УДК 616.24-002.5:579.25

Байке Е.Е., Богодухова Е.С.

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ TOLL-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Резюме. *В данной обзорной статье приведены современные сведения о механизме противотуберкулезной защиты. Рассматриваются основные понятия о мембраносвязанных рецепторах врожденного иммунитета - TOLL – подобных рецепторах, играющих решающую роль в ранней защите организма от бактериальных и вирусных патогенов, а так же описана их роль в формировании клинических проявлений туберкулезной инфекции. Описана способность M. Tuberculosis влиять на активность антигенпрезентирующих клеток и Т – лимфоцитов, изменение которых проявляются дисбалансом про – и противовоспалительных цитокинов, активацией супрессорных механизмов и аппоптоза, приводящих к нарушению иммунного ответа.*

Ключевые слова. *Туберкулез, TOLL – подобные рецепторы, врожденный иммунитет, паттерн – распознающие рецепторы.*

Bayke E.E., Bogodukhova E.S.

ROLE OF GENE POLYMORPHISM TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE DEVELOPMENT OF TUBERCULOSIS

Summary. *The paper contains information about the mechanism of anti-tuberculosis protection. The basic concepts of membrane-bound receptors of innate immunity - TOLL - like receptors, which play a crucial role in protecting the body from early bacterial and viral pathogens, as well as describe their role in the formation of clinical manifestations of tuberculosis infection. Describes the ability of M. Tuberculosis affect the activity of antigen presenting cells and T - lymphocytes, which change manifest imbalance of pro - and anti-inflammatory cytokines, activation of suppressor mechanisms and apoptosis leading to disruption of the immune response.*

Key words. *Tuberculosis, TOLL - like receptors, innate immunity, pattern - recognition receptors.*

В настоящее время нет сомнений в том, что генетические факторы в значительной мере определяют восприимчивость организма к различным заболеваниям, в том числе и инфекционной природы. Так, подавляющее большинство инфицированных M. Tuberculosis (МБТ) остаются вполне здоровыми благодаря имеющемуся у них протективному иммунитету, и только у 5 - 10% людей иммунный ответ оказывается неэффективным, в результате чего происходит реактивация латентно протекающей инфекции и развитие активных форм туберкулеза [15, 34].

В данный момент исследователи уделяют большое внимание изучению естественных защитных реакций организма в патогенезе различных заболеваний. Первой линией защиты организма от патогенов выступает врожденный иммунитет, компоненты которого не изменяются в течение жизни [8, 9, 45, 49, 50, 57].

Врожденный иммунитет рассматривают как наследственно закрепленную систему защиты многоклеточного организма от любых патогенных, условно-патогенных организмов, а также от эндогенных продуктов тканевой деструкции [8, 9, 25].

Неспецифические защитные реакции, опосредуемые структурами врожденного иммунитета, реализуются через разнообразные клеточные элементы (макрофаги, эозинофилы, базофилы, естественные киллеры) и гуморальные факторы (естественные антитела, цитокины, система комплемента, интерфероны и др.) [11, 45, 57].

Распознавание патогенов клетками системы врожденного иммунитета происходит через многочисленные рецепторные структуры. Особую группу рецепторов составляют так называемые “паттерн-распознающие рецепторы” (PRRs) (от анг. Pattern-recognition receptor). Они распознают консервативные молекулярные структуры микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), инактивируют пути передачи сигнала для экс-

прессии разнообразных генов иммунного ответа, включая выработку противовоспалительных цитокинов [9, 10, 37, 39, 47, 49, 50].

Одним из наиболее значимых представителей семейства PRRs считаются TOLL-подобные рецепторы (TLR). Впервые TOLL-подобные рецепторы описал в 1985 году C. Nusslein-Volhard, анализируя нарушение процессов эмбриогенеза у мушек дрозофил. Он наблюдал личинку с недоразвитой вентральной частью туловища. Ген, вызывающий мутацию дорсовентральной полярности, получил название TOLL (нем. безумный, удивительный, поразительный) [51, 61, 62]. Спустя 10 лет J. Hoffman установил, что дрозофилы, имеющие мутацию TOLL-гена, были высоковосприимчивы к грибковым инфекциям, на основании чего был сделан вывод, что TOLL-рецептор принимает участие в запуске иммунного ответа у взрослых мух. При последующих исследованиях R. Medzhitov и соавт. обнаружили первые гомоны TOLL-рецептора дрозофилы у млекопитающих, который получил название TOLL-подобный рецептор (Toll like receptor) [51, 61, 62]. Толл-подобные рецепторы (англ. Toll - like receptor, TLR; от нем. Toll — замечательный) — класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ, таким образом играют ключевую роль во врождённом иммунитете [12, 29].

