

БУТИ ЧИ НЕ БУТИ ПАТОГЕНОМ: МІКРОБІОЦЕНОЗ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ФІЗІОЛОГІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА ОБРАЗРОЗПІЗНАЮЧІ РЕЦЕПТОРИ

Камишний О.М., Войтович О.В., Топол І. О.,
Деген А.С.

Запорізький державний медичний університет

Здатність макроорганізму до адекватної відповіді на інвазію різноманітних мікроорганізмів є наріжним каменем його виживання. Основним фізіологічним бар'єром на шляху інвазії мікроорганізмів є слизові оболонки, як невід'ємна складова частина спадкового імунітету людини. Епітеліальні клітини слизової оболонки здатні до ініціації факторів адаптивного імунітету, патологічних процесів, а також до формування толерантності щодо коменсальних мікроорганізмів зі складу мікрофлори [1, 2, 3, 4].

Інтенсивні дослідження механізмів формування і функціонування спадкового та адаптивного імунітету людини останні 20 років дали поштовх для перегляду значення спадкового імунітету у функціонуванні імунної системи [1, 5].

Традиційне уявлення про індигенну або нормальну мікрофлору, як простий симбіоз популяцій мікроорганізмів з різними біотопами організму людини останнє десятиліття значно похитнулося і не відображає її реального біологічного значення. Формування різних мікробіоценозів організму людини в онтогенезі відбувається в результаті спільної узгодженої діяльності різних систем організму і мікроорганізмів [1, 6]. З моменту розселення в межах певних біотопів новонародженої людини мікрофлора, імунна система та система травлення розвиваються і функціонують як частини єдиної системи [4]. Різноманітна мікрофлора різних мікробіоценозів людини має низку життєво важливих функцій, основними з яких є колонізаційна резистентність, стимуляція спадкового і адаптивного імунітету, детоксикація [7, 8]. Разом з тим мікрофлора надзвичайно чутлива до впливу несприятливих факторів і зміни її показників можуть бути індикатором таких впливів.

У будь-якому випадку мікроорганізми зазнають структурних, функціональних та метаболічних змін які негативно впливають на мікробіоценоз. Будь-який фактор стресу, що впливає на індигенну мікрофлору, яка в нормі формує мікробіоценоз певного біотопу людини, може призвести до втрати толерантності імунної системи до мікрофлори і розвитку імунної відповіді [5, 9, 10].

Основна роль у підтримці толерантності та ініціації імунної відповіді належить факторам спадкового імунітету, які здатні визначити походження антигену і необхідність розвитку імунної відповіді на нього. Визначення походження антигену ґрунтується на розпізнаванні еволюційно високо консервативних структур, так званих патоген-асоційованих молекулярних образів мікроорганізмів

мів – PAMP (pathogen-associated molecular patterns), які однак коректніше називати мікроорганізм-асоційовані молекулярні образи – MAMP (microorganism-associated molecular patterns). Рецептори спадкової імунної системи, що розпізнають MAMP мають назву образрозпізнаючі рецептори – PRR (pattern-recognition receptors), які за функцією розділяють на гуморальні, ендоцитозні та сигнальні [2, 11, 12].

Даний огляд присвячений саме сигнальним PRR, до яких належать консервативні білки із родини Toll-подібних рецепторів (Toll-like receptors – TLR). Адже сучасні дані багатьох дослідників свідчать про те, що ці рецептори специфічно контролюють всі імунні процеси в організмі, а також гомеостаз антигенної структури і клітинного складу мікрофлори певних мікробіоценозів [1, 2, 4, 6]. Основними з таких рецепторів, важливими для розпізнавання бактеріальних MAMP – є TLR-2 і TLR-4 [2].

