комплекси (DAMPs). PAMPs є компонентами клітинної стінки мікроорганізмів (наприклад ліпополісахариди, протеоглікани). DAMPs, або так звані «аларміни», – це ендogenous молекулярні комплекси, що утворюються при неапоптичному ушкодженні тканин (при запаленні, травмі, некрозі). TLRs мають провідне значення у вродженому та адаптивному імунітеті, а дослідження останніх років доводять їх патогенетичну роль у механізмах розвитку асептичного запалення та великої кількості нейтрофілів захворювань, не пов'язаних з мікробною інвазією [1,2,36,41].

Мета: ознайомлення читача з Toll-подібними рецепторами, сучасними поглядами на механізми їх функціонування та біологічним значенням при передчасному народженні.

Історія відкриття

Вперше білки Toll, як компоненти вродженого імунітету, були виявлені у *Drosophila melanogaster* дослідником Hashimoto та колегами у 1988 році. Досліди на дрозофілах показали роль Toll у системі вродженого імунітету, оскільки провідні сигнальні системи активації вродженого імунітету збереглись впродовж еволюції від таких видів, як дрозофіли, а білки з множинними лейцин-повторами, які знайдені у позаклітинній частині рецепторів Toll і є посередниками їх взаємодії з лігандами-агоністами, широко зустрічаються також і у рослин [13]. Nusslein-Volhard було виявлено, що мутації Toll у дрозофіли опосередковують дорзо-вентральну полярність впродовж ембріонального етапу формування осі тіла. Крім того, комахи з мутаціями в Toll мають знижену стійкість проти грибкових інфекцій [13,29]. У 1997 році було показано, що ці рецептори у ссавців мають потенціал активувати сигнальні шляхи адаптивного імунітету. Генетичний аналіз на мишах показав, що ті тварини, які слабо відповідали на введення ендотоксину, мали мутації в TLRs [29,41]. Ці дослідження визначили TLR сигнальним білком для ліпополісахаридів (ключових компонентів клітинної стінки грамнегативних бактерій) і помістили це сімейство рецепторів у центр системи вродженого імунітету.

Пізніше було доведено, що функціональне значення Toll-подібних рецепторів значно ширше і не обмежується лише функціями вродженого імунітету. Після відкриття

ендогенних агоністів було показано роль TLRs у процесах кісткового метаболізму, нейрогенезу, пухлинного росту тощо [32, 36].

Види TLRs та їх експресія у тканинах організму людини

На даний момент ідентифіковано 11 видів TLRs у людини та 13 – у мишей. У людському організмі TLRs широко представлені як на імуноасоційованих клітинах, включаючи В-лімфоцити, мастоцити, натуральні кілери, регуляторні Т-лімфоцити, макрофаги, моноцити, дендритні клітини, нейтрофіли, базофіли, так і на неімунних клітинах, таких як епітеліальні, ендотеліальні, нервові. TLR2 та TLR4 наявні в мозковій тканині, особливо у мікроглії, астроцитах та олігодендроцитах, а також на нейронах та їх клітинах-попередниках. Експресія TLR1, TLR5, TLR6 визначається на мембранах клітин тонкого кишечника, ока, легень, а TLR8, TLR9, TLR11 – на клітинах статевих шляхів, судин, шкіри [29,36].

TLR-рецепція та передача сигналу

Toll-подібний рецептор складається з позаклітинного домену, що містить низку білків з множинними лейцинповторами, які беруть участь у розпізнаванні лігандів-агоністів, і цитоплазматичної частини, що містить близько 200 амінокислот. Залежно від створюваних даними рецепторами гомо- та гетеродимерів, TLRs набувають здатності до розпізнавання PAMPs різноманітних мікроорганізмів, включаючи бактерії, віруси, гриби та найпростіші [1,2,41]. Кожен TLR окремо чи в комбінації з іншим розпізнає PAMPs, що мають природу ліпідів, ліпопротеїнів, нуклеїнових кислот чи білків. Так, наприклад, TLR2, утворюючи гетеродимер з TLR1 та TLR6, розпізнає ліпіди, ліпопептиди та ліпополісахариди грамнегативних та грампозитивних бактерій, TLR4 ідентифікує виключно ліпополісахариди грамнегативних мікробів, TLR3, TLR5, TLR9 – нуклеїнові кислоти та пептидоглікани бактеріальних та вірусних агентів [13,32].