TOLL-рецепторы у человека имеют сходную структуру и функцию [25]. В настоящее время идентифицированы 13 представителей семейства TLR, среди которых TLR 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 выявляются у мышей и человека, TLR 10 – только у человека, TLR 11, 12, 13 – только у мышей [3, 6, 43, 52, 54].

Часть TLR экспрессируется на клеточной мембране (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10) [52, 53], другие рецепторы (TLR 3, 7, 8, 9) локализуются во внутриклеточных мембранных компартментах (эндоплазматическом ретикулуме, эндосомах, лизосомах, эндолизосомах) [43, 49, 50, 53, 54, 58]. Каждый конкретный TLR играет важную роль в быстром распознавании специфических микробных компонентов, включая бактерии, грибы, вирусы и некоторые простейшие. TLR 2 и функционально ассоциированные с ним TLR 1 и TLR 6 могут распознать пептидогликаны большинства видов бактерий и компоненты грибов. TLR 3 способен распознать двуцепочечную рибонуклениновую кислоту, обнаруживающуюся во время цикла репликации большинства вирусов. TLR 4 определяет липополисахариды грамотрицательных бактерий, TLR 9 распознает одноцепочечные РНК некоторых вирусов, гипометилированные гуанин–цитозин участки двойной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) бактерий и ДНК, образующиеся при репликации вирусов таких как вирус простого герпеса [9, 10, 31, 40, 41, 42].

Лигандами TOLL-подобных рецепторов могут выступать как экзогенные, так и эндогенные вещества. Экзогенными лигандами TLR являются PAMPs инфекционных агентов, эндогенными – молекулярные структуры, образующиеся при повреждении клеток, и аллармины (амфотерин, белки теплового шока, мочевая кислота и др.) [48, 49, 50, 56, 63].

В последние годы получены данные о том, что кроме клеток врожденного иммунитета – макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток, TLR присутствуют на Т - и В - лимфоцитах [13, 26, 36].

Все большее количество исследований подтверждают важную роль TLR в патогенезе различных заболеваний человека – в первичных иммунодефицитах, инфекциях, аллергопатиях, аутоиммунных заболеваниях [9, 10, 16, 20, 39].

Генетическая структура и физико-химические особенности МБТ формируют основу их вирулентности (патогенности) — основного видового признака. В литературе имеются данные о том, что характер специфического воспаления (фазы развития, выраженность изменений, клеточный состав очага и т.д.) во многом зависит от биологических свойств поражающего штамма M. Tuberculosis [9, 10, 14, 33, 46]. На данный момент отмечено несколько видов стратегии выживания бактериальных возбудителей в организме-хозяине: «тайное присутствие», позволяющее патогену избежать немедленного распознавания иммунной системой хозяина, «саботаж» (повреждение механизмов иммунной защиты) и «эксплуатацию», т.е. использование механизмов иммунитета «в своих интересах». По имеющимся на сего-

дняшний день данным, МБТ, владея механизмами укрывания от реакций иммунной системы и способностью вызывать их нарушение, чаще всего применяет стратегию «саботажа», включающую в себя разнообразные приемы ограничения реакций врожденного и адаптивного иммунитета с охватом основных форм иммунной защиты (клеточной и гуморальной). Именно эта стратегия лежит в основе индуцированной патогеном иммуносупрессии и анергии, препятствующей полной его элиминации в начальную фазу инфекции и способствующей хронизации инфекционного процесса [5, 19, 23].

Для запуска иммунного ответа при инфекциях с внутриклеточным характером паразитирования возбудителя, в том числе при туберкулезе, необходима активация макрофагов – дендритных клеток (DC) веществами микробного происхождения, а «стремление» возбудителя инфекции оказаться внутри фагоцитирующих клеток подразумевает его эндоцитоз (фагоцитоз), чему предшествует распознавание микобактериальных структур системой специфических TOLL-подобных рецепторов TLR 2 и TLR 4-го типов, являющихся мощным индуктором активации макрофагов - DC, запускающим иммунный ответ. Проникновение МБТ в макроорганизм не остается незамеченным факторами неспецифической защиты. Однако до сих пор не ясны причины отсутствия активации APC (антигенпрезентирующие клетки) при заражении некоторыми высоковирулентными штаммами МБТ. Данные штаммы МБТ способны «незаметно» проникать внутрь клетки-хозяина, минуя TLR-контакт (как вариант стратегии «тайного присутствия»), или обладают способностью быстро «гасить» запустившийся сигнальный каскад, «отменяя» активацию APC на начальной ее стадии [4, 5, 18, 38, 46].