Характеристика і функції TLR

Вперше гени *toll* були виявлені у 1985 році у представників роду *Drosophila*, як важливі для нормального розвитку мух на останніх стадіях ембріогенезу. У 1996 році з'ясувалося, що Toll білки можуть також захищати мух від грибних інфекцій [13]. Наступного року був виявлений Toll-подібний білок у людини, який пізніше був ідентифікований як TLR4 [14]. На сьогодні у людини ідентифіковано 13 генів *toll* і описано 10 типів TLR. [9]. Всі відомі TLR – це трансмембранні глікопротеїни, N-кінцева частина яких представлена LRR-доменом (англ. leucine-rich repeat domain), а C-кінцева – TIR-доменом (англ. Toll, interleukin-1 receptor and resistance domain). Зовнішня N-кінцева частина TLR виконує функцію зв'язування з різноманітними MAMP, а цитоплазматична C-кінцева здійснює передачу інформації від MAMP по сигнальних шляхах за допомогою адаптерних молекул. Експресія TLR виявлена на мембранах клітин спадкового і адаптивного імунітету, серед яких дендритні клітини, макрофаги, епітеліоцити, гранулоцити, лімфоцити [15, 16]. Збудження TLR після розпізнавання MAMP приводить до каскадної активації у клітині факторів транскрипції таких як, NF- κ B та інтерферонрегулюючих транскрипційних факторів, кульмінацією чого є утворення прозапальних цитокінів та активація адаптивного імунітету [15, 17]

Із 10 TLR людини, лише для 9 достовірно відомі їх ліганди, серед є не лише структури мікроорганізмів, а і ендогенні структури, так звані білки гострої фази запалення, фібриноген, фібрoneктин, гіалуронової кислоти, жирні кислоти та різноманітні алергени [18, 19].

TLR2 розпізнає PAMP бактерій, грибів, вірусів та паразитів які мають у своєму складі ліпопротеїди, ліпoteйхоєві кислоти, пептидоглікан, ліпоарабіноманнан, зімозан, хітін, гемаглютиніни, поріни, глікоінозитолфосфоліпіди [20, 21]. Як правило TLR2 утворює гетеродимери з TLR1 для розпізнавання грам-негативних бактерій та мікобактерій, бактерій роду *Neisseria* або з TLR6 для розпізнавання грам-

позитивних бактерій, мікобактерій та мікоплазм, а також білків теплового шоку (Heat shock proteins – HSP) HSP70 [9, 22]. В результаті активації вказаних гетеродимерних рецепторів ініціюється продукція прозапальних цитокінів.

Експресія TLR3 в ендосомах забезпечує розпізнавання двонитчастої РНК при вірусній інвазії. Від активації цього рецептора залежить продукція $INF-\beta$ і прозапальних цитокінів [23].

Основним лігандом для TLR4 є ЛПС грамнегативних бактерій. Цей ліганд вважається найактивнішим серед всіх МАРП. Окрім ЛПС TLR4 у комплексі з білком мієлоїдного диференціювання MD-2 і молекулою CD-14 розпізнає МАРП вірусів (респіраторно-синцитіальний вірус), мікобактерій, грибів (*Aspergillus* і *Cryptococcus*), білків HSP60 і HSP70 [22, 24].

Лігандом для TLR5 є флагелін у вигляді мономеру, завдяки чому даний рецептор розпізнає грамнегативні рухливі бактерії [11].

Рецептори TLR7 і TLR8 функціонують в ендосомах і розпізнають структури, схожі на вірусні одностриччасті РНК, а також антивірусні та антипухлинні препарати: імідазоліл, іміквімод, ізатарібін. Бактеріальна ДНК, що містить метильовані CpG-мотиви є лігандом для ендосомального TLR9. CpG-мотив представляє собою частину молекули ДНК до 500 пар нуклеотидів у якій більше 55% нуклеотидів гуаніну і цитозину неметильовані. Окрім бактерій, таких як *Listeria monocytogenes* і *Shigella flexneri*, TLR9 може розпізнавати герпес-віруси, гриби *Candida* і *Aspergillus* [9, 11, 16] До того ж цей рецептор може ініціювати розвиток аутоімунних процесів [1].

Найменш досліджений TLR10 у високій кількості експресується у лімфоїдній тканині: селезінка, лімфоїдні вузли, тимус, В-лімфоцити, дендритні клітини. Функція TLR і специфічний ліганд цього рецептора невідомі [23, 25].

TLR11 мало досліджений і за даними багатьох досліджень експресія його клітинами людини заблокована [1, 21, 23].