Будучи представленими як на імунних, так і на неімунних клітинах, ці рецептори здатні миттєво реагувати на патогени, стресові фактори навколишнього середовища чи ендogenous аларміни, запускаючи, таким чином, каскади запальних реакцій. Доведено, що TLRs опосередковують свою дію двома шляхами: за рахунок негайного запуску продукції цитокінів та хемокінів та за рахунок активації антигенпрезентуючих клітин, таких як макрофаги та дендритні клітини [4,5,36].

Функція передачі TLR-сигналу є складним процесом та залежить від димеризації рецептора, а також наявності додаткових білків і ко-рецепторів, які регулюють сигнальні шляхи, ініційовані кожним окремим TLR. Цитоплазматична область рецептора TLR контактує з Toll/IL-1 рецепторним (TIR) доменом, який виступає посередником гомо- і гетерофільних взаємодій між TLR і TIR-вмісними білками-адаптерами [3–5,13,32]. Після розпізнавання PAMPs, TLRs активують сигнальні компоненти, що призводить до відповідної імунної відповіді, необхідної для захисту господаря. Сигнальні шляхи, що активуються TLR, в цілому можна класифікувати на залежні від фактора мієлоїдної диференціації 88 (MyD88) і MyD88-незалежні. Цей фактор є універсальним білком-адаптером, потрібним для функціонування усіх TLRs, окрім TLR3 [32,36].

Після активації рецепторів і взаємодії з MyD88 один або кілька TIR-вмісних білків-адаптерів зв'язуються з IL-1R-асоційованими кіназами (IRAK). Після фосфорилування IRAK від'єднується від MyD88 і взаємодіє з TNF-рецептор-асоційованим фактором 6 (TRAF6). TRAF6 утворює комплекс з поліубіквітинами Ubc13 і Uev1A, що сприяє синтезу лізин-63-поліубіквітин-пов'язаних ланцюгів, які, в свою чергу, активують фактор-росту-трансформуючу- β -кіназу 1 (TAK1) та мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK). TAK1 у поєднанні з субодинами TAB1, TAB2 або TAB3 активує два нижні шляхи, включаючи IKK-комплекс та MAPK-сімейство. IKK-комплекс, що складається з каталітичних субодинами IKK α і IKK β і регуляторної субодинами IKK γ каталізує фосфорилування білків. Це фосфорилування призводить до їх деградації і подальшої ядерної транслокації транскрипційного нуклеарного фактора каппа-B (NFkB). Молекули сімейства MAPK фосфорилують і активують транскрипційний фактор протеїну 1 (AP-1). Активація факторів NFkB і AP-1 призводить до експресії прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (IL-1, IL-6) і тумор-некротичний фактор (TNF- α) [13,32,36]. Реалізація функцій більшості TLRs безпосередньо залежить від експресії MyD88. Водночас TLR3 і TLR4 здатні здійснювати передачу сигналу через MyD88-незалежний шлях, активуючи інтерферон-регуляторний фактор 3 (IRF3), що веде до синтезу інтерферону I типу (IF1) [3–5,13,32,36,41].

Ендогенна TLR-активація

Так само, як і інфекційні чинники, стерильне ушкодження тканин викликає виразну відповідь імунної системи. Цей парадокс був вперше описаний у 1994 році вченим Matzinger, який висунув гіпотезу, що імунна система людини спрямована, передусім на боротьбу з небезпекою, а не на розпізнавання «свій-чужий» [17]. PAMPs та DAMPs сигналізують про інфекцію чи ураження незалежно від їх походження. Серед клітинних рецепторів, які сприймають ці сигнали небезпеки, TLRs являють собою ключові молекулярні зв'язки між тканинним пошкодженням, інфекцією та запаленням. Зростає кількість доказів, що PAMPs та DAMPs мають різні механізми активації імунної системи. Ймовірно, це пов'язано з необхідністю диференціації патоген-індукованої TLR-активації, що вимагає залучення імунної системи та тканинопошкоджуючої TLR-активації, яка спрямована на репарацію та регенерацію [4,29].