В доступной литературе приводится мало сведений о роли TOLL-подобных рецепторов в патогенезе туберкулеза. Некоторые авторы упоминают TOLL-подобные рецепторы в развитии вторичной иммунологической недостаточности, но непосредственно не указано, исследована их роль или нет.

Взаимодействие структурных компонентов МБТ (относящихся к категории pathogen - associated molecular pattern) с TOLL-подобными рецепторами APC (TLR - 2, TLR - 4) приводит к инициации в клетках MyD88 - зависимого пути активации, включающего в себя серию каскадных реакций, приводящих к транскрипции генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины (IL - 1β, IL - 12β, IL - 18, IL - 27 и др.), а также к экспрессии на APC молекул главного комплекса гистосовместимости MHC II и костимулирующих молекул CD80/CD86, абсолютно необходимых для презентации антигена и передачи антигенного импульса CD4 – Т-лимфоцитам через Т-клеточный рецептор [2, 8, 35]. МБТ, оказавшись в агрессивной среде фагоцитирующей клетки, использует механизмы, направленные на выживание патогена внутри клетки-хозяина, защищающие его как от немедленной гибели в фаголизосомах APC, так и отсроченной гибели, связанной с активацией Th1-ответа. МБТ способна снижать бактерицидный потенциал мононуклеарных фагоцитов за счет подавления транскрипции генов индуцибельной NO-синтазы; инактивировать реактивные соединения кислорода благодаря синтезу собственной каталазы и пероксидазы; препятствовать формированию фаголизосомы; угнетать активность ферментов, связанных с циклом Кребса и окислительным фосфорилированием (сукцинатдегидрогеназы, НАДН2-диафоразы); влиять на активность энзимов анаэробного гликолиза (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) и глицерофосфатного шунта (α-глицерофосфатдегидрогеназы), что ведет к истощению ферментных систем в APC, незавершенному фагоцитозу и выживанию микобактерий внутри инфицированных клеток [7, 24, 28].

Обладающие плюрипотентностью макрофаги-DC способны активировать или подавлять Т-клеточные иммунные реакции в результате их альтернативной активации в присутствии Th2-цитокинов (IL-4, IL-13). Фенотипическим признаком альтернативно активированных макрофагов является низкая экспрессия молекул MHC II и CD80/CD86, а функциональной особенностью – усиление продукции противовоспалительных цитокинов (IL - 10, TGF - β) и снижение антигенпрезентирующей функции. Подобный функциональный дефект макрофагов-DC может быть обусловлен не только прямым воздействием микобактерий, но и индуцируемой микобактериальными токсинами генерацией иммуносупрессорных макрофа-

гов из моноцитов, которые рекрутируются в очаг туберкулезной инфекции из периферической крови [21, 23, 27]. Таким образом, снижение экспрессии МНС класса II и костимуляторных молекул в совокупности с усилением продукции иммуносупрессорных цитокинов влечет за собой нарушение антигенпрезентирующей функции макрофагов-DC, «включение» иммуносупрессорных механизмов и (или) «переключение» на неэффективный (применительно к внутриклеточным паразитам) Th2-иммунный ответ, а следовательно, «отмену» активации Th1 и прогрессирование вторичной иммунологической недостаточности.

МБТ обладает иммуномодулирующим свойством, приводящим к иммунной гипо- и анергии, которым является индуцированная возбудителем дезорганизация хромосомного аппарата иммунокомпетентных клеток. Основную функцию гомеостатической регуляции в организме выполняют система ДН-репарации, обеспечивающая внутриклеточное восстановление генетических структур, и апоптоз, участвующий в поддержании баланса между делением и гибелью клеток и элиминации стареющих, аберрантных и инфицированных клеток. В то же время цитогенетические повреждения и дисфункция ДНК-репаративной системы могут служить своего рода индукторами апоптоза [30, 44].