Механізми функціонування TLR-2 і TLR-4, сигнальні шляхи

Зв'язування TLR зі специфічними МАРП викликає конформаційні зміни рецептора, що сприяють його димеризації, взаємодії з кофакторами та передачі сигналу через адаптерні молекули. Такими адаптерними молекулами є білок 88 первинної відповіді мієлоїдної диференціації (MyD88 – myeloid differentiation factor 88), білок подібний до MyD88 (MAL – MyD88 adaptor-like), TIR-доменний адаптерний протеїн, індуктор $INF-\beta$ (TRIF – TIR domain-containing adaptor inducing $INF-\beta$) та TRIF- зв'язаною адаптерною молекулою (TRAM – TRIF-related adaptor molecule) [1, 25].

Тож, TLR передають сигнал про зв'язування з лігандом за допомогою таких адаптерних молекул, як MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM, які у подальшому діють через MyD88-залежний і TRIF-залежний сигнальні шляхи [26].

Здатність TLR2 розпізнавати широкий спектр МАРП можливо обумовлений його здатністю до ге-

теродимеризації з утворенням комплексів TLR2/TLR1 та TLR2/TLR6. Гетеродимер TLR2/TLR1 має високу здатність розпізнавати триацил-ліпопептиди, тоді як гетеродимер TLR2/TLR6 розпізнає діацил-ліпопептиди, до яких відноситься ліпотьехоева кислота *S. aureus* [15]. Доведена також здатність TLR2 утворювати комплекси з іншими PRR, що не відносяться до TLR. У більшості випадків TLR2 розпізнає специфічні ліганди за допомогою корецепторів, в якості яких функціонують CD14, CD36 та інтегрин $\alpha_v\beta_3$. Так, комплекс TLR2/CD36 важливий для розпізнавання діацилгліцеридів. Комплекс TLR2/CD14 задіяний у розпізнаванні діацил-ліпопептидів та ліпоарабіноманану [26].

Передача сигналу від TLR2 відбувається через MyD88-залежний шлях. TIR-домен TLR2 утворює комплекс з MAL, конформаційні зміни у якому сприяє активації MyD88. Подальша каскадна активація і передача сигналу відбувається через серію серінових/треонінових кіназ, приводячи у підсумку до індукції активації NF- κ B та транскрипції генів прозапальних цитокінів: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF α [16].

Сингальні шляхи TLR4 окрім MyD88, включають інші адаптерні молекули. Спочатку екстрацелюлярно ЛПС зв'язується з ліпополісахарид-зв'язуючим білком (LBP), який функціонує як опсонін для CD14. LBP каталізує зв'язування ЛПС з багатим лейцином протеїном MD-2. У подальшому комплекс ЛПС/MD-2 взаємодіє з TLR4, викликаючи його гомодимеризацію і конформаційні зміни TIR-домену. Активованого TIR-домен TLR4 взаємодіє з TIR-доменом адаптера TRIF, який ініціює сигнальний шлях від IRF3 (interferon regulatory factor 3) до NF- κ B і MAPK, результатом чого є продукція ИНФ-альфа I типу та запальних цитокінів [3, 11, 12, 16, 23].

Мікробіоценоз верхніх дихальних шляхів і TLR

У верхніх дихальних шляхах людини присутні мікроорганізми, що відносяться як до резидентної (індигенної), так і до транзиторної мікрофлори. Відомо, що резидентна мікрофлора носової порожнини, зіву, до складу якої входять умовно-патогенні мікроорганізми, виконує функцію захисного бар'єру від колонізації цих біотопів чужорідними мікроорганізмами шляхом конкуренції на рівні адгезивної активності. При цьому, з боку імунної системи важливими для попередження розвитку інфекційного процесу є механізми антиінфекційного захисту. Адже дефіцит факторів спадкового імунітету створює певні можливості для реалізації патогенних властивостей умовно-патогенної мікрофлори [3, 4, 6]. Відомо, що поряд з адгезією до поверхні епітеліальних тканин, існує так зване явище фізіологічного фагоцитозу коли окремі бактерії потрапляють всередину епітеліоцитів. Механізм і біологічне значення такої взаємодії макро- і мікроорганізму достойно не відомі [10, 27]. Одне з найвірогідніших пояснень стосується ролі мобільних генетичних елементів бактерій (pathogenicity islands (PAI)), які відповідають за зміни властивості бактерій у відповідь на дію на організм людини або мікрофлору окремих факторів низької інтенсивності [9, 18].