Ендогенна TLR-активація є найбільш перспективною сферою досліджень Toll-подібних рецепторів на сучасному етапі, оскільки доводить фізіологічну та патологічну роль імунної відповіді у патогенезі великої кількості неінфекційних захворювань.

Ендогенні ліганди TLRs

Упродовж останнього десятиріччя було ідентифіковано значну кількість ендогенних молекул ушкодження,

здатних активувати TLRs. Деякі з них є внутрішньоклітинними молекулами, які за нормальних обставин не розпізнаються імунною системою, але потрапляють у позаклітинний простір у результаті некрозу клітини чи активації після ушкодження. Інші є компонентами екстрацелюлярного матриксу, що виділяються або активуються у відповідь на пошкодження тканин. Ендогенні ліганди включають білки і пептиди, полісахариди та протеоглікани, нуклеїнові кислоти та фосfolіпіди. Найбільш вивченими з них є низькомолекулярна гіалуронова кислота, фібриноген, фібронектин, бета-дефенсин, гепарин-сульфат-протеоглікан тощо [17,29,32].

Під час травми тканин або протеолізу компоненти позаклітинного матриксу піддаються розщепленню, отримавши можливість виступати в якості лігандів TLRs, тим самим даючи початок TLR-сигналізації. Наприклад, високомолекулярна гіалуронова кислота розщеплюється до низькомолекулярної, яка згодом зв'язується з TLR2 або TLR4 та активує сигнальні каскади. Білки теплового шоку, що вивільняються зі «стресових» клітин, можуть також активувати TLR4. Подразнення TLRs ініціює активацію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що призводить до синтезу і секреції численних цитокінів та хемокінів. Таким чином, вроджені імунні запальні реакції можуть бути активовані за відсутності вторгнення патогенів [4,17].

Активація TLRs відіграє ключову роль у патогенезі багатьох запальних та аутоімунних захворювань, у тому числі сепсису, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчаку, інсулінозалежного діабету, множинного склерозу, онкопатології [29,32]. Крім того, вивчається їх роль у процесах репарації та регенерації. Розробляються та проходять клінічні випробування ряд препаратів — інгібіторів ендогенних алармінів та TLRs.

TLRs та передчасні пологи

Здорова вагітність є результатом жорсткої регуляції системи перехресних взаємодій між структурами матері та плоду. Імплантація і пологи характеризуються станом фізіологічного запалення [10]. На відміну від періоду вагітності, що вимагає виробництва високих рівнів прогестерону та протизапальних цитокінів з боку матері і плоду, прозапальні цитокіни, транскрипційні фактори, швидкі гормональні зміни та активність імунних клітин мають першорядне значення у процесах активації матки та початку пологової діяльності [10,15]. Концентрація запальних цитокінів та хемокінів, таких як TNF- α , IL-1 β , IL-8, різко зростає у плацентарному мікросередовищі, амніотичній рідині і плодових оболонках, що спонукає вроджені імунні клітини активуватися. Наслідком запуску каскаду прозапальних реакцій стає активація рецепторів окситоцину, що веде до активного скорочення матки і, отже, до індукції пологів. Зважаючи на негайність початку пологів та, як наслідок, різкий перехід від проти- до прозапальних сигнальних каскадів, не викликає подиву той факт, що «не заплановані організмом» передчасні пологи є станом найбільш високого ризику щодо розвитку несприятливих наслідків, як у жінки, так і у новонародженого [17].

Передчасні пологи можуть виникнути в результаті низки причин, таких як вплив екологічних тригерів, материнський стрес, генетичні аномалії плоду чи вагітної або гормональний дисбаланс. Однак з найбільш часто повідомлюваних причин передчасних пологів є інфекція, у зв'язку зі здатністю інфекційних агентів провокувати запальну відповідь. Існує значна доказова база, що понад 90% передчасних пологів, які відбуваються до 28 тижнів вагітності, корелюють з наявністю інфекційних агентів і виразного запалення [15,33]. Крім того, переважна біль-

ність плацент, отриманих після передчасних пологів, має патологічні ознаки хоріоамніоніту, який є результатом впливу ряду диференціальних патогенних агентів [15]. Таким чином, попри достатню кількість доказів інфекційного генезу передчасних пологів, основні механізми, які викликають раннє народження у відповідь на присутність патогенів, залишаються не з'ясованими.