Апоптоз активированных в условиях туберкулезной инфекции Т-клеток позволяет элиминировать «отработавшие» их клоны, поддерживая тем самым клеточный гомеостаз, а с другой – формирует иммунную гиперергию, что может способствовать прогрессированию вторичной иммунологической недостаточности [1]. Апоптоз макрофагов, содержащих МБТ, предотвращает диссеминацию бактерий и является важнейшим защитным механизмом при микобактериальной инфекции [17, 19, 55]. Апоптоз Т-лимфоцитов, опосредованный постоянной стимуляцией микобактериальными антигенами, является неблагоприятным фактором, поскольку приводит к угнетению антигенспецифического ответа, что завершается персистированием инфекции, прогрессированием вторичной иммунологической недостаточности и усугублением течения болезни [17]. Данные проявления апоптотических процессов в иммунокомпетентных клетках можно рассматривать как один из способов стратегии «саботажа», применяемой МБТ, определяющей жизнеспособность фагоцитирующих клеток (являющихся резервуаром микобактериальной инфекции) и гибель Т-клеток-эффекторов (способствующих уничтожению патогена).

Подобная стратегия «саботажа» чаще характерна для штаммов микобактерий, обладающих устойчивостью к противотуберкулезным препаратам (ПТП) основного ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, пиразинамиду). Фагоцитоз микобактерий, чувствительных к ПТП, как правило, вызывает развитие иммунного ответа, эффективность или неэффективность которого зависит от патологического воздействия бактериальных агентов на клетки иммунной системы, приводящих к иммунологической анергии, так и от истощения защитных систем иммунитета на фоне длительного инфекционного воздействия [32].

Штаммы микобактерий, устойчивых к стандартной химиотерапии, обладают определенными свойствами в отношении реализации механизмов супрессии иммунного ответа, скорее всего, посредством индукции Т-клеточной анергии [22, 23, 32].

Таким образом, в процессе эволюции МБТ сформировали ряд свойств, позволяющих модулировать реакции клеточного иммунитета и программу гибели иммунокомпетентных клеток в соответствии с собственной стратегией выживания, обусловливая тем самым формирование иммунопатологических реакций. Следовательно, МБТ способны влиять на функциональную активность АРС и баланс продуцируемых ими про- и противовоспалительных цитокинов, определяющих направленность и силу развития протективного антигенспецифического Т-клеточного ответа при туберкулезной инфекции. Исходя из этого, в настоящий момент актуален поиск точечных мутаций генов TLR, которые помогут спрогнозировать риск заболевания, исход туберкулеза и подобрать адекватную схему лечения.

Литература:

1. Бойчук С.В. Изучение механизмов апоптоза лимфоцитов периферической крови у больных инфильтративным туберкулезом легких / С.В. Бойчук, М.В. Яушев , И.Г. Мустафин // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 6. – С.36—39.
2. Витковский Ю.А. Влияние интерлейкина-1 на способность лимфоцитов выделять факторы, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т.88, № 4. – С.468-475.
3. Ганковская О.А. Взаимодействие вирусов и Toll - подобных рецепторов / О.А. Ганковская; В.В. Зверев // Ж. микробиол. эпидемиол. иммунобиол. – 2010. – № 2. – С.101-105.
4. Горлова Е.Е. Патология иммунитета при туберкулезе / Е.Е. Горлова // Бюл. Физиологии и патологии дыхания. – 2010. – № 35. – С.37-44.
5. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обоих сторон / Г.Ф. Железникова // Мед. Иммунология. – 2006. – Т.8, №5–6. – С.579–614.
6. Захарова М.В. Цитокины в противотуберкулезном иммунитете / М.В. Захарова, В.А. Стаханов, М.В. Мезенцева // Вестник РУДН Серия Медицина. – 2009. – №4. – С.297-300.
7. Каминская Г.О. Синдром системного воспалительного ответа при туберкулезе легких / Г.О. Каминская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 11. – С.40-48.
8. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский. А.С. Симбирцев // СПб.: Фолиант. – 2008. – 552 с.
9. Ковальчук Л.В. Рецепторы врожденного иммунитета: подходы к количественной и функциональной оценке toll – подобных рецепторов человека / Л.В. Ковальчук [и др.] // Иммунология. – 2008. – Т29, №4. – С.223-227.
10. Ковальчук Л.В. Учение о воспалении в свете новых данных: развитие идеи И.И. Мечникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2008. – № 5. – С.10-15.
11. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете / В.Н. Кокряков // Наука. – 2006. – № 261. – С.273.
12. Крохалева Ю.А. Генетический полиморфизм TOLL - рецепторов у больных ишемическим инсультом в Забайкальском крае [Электронный ресурс] / Ю.А. Крохалева, Н.Н. Страмбовская, А.Е. Алферова // Забайкальский медицинский вестник. 2014. –№4. – Режим доступа: http://medacadem.chita.ru/zmv (10 янв. 2015).
13. Лебедев К.А. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина // М.: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”. – 2009. – 256 с.
14. Маянский А.Н. Микобактерии: туберкулез и микобактериозы / А.Н. Маянский // Н. Новгород: НГМД. – 2000. – 74 с.
15. Перельман М.И. Фтизиатрия / М.И. Перельман, И.В. Богадельникова // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 446 с.
16. Петрова Е.А. Клиническая характеристика и прогнозирование течения вульгарного псориаза у пациентов с полиморфизмом генов Толл-рецепторов 4 и 9 типов / Е.А. Петрова, В.А. Охлопков // About Issues Search Rules. – 2013. – №9. – С.435-439.
17. Пичугин А.В. Апоптоз клеток иммунной системы при туберкулезной инфекции / А.В. Пичугин А.С. Апт // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 12. - С.3—7.
18. Причины дисрегуляции иммунного ответа при туберкулезе легких: влияние M. Tuberculosis на течение иммунного ответа / И.Е. Есимова // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – №3. – С.79–87.
19. Роит А. Иммунология : пер. с англ. / А. Роит, Дж. Брос, Д. Мейл. // М.: Медицина. – 2000. – 582 с.
20. Роль Толл-подобного рецептора 7 типа в развитии истинной анколитической пузырчатки / А.Л. Кубанов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 12, № 4. – С.7-14.
21. Сахно Л.В. Дисфункция макрофагов, генерированных из моноцитов крови больных туберкулезом легких / Л.В. Сахно [и др.] // Бюл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С.101—108.
22. Сахно Л.В. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л.В. Сахно, М.А. Тихонов, А.А. Останин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С.48—51.
23. Сахно Л.В. Т-клеточная анергия в патогенезе иммунной недостаточности при туберкулезе легких / Л.В. Сахно [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С.23–28.
24. Свирщевская Е.В. Иммунитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) / Е.В. Свирщевская // Проблемы мед. микологии. – 2005. – Т. 7, № 1 – С.3-13.