Проведені нами дослідження експресії TLR-2 і TLR-4 клітинами слизової оболонки носу здорових людей юнацького віку показали наступне. Епітеліальні клітини експресують TLR-2 на рівні 1,16 (0,85 – 3,17) ум.од., а також TLR-4 на рівні 0,87 (0,33 – 1,88) ум.од. Такий результат цілком очікуваний з огляду на домінування грампозитивних коків у складі мікрофлори слизової оболонки носу даної категорії людей. Лейкоцити, в основному гранулоцити слизової оболонки носу мали однаково високу інтенсивність експресії TLR-2 і TLR-4 відповідно 3,46 (2,85 – 4,57) ум.од. та 3,18 (2,77 – 4,52) ум.од. Це дає змогу говорити про більш високий потенціал гранулоцитів щодо розпізнавання мікроорганізмів, а також припустити незалежність експресії TLR цими клітинами від складу мікрофлори даного біотопу [28].

Що стосується невирішених питань проблеми взаємовідносин макро- і мікроорганізмів, основними є молекулярні механізми, що регулюють взаємозв'язок між мікрофлорою і клітинами макроорганізму, а також значення факторів патогенності нормальної мікрофлори при переході взаємовідносин у мікробіоценозі від симбіотичних до взаємної агресії [2, 4, 7, 10, 15, 19].

Функціонування TLR має суттєвий вплив на кількісний і якісний склад мікрофлори різних біотопів людини. Зміни у складі і регуляторній функції TLR можуть бути факторами, відповідальними за формування дисбіозу і розвитку інфекційних, алергічних та аутоімунних станів [1, 2, 4].

Важливою, активною, хоча ще й не достатньо дослідженою є участь резидентної, індигенної мікрофлори у нормальному функціонуванні фізіологічних процесів в організмі людини. Відомо, що резидентна мікрофлора, на відміну від транзитної є основним компонентом мікробної екосистеми людини. Мікрофлора і клітини, тканини та системи макроорганізму, що входять до складу мікробіоценозу різних біотопів людини, зв'язані між собою генетичними, енергетичними, ліганд-рецепторними та регуляторними зв'язками [8].

Незважаючи на певні відмінності у антигенах клітинної стінки та інших структур різних мікроорганізмів, вони високо консервативні і присутні у великій групі мікроорганізмів. Тож, TLR теоретично можуть розпізнавати і активуватися в результаті взаємодії зі структурами патогенних і непатогенних мікроорганізмів. Однак на практиці такого не відбувається. Отже, мають існувати механізми, що обмежують розпізнавання мікроорганізмів зі складу нормальної мікрофлори, або пригнічують активацію TLR на таку мікрофлору [3, 12]. Вище нами були представлені сучасні дані про розпізнавання MAMP різних мікроорганізмів TLR клітин спадкового імунітету. Однак більш суттєвим питанням, що потребує з'ясування, є питання про те як клітини спадкового імунітету розрізняють індигенну мікрофлору, та інші потенційно патогенні мікроорганізми. З розв'язанням цього питання пов'язано також питання можливості безсимптомного носійства умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів у різних біотопах організму людини. Існує кілька гіпотез, за допомогою яких автори нама-

гаються пояснити здатність спадкового імунітету і TLR до дискримінації між симбіотичними та патогенними мікроорганізмами [7, 18, 19].

Одна з гіпотез вказує на те, що симбіотичні мікроорганізми є слабкими агоністами TLR завдяки модифікації їх MAMP. Значно поширеною серед мікробіологів та інфекціоністів є думка про те, що взаємодія MAMPs і PRR у фізіологічних умовах є важливим фактором підтримки тону імунної системи у вигляді «фізіологічного» запалення. Дослідження ліпиду А, як одного з компонентів ЛПС, показало що у різних бактерій існує від чотирьох до дванадцяти його різновидів. На прикладі родини Enterobacteriaceae було встановлено присутність тетра-, пента- і гексаациліруваних залишків ліпиду А. При цьому тетра- і пентаацилірувані залишки ліпиду А не є агоністами для TLR4 та його асоціації з CD14-MD2 комплексом і навіть можуть бути антагоністами цих рецепторів. І навпаки, гексаациліруваний ліпід А Enterobacteriaceae є агоністом TLR4 [9, 13]. Існують також припущення про те, що варіації ліпиду А можуть збільшуватись під впливом факторів навколишнього середовища. Були також знайдені схожі модифікації флагелліну, які по різному впливають на розпізнавання та активацію TLR5. На прикладі *H. pylori*, як симбіонта слизової оболонки шлунку людини, можуть цілком випадково викликати виразкову хворобу через здатність до селекції бактерій з мутантно-модифікованими флагеллінами, які є слабкими агоністами TLR5. Тож, дана гіпотеза про модифікації MAMP, пояснює один з багатьох механізмів на шляху досягнення симбіозу [13, 21].