Вірогідним поясненням ініціювання роботи різних імунних шляхів є активація Toll-подібних рецепторів. Важливо відзначити, що існує виразна експресія TLRs (TLR2–4, TLR7–9) на клітинах трофобласта і маткових імунних клітинах. Цілком імовірно, що диференційні маткові імунні реакції відбуваються через розмаїття патогенів, що зумовлює активацію будь-якого з TLRs і зрештою призводить до запалення, передчасних пологів та навіть внутрішньоутробної загибелі плода [10,17].

За даними літератури, бактеріальна інвазія має більший вплив на виникнення передчасних пологів, ніж вірусна [33]. Це може бути пов'язано з різною локалізацією інфекційних вогнищ. Зазвичай бактерії знаходяться в слизових оболонках, які оточують амніотичну порожнину або вистилають пологовий канал. З іншого боку, віруси, яким необхідна клітина-господар для реплікації, як правило, заражають клітини трофобласта і плаценти, оскільки вони наділені специфічними рецепторами, що потрібні для вторгнення вірусних частинок [10]. Важливо зазначити, що бактерії легко культивувати з амніотичної рідини або мазків, взятих з ділянок матки вагітної жінки, а через природу вірусів, ці патогени більш складно ідентифікувати.

Дуже рідко безпосередньо вірусні або бактеріальні організми викликають передчасні пологи. Швидше, причиною є імунна відповідь господаря, викликана збудником. Враховуючи, що пологи є запалення-опосередкованим процесом, стає зрозумілим, що патогени можуть викликати незаплановану активацію імунітету матки. Дані показують, що активація TLR-сигнальних шляхів призводить до запуску низхідного каскаду вивільнення прозапальних цитокінів, і, насамперед, до активації NF- κ B транскрипційного фактора. Таким чином, відбувається порушення гормонально-цитокінової протизапальної регуляції у материнсько-плодовому комплексі, необхідної для успішного доношення вагітності [10,15,17,33].

TLRs і ушкодження ЦНС у передчасно народжених дітей

Хоча патофізіологія невиношування вагітності має багатофакторний характер, запальна відповідь плацентарної тканини на інфекцію грає вирішальну тригерну роль у понад 80% передчасних пологів. Недоношені діти, що виживають, можуть страждати на перманентну інвалідність внаслідок пошкодження тканин безпосередньо інфекцією або запальною відповіддю на оксидативний стрес [8,10].

Нові дані демонструють, що вроджені імунні реакції є недосконалими у новонароджених дітей, особливо у недоношених, і відіграють роль у процесах ушкодження тканин не тільки в неонатальному періоді, але й у ранньому дитячому віці [11,18,30,35]. У досліджах на тваринах показано, що новонароджені в основному використовують систему вродженого імунітету для захисту від будь-якої загрози. Лише кілька досліджень присвячені характеристиці імунної відповіді надзвичайно недоношених новонароджених на інфекцію/запалення і вони демонструють, що цим дітям властиве зниження рівня Т-хелперів, інтерферонів, антиген-презентуючих клітин, недосконала функція нейтрофілів, кількісна та якісна незрілість дендритних клітин, зниження плазматичних концентрацій

компонентів комплементу, затримка і зменшення продукції антитіл В-лімфоцитами, а також унікальні цитокінові реакції. Крім того, в результаті недорозвиненості архітектоники селезінки, обмеженим є захоплення антигенів через крайові зони, що зазвичай відбувається у дорослих. Більше того, глибока незрілість передчасно народжених дітей зумовлює глибокі дефекти вродженого і набутого імунітету. Моноцити мають аномалії у презентації антигенів, а дендритні клітини і лімфоцити схильні до надмірного апоптозу, що проявляється у нездатності очистити первинні вогнища інфекції, збільшенні ризику суперінфекції і неспроможності створити адаптивну імунну відповідь [22,24–25,31,39–40]. Останніми роками підтверджується, що активація запалення-асоційованих білків та їх рецепторного апарату у недоношених новонароджених є маркером процесів, які ведуть до пошкодження в легенях, головному мозку, кишечнику і сітківці [9,23,37]. Незрілість тканин, які зазнають некрозу, вивільняють велику кількість молекул розпаду — ендогенних сигнальних білків-алармів, які, будучи лігандами для специфічних клітинних TLRs-рецепторів, активують функцію вродженого та адаптивного імунітету. У відповідь на стимуляцію різко зростає вироблення медіаторів запалення — цитокінів (так званий «цитокіновий шторм»), які, в свою чергу, теж чинять пошкоджуючий вплив на тканини [11,21–26].