Автори наступної гіпотези відстоюють здатність різних, і навіть авірулентних мікроорганізмів послаблювати активність спадкового імунітету. Дослідження авірулентного мутантного штаму *S. typhimurium* показало здатність його переривати сигнал від NF- κ B, шляхом пригнічення деградації I- κ B. В іншій роботі показана здатність *Bacteroides tetraiotaomicron* пригнічувати активацію NF- κ B-залежних прозапальних генів у ядрі епітеліальних клітин. Деякі мікроорганізми мають здатність до активації протизапальних сигналів. Так, відома здатність капсульного полісахариду *B. fragilis* пригнічувати продукцію IL-17 інтерстиціальними імунокомпетентними клітинами. Підтвердження цієї гіпотези знаходиться також у спостереженні за коротко-ланцюговими жирними кислотами, що продукуються кишковою мікрофлорою з харчових волокон. З'ясувалось, що ці коротко-ланцюгові жирні кислоти спричиняють потужний вплив на запальні відповіді у кишечнику [19]. Факти про зв'язок між дієтою, метаболізмом кишкової мікрофлори та регуляцією спадкової імунної відповіді ми знаходимо і в роботах інших авторів [13, 20, 21].

Особливо перспективними у сфері майбутнього практичного використання є дані про те, що деякі види мікроорганізмів присутні у доволі високій кількості у складі мікрофлори тонкого кишечника мишей і людини, мають чітку прозапальну активність. Насамперед це стосується недавно відкритих сегментованих нитчастих бактерій (SFB- Segmented Filamentous Bacterium) – некультурабельних *Clostridium*

подібних бактерій. Ці бактерії є потужними індукторами секреторного IgA, та мають суттєве значення у постнатальному дозріванні імунітету кишечника і дозріванні функції Т-лімфоцитів. Важливе значення SFB підтверджують інші автори, вказуючи, що кількість цих бактерій є достатньою для індукції появи CD4+ Т-лімфоцитів, здатних до продукції IL-17 та IL-22. Відмічається взаємозв'язок між інтенсивністю колонізації тонкого кишечника SFB та збільшенням експресії прозапальних та антимікробних генів, що в підсумку посилює стійкість до інтерстиціальних патогенів [6, 8, 12, 19].

Прихильники третьої з існуючих на даний час гіпотез щодо дискримінації патогенних і непатогенних мікроорганізмів PRR клітин спадкового імунітету відстоюють ключове значення продукції патогенами сигналів небезпеки. Дані порівняльної геноміки підтверджують припущення про те, що патогенні бактерії містять приховані додаткові ділянки генів, деякі з них згруповані у острівки патогенності. Ці гени і їх групи визначають наявність вірулентних функцій [14, 21]. У літературі описуються кілька основних категорій таких сигналів небезпеки в залежності від їх джерел. Перша категорія сигналів стосується здатності мікроорганізмів вторгатися у макроорганізм, успішно уражати імунний захист, вижити і розмножуватися і врешті розповсюджуватися по макроорганізмі. Основними і не єдиними претендентами на роль такого прозапального сигналу є утилізований фрагмент пептидоглікану: muramyl-tri-peptide та muramyl-tetra-peptide та di-cyclic-guanilmonophosphate. Тож, цікаво, що існує багато молекул, які відображають бактеріальний ріст та регуляцію імунної системи і разом з тим вони сприймаються макроорганізмом як сигнали небезпеки [3, 12].

Друга категорія сигналів – доступ бактерії до основних бар'єрів макроорганізму, контакт з клітинами бар'єрних тканин макроорганізму. Процес адгезії при цьому і є джерелом сигналів, механізм яких поки не з'ясований. Відомо, що через низку тригерів активується NF- κ B-сигнальний шлях з подальшою експресією прозапальних цитокінів [19, 20].