TLRs класично вивчаються у зв'язку з імунітетом, проте останні дані підтверджують їхню роль у якості медіаторів ЦНС. У той час як дослідження з патоген-асоційованими лігандами TLRs показали, що TLR-активація у мозку негативно впливає на пізнання, останні дані свідчать про те, що TLRs регулюють когнітивні функції і за відсутності патоген-асоційованих лігандів [12,14,16]. Деякі TLRs мають виразну експресію у мозковій тканині ембріона. Так, TLR3 і TLR8 беруть участь у нейрогенезі і рості аксонів у мозку, що розвивається [20,28]. TLR3-дефіцит збільшує проліферацію нервових клітин-попередників, а стимуляція TLR8 гальмує зростання аксонів. TLR2 пригнічує проліферацію нейронних клітин-попередників в ембріональному періоді, його експресія є відносно низькою до народження та збільшується протягом перших двох тижнів життя. Основними лігандами для TLRs в ЦНС є білки теплового шоку (HSP), низькомолекулярна гіалуронова кислота, нуклеїнові кислоти (для TLR 3,7,8,9) і перший бокс високомобільної групи білків (HMGB1) [17,33,35].

Механізми, що призводять до пошкоджень головного мозку у передчасно народжених дітей, є складними та остаточно не вивчені. Внутрішньоутробна інфекція/запалення може істотно вплинути на розвиток мозку у перинатальному періоді і призвести до значних змін у його структурі та функціях. Гліальні клітини і Toll-подібні рецептори є життєво важливими ланками у процесах імунної відповіді в ЦНС: дисрегуляція цієї відповіді відіграє значну роль в ушкодженні головного мозку. Внутрішньоматкова інфекція/запалення має імуномодуючу дію і викликає конкретні зміни в TLRs-рецепції у багатьох тканинах. Нещодавні дослідження показали, що внутрішньоутробна інфекція/запалення може провокувати розвиток запальних процесів у головному мозку і гліальних клітинах за рахунок вивільнення цитокінів і медіаторів запалення, а також шляхом активації сигнальних шляхів та транскрипційних факторів (ядерного фактора- κ B), які задіяні у процесах запального пошкодження тканин [9,20,26,33]. TLRs, зокрема TLR4, беруть участь у сигналізації запалення при внутрішньоутробній інфекції. Таким чином, поточні результати показують, що TLRs є ключо-

вими медіаторами передчасних пошкоджень головного мозку, викликаних внутрішньоутробною інфекцією/запаленням.

Роль Toll-подібних рецепторів не обмежується інфекційно-запальною відповіддю. Так, деякі дослідження показують їх суттєве значення в ушкодженні мозку внаслідок ішемії-реперфузії. Загибель нейронів після ішемії-реперфузії головного мозку активує вроджений імунітет, опосередкований Toll-подібними рецепторами, і викликає запальну реакцію. Ця відповідь є необхідною для видалення залишків некротизованих клітин та початку процесу регенерації [19,27–28,33]. Проте запальна реакція, навпаки, може посилити пошкодження головного мозку і, таким чином, запустити процеси вторинного ушкодження. Ймовірно, таким чином формується перивентрикулярна лейкомаляція (і, як наслідок, церебральний параліч) після внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених немовлят [6,12].

Активіація TLR2 у недоношених новонароджених зменшує обсяг сірої та білої речовини мозку і мозочкового молекулярного шару, натомість TLR2-дефіцит призводить до скорочення обсягу гіпоксично-ішемічного ураження [21,27]. Інші дослідження демонструють, що TLR2 і TLR4 регулюють нейрогенез у мозку дорослих та не виявляють нейропротективних властивостей при перинатальному гіпоксично-ішемічному ураженні. Цікаво, що останні клінічні дослідження показали, що експресія

TLR2, TLR4, TLR7 і TLR8 у крові була пов'язана з несприятливим результатом після ішемічного ушкодження мозку [19,33–34]. Ці результати демонструють, що різні TLRs мають конкретні ролі в процесах ушкодження у незрілому та сформованому мозку. Організму необхідно забезпечити точний баланс між запальним і протизапальним компонентами, щоб уникнути вторинних ушкоджень клітин, на що і скеровані сучасні терапевтичні розробки.

Висновки

Ще донедавна невідоме сімейство рецепторів Toll сьогодні стоїть у центрі вродженої імунної системи людини, беручи участь не тільки у захисті господаря від патогенної інвазії, але й роблячи вагомий внесок у розуміння патогенезу численної кількості неінфекційних захворювань. З відкриттям ендогенних лігандів до TLRs створились умови для пошуку нових методів лікування і профілактики.

Як свідчать дані світових досліджень, Toll-подібні рецептори можуть мати ключове значення у патофізіології передчасних пологів та великій сукупності патологічних станів, включаючи ушкодження ЦНС, у недоношених дітей. Поряд з цим дані сигнальні рецептори здатні активувати і репаративну функцію, зокрема за рахунок дозрівання дендритних клітин та макрофагів, що дає можливість пошуку нових терапевтичних стратегій та обумовлює високу актуальність досліджень Toll-подібних рецепторів у галузі перинатології і педіатрії.

ЛІТЕРАТУРА

- Абатуров А. Е. Рецепторные механизмы воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 4 (39). — С. 138–141.
- Абатуров А. Е. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 5 (40). — С. 116–121.
- Абатуров А. Е. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 6 (41). — С. 213–219.
- Абатуров А. Е. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандов TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 7 (42). — С. 157–164.
- Абатуров А. Е. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 4. Внутриклеточные сигнальные пути TLR / А. Е. Абатуров, А. П. Волосовец, Е. И. Юлиш // *Здоровье ребенка*. — 2012. — № 8 (43). — С. 163–168.
- Горінець І. Б. Роль запальних реакцій у розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів у глибоконедоношених новонароджених / І. Б. Горінець // *ПАГ*. — 2010. — № 5. — С. 7–13.
- Осипчук Д. В. Активіація Толл-подібних рецепторів у повноцінній імунній відповіді / Д. В. Осипчук, Б. В. Донської, В. П. Чернишов // *Перинатология и педиатрия*. — 2014. — № 1 (57). — С. 68–71.
- Рахманкулова З. Ж. Клініко-імунологічні паралелі при поєднаних внутрішньоутробних інфекціях у новонароджених / З. Ж. Рахманкулова // *ПАГ*. — 2010. — № 5. — С. 24–27.
- Толстопятова М. А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М. А. Толстопятова, Г. А. Буслаева, И. Г. Козлов // *Педиатрия*. — 2008. — Т. 87, № 1. — С. 115–120.
- A New Model for Inflammation-Induced Preterm Birth. The Role of Platelet-Activating Factor and Toll-Like Receptor-4 / M. A. Elovitz, Z. Wang, E. K. Chien [et al.] // *Am J Pathol*. — 2003. Vol. 163 (5). — P. 2103–2111.
- Age-Dependent Maturation of Toll-Like Receptor-Mediated Cytokine Responses in Gambian Infants / S. Burl, J. Townend, J. Njie-Jobe [et al.] // *PLoS One*. — 2011 — Vol. 6 (4). — P. 181–185.
- Berger I. Inflammation and Early Brain Injury in Term and Preterm Infants / I. Berger, O. Peleg, N Ofek-Shlomai // *IMAJ*. — 2012. — Vol. 14. — P. 815–827.
- Bowie A. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products / A. Bowie, A. J. O'Neill // *Journal of Leukocyte Biology*. — 2000. — Vol. 67. — P. 508–514.
- Child Intellectual Development in Relation to Cytokine Levels in Umbilical Cord Blood / O. S. von Ehrenstein, G. I. Neta, W. Andrews [et al.] // *Am J Epidemiol*. — 2012. — Vol. 175(11). — P. 1191–1199.
- Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates / A. Pappas, D. E. Kendrick, S. Shankaran [et al.] // *JAMA Pediatr*. — 2014. — Vol. 168 (2). — P. 137–147.
- Cytokines and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants / W. A. Carlo, S. A. McDonald, J. E. Tyson [et al.] // *J. Pediatr*. — 2012. — Vol. 159 (6). — P. 919–925.
- Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1 / R. Romero, T. Chaiworapongsa, Z. A. Savasan [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2011. — Vol. 24 (12). — P. 1444–1455.
- Defective innate immunity predisposes murine neonates to poor sepsis outcome but is reversed by TLR agonists / James L. Wynn, Philip O. Scumpia, Robert D. Winfield [et al.] // *Blood*. — 2008. — Vol. 112 (5). — P. 1750–1758.
- Developmental regulation of the neuroinflammatory responses to LPS and/or hypoxia-ischemia between preterm and term neonates: An experimental study / M.-E. Brochu, S. Girard, K. Lavoie [et al.] // *J. Neuroinflammation*. — 2011. — Vol. 8. — P. 55.
- Douglas—Escobar M. Biomarkers of Brain Injury in the Premature Infant / M. Douglas—Escobar, M. D. Weiss // *Front Neurol*. — 2012. — Vol. 3. — P. 185.
- Galic M. A. Cytokines and brain excitability / M. A. Galic, K. Riazi, Q. J. Pittman // *Front Neuroendocrinol*. — 2013. — Vol. 33 (1). — P. 116–125.