Генерація сигналів наступної категорії відбувається при потраплянні MAMPs у цитоплазму клітин макроорганізму. Адгезія деяких бактерій, наприклад Salmonella, Shigella, H. pylori може приводити до їх більш агресивної активності. Наявність у таких бактерій специфічних систем секреції дозволяє забезпечувати транспорт факторів патогенності у клітини макроорганізму. Так, флагелін представлений вище бактерій, окрім зв'язування з мембранним екстрацелюлярним PRR відомим як TLR5, може безпосередньо транспортуватися у цитоплазму епітеліальних клітин та активувати інші внутрішньоклітинні PRR [19].

Проникнення патогенів у клітину макроорганізму є джерелом ще однієї категорії генерації сигналів. Здатність бактерій до інвазії є найбільшою загрозою для клітин макроорганізму. На прикладі Salmonella показана здатність їх формувати в епітеліоцитах внутрішньоклітинне фагосомальне утворення (SCV – Salmonella-containing vacuole) формуючи у подальшому цитоплазматичні філаменти. Аналогічним є

процес інвазії Yersinia. Білки, що сприяють інвазії бактерії виступають також в якості сигналів небезпеки, активують NF- κ B-сигнальний шлях та експресію IL-8 епітеліальними клітинами [19].

І остання з відомих категорій сигналів небезпеки – зміни цитоплазматичної мембрани макроорганізму під впливом факторів вірулентності мікроорганізмів. Найважливішими бактеріальними факторами при цьому вважаються гемолізини та мембранолізуючі токсини, що призводять до ушкодження мембран клітин макроорганізму шляхом формування пор. Сигнали небезпеки про цьому формуються під час ушкодження мембрани [16, 19].

Таким чином, представлені вище дані дозволяють зазначити, що ліганди індигенної або нормальної мікрофлори верхніх дихальних шляхів взаємодіють з PRR у фізіологічних умовах, що є обов'язковим і необхідним фактором підтримки «тону» імунної системи у вигляді «фізіологічного» запалення.

Існує кілька гіпотез більш низького рівня сигналізації від PRR в результаті їх взаємодії з MAMPs коменсальної мікрофлори: можливість MAMPs таких мікроорганізмів піддаватись дії біохімічних модифікацій, що робить їх слабкими агоністами PRR; здатність симбіотичних мікроорганізмів до індукції імунологічної толерантності та продукції імуносупресорних цитокінів; продукція патогенними бактеріями певного другого сигналу – сигналу небезпеки, який відсутній або слабо виражений у мікроорганізмі нормальної мікрофлори і сприймається специфічними PRR.

Нормальна мікрофлора здатна впливати на якісний і кількісний склад рецепторів спадкового імунітету впливаючи таким чином на інтенсивність адаптивних імунних реакцій, у свою чергу зміни у експресії PRR впливають на видовий склад мікрофлори верхніх дихальних шляхів людей, мешканців даного регіону.

Список літератури

1. Хаитов, Р. М. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете [Текст] / Р. М. Хаитов, М. В. Пашенков, Б. В. Пинегин // Иммунология.-2009.-№ 1.-с. 66-76.
2. Лебедев, К. А. Новая иммунология – иммунология образраспознающих рецепторов [Текст] / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Известия РАН. Серия биологическая.-2006.-№5.-с.517-529.
3. Koff, J. L. Multiple TLRs activate EGFR via a signaling cascade to produce innate immune responses in airway epithelium [Text] / Koff, J. L., Shao M., Ueki I. F., Nadel, J. A. // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. -2008.-v. 294.-P.1068-1075
4. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур [Електронний ресурс] / А. Е. Абагуров Режим доступу: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-922/article-978/print.html>.
5. Ивашкин, В. Т. Основные понятия и положения фундаментальной иммунологии [Текст] / В. Т. Ивашкин // РЖГГи.-2008.-№.-4.-с.4-13.