22. Immaturity of Infection Control in Preterm and Term Newborns Is Associated with Impaired Toll-Like Receptor Signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // *JID*. — 2007. — Vol. 195. — P. 296–302.
23. Influence of Common Non-Synonymous Toll-like Receptor 4 Polymorphisms on Bronchopulmonary Dysplasia and Prematurity in Human Infants / P. M. Lavoie, M. Ladd, A. F. Hirschfeld [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (2). — P. 313–351.
24. Innate Immune Function by Toll-like Receptors: Distinct Responses in Newborns and the Elderly / T. R. Kollmann, O. Levy, R. R. Montgomery [et al.] // *Immunity*. — 2012. — Vol. 37. — P. 341–348.
25. Krumbiegel D. Combined Toll-like receptor agonists synergistically increase production of inflammatory cytokines in human neonatal dendritic cells / D. Krumbiegel, F. Zepp, C. U. Meyer // *Hum Immunol*. — 2007. — Vol. 68 (10). — P. 813–822.
26. Levy O. Innate immunity of the human newborn: distinct cytokine responses to LPS and other Toll-like receptor agonists / O. Levy // *Endotoxin Res*. — 2005. — Vol. 11 (2). — P. 113–116.
27. Low-dose Lipopolysaccharide Selectively Sensitizes Hypoxic-Ischemia White Matter Injury in the Immature Brain / L. W. Wang, Y. C. Chang, C. Y. Lin [et al.] // *Pediatr Res*. — 2010. — Vol. 68 (1). — P. 41–47.
28. McAdams R. M. The Role of Cytokines and Inflammatory Cells in Perinatal Brain Injury / R. M. McAdams, S. E. Juul // *Neurol Res Int*. — 2012. — Vol. 56. — P. 14–94.
29. Oliveira-Nascimento L. The Role of TLR2 in Infection and Immunity / L. Oliveira-Nascimento, P. Massari, L. M. Wetzler // *Front Immunol*. — 2012. — Vol. 3. — P. 79.
30. Ontogeny of Toll-like and NOD-like receptor-mediated innate immune responses in Papua New Guinean infants / J. G. Lisciandro, S. L. Prescott, M. G. Nadal-Sims [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7 (5). — P. 367–393.
31. Ontogeny of Toll-like receptor mediated cytokine responses of human blood mononuclear cells / N. P. Corbett, D. Blimkie, K. C. Ho [et al.] // *PLoS One*. — 2010. — Vol. 5 (11). — P. 15–41.
32. Piccinini A. M. DAMPENing Inflammation by Modulating TLR Signalling / A. M. Piccinini, K. S. Midwood // *Mediators Inflamm*. — 2010. — Vol. 67. — P. 23–95.
33. Reiman M. Antenatal inflammation and brain pathology in preterm infants / M. Reiman // *Medica-odontologica turun yliopisto university of Turku*. — 2009. — Vol. 863. — P. 216.
34. Salmeen K. E. Perinatal neuroprotection / K. E. Salmeen, A. C. Jelin, M. P. Thiet // *F1000 Prime Reports*. — 2014. — Vol. 6. — P. 6.
35. Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life / M. E. Belderbos, G. M. van Bleek, O. Levy [et al.] // *Clin Immunol*. — 2009. — Vol. 133 (2). — P. 228–237.
36. Takeda K. TLR signaling pathways / K. Takeda, S. Akira // *Seminars in Immunology*. — 2004. — Vol. 16. — P. 3–9.
37. The role of toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation / E. Lafferty, S. T. Qureshi, M. Schnare [et al.] // *Journal of Inflammation*. — 2010. — Vol. 7. — P. 57.
38. Toll-like Receptor 2, Toll-like Receptor 4 Expression and Phagocytic Activity of Neutrophil in Saliva of New Born Babies With Sepsis Risk. An Early Detection Of Neonatal Sepsis / A. Yunanto, P. Andayani, E. Triyawanti [et al.] // *Journal of Dental and Medical Sciences (JDMS)*. — 2012. — Vol. 1 (6). — P. 17–20.
39. Unique efficacy of Toll-like receptor 8 agonists in activating human neonatal antigen-presenting cells / O. Levy, E. E. Suter, R. L. Miller [et al.] // *Blood*. — 2006. — Vol. 108 (4). — P. 1284–1290.
40. Walker W. E. Neonatal B Cells Suppress Innate Toll-Like Receptor Immune Responses and Modulate Alloimmunity / W. E. Walker, D. R. Goldstein // *The Journal of Immunology*. — 2013. — Vol. 57 (8). — P. 412–418.
41. Xu D. Direct and Indirect Role of Toll-Like Receptors in T Cell Mediated Immunity / D. Xu, H. Liu, M. Komai-Koma // *Cellular & Molecular Immunology*. — 2004. — Vol. 239 — P. 645.