6. Лебедев, К. А. Иммунофизиология эпителиальных клеток и образраспознающие рецепторы [Текст] / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Физиология человека.-2006.-Т. 12.-№ 2.-С. 224-230.
7. Конфликт организма человека с его микрофлорой [Электронный ресурс] / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина Режим доступу: <http://vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/07/INNER.HTM>.
8. Янковский, Д. С. Место дисбиоза в патологии человека [Текст] / Д. С. Янковский, Р. А. Моисеенко, Г. С. Дымент // Современная педиатрия.-2010.-№1(29).-с.154-167.
9. Winkler, P. Molecular and cellular Basis of microflora-host interactions [Text] / P. Winkler, D. Ghadimi, J. Schrezenmeir, J.-P. Kraehenbuhl // J. of Nutrition.-2007.-v.137.-p.756-772.
10. Домарадский, И. В. Противоречивая микроэкология [Текст] / И. В. Домарадский, Т. Х. Хохоев, О. А. Кондракова, А. В. Дубинин, С. В. Вострухов, В. Н. Бабин // Российский химический журнал.-2002.-№46(3).-с.80-89.
11. West, A. P. Recognition and signaling by Toll-like receptors [Text] / A. P. West, A. A. Koblansky, S. Ghosh // Annu. Rev. Cell Dev. Biology. -2006.-v.22.-p.409-437.
12. Miggin, S. M. New insights into the regulation of TLR signalling [Text] / S. M. Miggin, L. A. J. O'Neill // J. of Leukocyte Biology.- 2006.-V. 80.- P. 220-226.
13. Chaudhuri, N. Reducing the Toll of inflammatory lung disease [Text] / N. Chaudhuri, M. K. B. Whyte, I. Sabroe // Chest.-2007.-v. 131.-v.5.-p. 1550-1556.
14. Barton, G. M. Toll-like receptor signaling pathways [Text] / G. M. Barton, R. Medzhitov // Science.-2003.-v.300.-p.1524-1525.
15. Sheedy, F. J. The Troll in Toll: Mal and Tram as bridges for TLR2 and TLR4 signaling [Text] / Frederick J. Sheedy F. J., O'Neill L. A. J. // Journal of Leukocyte Biology.- 2007.-v.82.-p.196-203.
16. Kawai, T. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition [Text] / T. Kawai, S. Akira // International immunology.-2009.-v.21.-p.317-337.
17. Uematsu, S. Toll-like receptors and type I interferons [Text] / S. Uematsu, S. Akira // The journal of biological chemistry.-2007.-v.282.-p.15319-15324.
18. Schmidt, H. Pathogenicity islands in bacterial pathogenesis [Text] / H. Schmidt, M. Hensel. // Clinical Microbiology Reviews.-2004.-v.17.-p.14-56.
19. Medvedev, A. E. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease [Text] / A. E. Medvedev, I. Sabroe, J. D. Hasday, S. N. Vogel // Journal of Endotoxin Research.-2006.-V.12.-p.133-150.
20. Kagan, J. C. Phosphoinositide-mediated adaptor recruitment controls Toll-like receptor signaling [Text] / J.C. Kagan, R. Medzhitov // Cell.-2006.-v.125.-p.943-955.
21. Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity [Text] / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi //Cell.-2006.-v.124.-p.783-801.
22. Tsan, M. F. Heat shock proteins and immune system [Text] / M. F. Tsan, B. Gao // Journal of leukoc. biol.-2009.-v.85.-p. 905-910.

23. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity [Text] / K. Takeda, S. Akira // International Immunology.-2005.-V.17.-p.1-14.
24. Kawai, T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [Text] / T. Kawai, S. Akira // Nature immunology.-2010.-v.11.-p.373-384.
25. Hasan, U. Human TLR10 is a functional receptor, expressed by B cells and plasmacytoid dendritic cells, which activates gene transcription through MyD88 [Text] / U. Hasan, C. Chaffois, C. Gaillard // Journal Immunology.-2005.-v.174.-p.2942-2950.
26. Hoebe, K. CD36 is a sensor of diacylglycerides [Text] / K. Hoebe, P. Georgel, S. Rutschmann // Nature.- 2005.-v.5.-p.433-523.
27. Давудова, Б. Х. Зависимость экспрессии toll-рецепторов от патоморфологии носовых полипов при полипозном риносинусите [Текст] / Б. Х. Давудова, М. З. Саидов, Н. А. Дайхес, С. В. Климова, А. С. Будихина, И. И. Нажмудинов // Вестник отоларингологии.-2010.-№3.-с.32-36.
28. Parker, L. C. The expression and roles of Toll-like receptors in the biology of the human neutrophil [Text] / L. C. Parker, M. K. Whyte, S. K. Dower, I. Sabroe // Journal Leukocyte Biology.-2005.-v.77.-p.886-892.