Toll-подобные рецепторы: роль врожденного иммунитета в патогенезе преждевременных родов и механизмах повреждения центральной нервной системы у недоношенных детей

О.С. Яблонь, Д.Ю. Власенко

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Представлен современный взгляд на строение, механизмы функционирования и биологическое значение Toll-подобных рецепторов. Особое внимание уделено роли рецепторов врожденного иммунитета в патофизиологии преждевременных родов и освещению патогенетических механизмов повреждения тканей центральной нервной системы у недоношенных детей.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, врожденный иммунитет, воспаление, преждевременные роды, недоношенные дети, повреждение ЦНС.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2015.4(68):119-123; doi10.15574/SP.2015.68.119

Toll-like receptors: the role of innate immunity in the pathogenesis of preterm birth and in mechanisms of central nervous system damage in preterm infants

O.S. Yablon, D.Y. Vlasenko

Vinnytsia national medical university named after M.I. Pyrohov, Ukraine

The article is devoted to the modern views of the structure, mechanisms of functioning and biological significance of Toll-like receptors. Especial attention is paid to the role of the innate immune receptors in the pathophysiology of preterm birth and pathogenetic mechanisms of tissue damage of the central nervous system in preterm infants.

Key words: Toll-like receptors, innate immunity, inflammation, preterm birth, premature infants, CNS damage.

Сведения об авторах:

Яблонь Ольга Степановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 58; тел.: (0432) 51-12-78.; e-mail: oyablon@gmail.com

Власенко Диана Юрьевна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии №1 Винницкого национального медицинского университета им. М.И. Пирогова. Адрес: г. Винница, ул. Пирогова, 58; тел.: (0432) 51-12-78.; e-mail: vlasenkoda@gmail.com

Статья поступила в редакцию 13.07.2015 г.