УДК 579. 233: 616. 211/. 216: 612. 017.1

БУТИ ЧИ НЕ БУТИ ПАТОГЕНОМ: МІКРОБІОЦЕНОЗ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, ФІЗИОЛОГІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА ОБРАЗРОЗПІЗНАЮЧІ РЕЦЕПТОРИ

Камишний О.М., Войтович О.В., Топол І. О., Деген А. С.

Даний огляд із власними даними висвітлює питання здатності макроорганізму до адекватної відповіді на інвазію різноманітних мікроорганізмів. Традиційний погляд на індигенну або нормальну мікрофлору, як на простий симбіоз популяцій мікроорганізмів з різними біотопами організму людини останнє десятиліття значно похитнувся і не відображає її реального біологічного значення. Разом з тим відомо, що мікрофлора надзвичайно чутлива до впливу несприятливих факторів і зміни її показників можуть бути індикатором таких впливів. Основна роль у підтримці толерантності та ініціації імунної відповіді належить факторам спадкового імунітету. Аналіз походження антигену ґрунтується на розпізнаванні еволюційно високо консервативних структур, так званих мікроорганізм-асоційовані молекулярні образів. В огляді розглянуто кілька гіпотез більш низького рівня сигналізації від образрозпізнаючих рецепторів в результаті їх взаємодії з мікроорганізм-асоційованими молекулярними образами коменсальної мікрофлори.

Ключові слова: мікрофлора верхніх дихальних шляхів, мікробіоценоз, імунітет слизової оболонки, імунна толерантність, здорові люди.

УДК 579. 233: 616. 211/. 216: 612. 017.1

БЫТЬ ИЛИ НЕ БЫТЬ ПАТОГЕНОМ: МИКРОБИОЦЕНОЗ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ОБРАЗРАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ

Камышный А. Н., Войтович А. В., Топол И. А., Деген А. С.

Данный обзор с собственными данными освещает вопросы способности макроорганизма к адекватному ответу на инвазию разнообразных микроорганизмов. Традиционный взгляд на индигенную или нормальную микрофлору, как на простой симбиоз популяций микроорганизмов с разными биотопами организма последнее десятилетие значительно пошатнулся и не отражает ее реального биологического значения. Вместе с тем известно, что микрофлора чрезвычайно чувствительна к воздействию неблагоприятных факторов и изменения ее показателей могут быть индикатором таких воздействий. Основная роль в поддержании толерантности и инициации иммунного ответа принадлежит факторам наследственного иммунитета. Анализ происхождения антигена основан на распознавании эволюционно высоко консервативных структур, так называемых микроорганизм-ассоциированных молекулярных образов. В обзоре рассмотрено несколько гипотез более низкого уровня сигнализации от образ-распознающих рецепторов в результате их взаимодействия с микроорганизм-ассоциированными молекулярными образами комменсальной микрофлоры.

Ключевые слова: микрофлора верхних дыхательных путей, микробиоценоз, иммунитет слизистой оболочки, иммунная толерантность, здоровые люди.

UDC 579. 233: 616. 211/. 216: 612. 017.1

TO BE OR NOT TO BE A PATHOGENS:

MICROBIOCENOSIS OF UPPER RESPIRATORY TRACT, PHYSIOLOGICAL INFLAMMATION AND PATTERN RECOGNITION RECEPTORS

Kamyshniy O. M., Voitovich O. V, Topol I. O., Degen A. S.

This review own data is dedicated to ability of macroorganism to adequate response to the invasion of various microorganisms. The traditional idea of indigenous or normal microflora, as a simple symbiotic populations of microorganisms from different biotopes of the human past decade has shattered and does not reflect its real biological significance. However, the microflora is extremely sensitive to adverse factors and changes its parameters can be indicated by such influences. The main role in maintaining tolerance and initiate the immune response is the innate immune factors. Determination of antigen is based on the recognition of evolutionary highly conserved structures, called microorganism-associated molecular images. In this review present several hypotheses lower-level alarm on pattern-recognition receptors as a result of their interaction with the microorganism-associated molecular images of commensal microflora.

Keywords: microflora of upper respiratory tract, microbiocenosis, mucosal immunity, immune tolerance, healthy people.