25. Свитич О.А. Ассоциация полиморфных маркеров, локализованных в 5–нетранслируемой области гена β–дефексина DEFB1гипертрофией аденоидных вегетаций / О.А. Свитич [и др] // Вестник РГДУ. – 2011. – №3. – С.23-25.
26. Симбирцев А.С. Толл-белки: специфические рецепторы не специфического иммунитета. / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С.368-77.
27. Сравнительная оценка некоторых функциональных изменений при стимуляции PPD макрофагов и дендритных клеток, полученных из периферической крови здоровых доноров / А.Н. Ильинская [и др.] // Иммунология. – 2006. – № 4.– С.209—211.
28. Стрелис А.К. Продукция оксида азота мононуклеарами крови у больных лекарственно-чувствительным и лекарственно-устойчивым туберкулезом легких /А.К. Стрелис [и др.] // Бюл. сиб. Медицины. – 2006. – Т. 5, № 4. – С.57-61.
29. Сульская Ю. В. Генетический полиморфизм Толл - рецепторов 4 типа у больных сахарным диабетом 2 типа / Ю.В. Сульская // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – №3. – С.72-74.
30. Суханова Г.А. Апоптоз / Г.А. Суханова, О.Е. Акбашева // Томск: Изд-во ТПУ. – 2006. – 172 с.
31. Толл–подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды / О.П. Лебедев [и др.] // Научные ведомости БелГУ. сер. Медицина. Фармация. – 2010. – №22, вып. 12. – С.31–35.
32. Уразова О.И. Молекулярно – генетические факторы туберкулеза легких / О.И. Уразова // Бюл. Сиб. медицины. – 2010. – Т.9, №5. – С.26–31.
33. Фрейдлин И.С. Предвидение И.И. Мечникова современных направлений развития фагоцитарной теории. // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С.411–413.
34. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 512 с.
35. Хаитов Р.М. Биология рецепторов врожденной иммунной системы / Р.М. Хаитов, М.В. Пащенков, Б.В. Пинегин // Физиология и патология иммунной системы. – 2008. – Т.12, №6. – С.3-28.
36. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович // Учебник 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Издательство “Медицина”. – 2010. – 325 с.
37. Хаитов Р.М. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном адаптивном иммунитете / Р.М. Хаитов, М.В. Пащенков, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2009. – №1. – С.66-76.
38. Хасанова Р.Р. Роль генотипа инфицирующего штамма Mycobacterium Tuberculosis в иммунопатогенезе туберкулеза легких: автореф. дис. кан. мед. наук. Томск. – 2009. – 24 с.
39. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – 562 с.
40. Avalos A.M. Regulation of autoreactive B cell responses to endogenous TLR Ligands / A.M. Avalos [et al.] // Autoimmunity – 2010. – Vol. 43, № 3. – P.76–83.
41. Bili O. Imiguimod: modes of action / O. Bili, D.N. Sauder // Br.- 1 Dermatol. – 2003. – Vol. 149, Suppl. 66. – P.5–8.
42. Brenner S. Drug–induced pemphigus / S. Brenntr, I. Goldberg // Clin Dermatol. – 2011. – №4. – P.455–457.
43. Brightbill H.D. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptor / H.D. Brightbill [et al.] // Science. – 1999. – Vol. 285, № 5428.–- P.732-736.
44. Camenisch U. Role of DNA repair in the protection against genotoxic stress / U. Camenisch, H. Naegeli // EXS. 2009. – Vol. 99. – P.111-150.
45. Cario E. Toll-like receptors in inflammatory bovei diseases: a decade later // Inflamm. Bowei Dis. – 2010. – Vol. 16, № 9. – P.1583–1597.
46. Crevel R. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis / R. Crevel, H.M. Ottenhoff, W.M. Meer // Clinical Microbiology Reviews. – 2002. – Vol. 15, № 2. – P.294-309.
47. Drexler S.K The role of toll-like receptors in chronic inflammation / S.K. Drexler, B.M. Foxwell // Int. 3. Biochem. Cell Biol. – 2010. – Vol. 42, № 4. – P.506-518.
48. Immunogenic cell death, DAMPs and anticancer therapeutics: an emerging amal gamation / A.D. Gard [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2010. – Vol. 1805, № 1 – P. 53–71.
49. 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.
50. Kawai T. Toll-like receptors and their crosstalk'with other innate receptors in infection and immunity / T. Kawai, S.Akira // Immunity. – 2011. – Vol. 34, № 5. – P.637-650.
51. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. / R. Medzhitov // Nature Reviews Immunology. – 2001. – P.135-145.
52. Miller L.S. Toll - like receptors in skin / L.S. Miller // Adv. Dermatol. - 2008. – Vol. 24. – P.71-87.

53. Netea M.G. Genetic variation in Toll - like receptors and disease susceptibility / M.G. Netea, C. Wijmenga, L.A. O'Neill // Nat. Immunol. – 2012. – Vol. 13, №6 – P.535-542.
54. O'Nail L.A. Toll - like receptorsin inflammation. / L.A. O'Nail // Basel: Birkhauser Verlag. – 2005. – 244 p.
55. O'Sullivan M.P. A caspaseindependent pathway mediates macrophage cell death in response to Mycobacterium tuberculosis infection / M.P. O'Sullivan [et al.] // Infect Immun. – 2007. – Vol. 75, № 4. – P.1984-1993.
56. Piccinini A.M. DAM Pening inflammation by modulating TLR signalling / A.M. Piccinini, K.S. Midwood // Mediatorsinflamm. 2010. – Vol. 10. – P.1155.
57. Pradhan V.D. Toll-like receptors in autoimmunity withspecial reference to systemic lupus erythematosus / V.D. Pradhan [et al.] // Indian J. Hum. Genet. – 2012. - Vol. 18, №2. - P.155-16.
58. Sandor F. Toll-like receptors. III. Biological significance and impactor human medicine / F. Sandor, M. Вис // Folia Biol. (Praha). – 2005. – Vol. 51, № 6. – P. 198-203.
59. Schaible U.E. Confrontation between intracellularbacteria and the immune system / U.E. Schaible, H.L. Collins, S.H. Kaufmann // Adv. Immunol. – 1999. – Vol. 71. – P.267-377.
60. Strieter R.M. Cytokines in innate host defense in thelung / R.M. Strieter, J.A. Belperio, M.P. Keane // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109, № 6. – P.699-705.
61. Takeda K. Toll - like receptors / K. Takeda, T. Kaisho T., S. Akira // Annu Rev Immunol. – 2003. – Vol. 21. – P.335-376.
62. Takeda K. Toll - receptors in innate immunity / K. Takeda, S.Akira // Internacional Immunology. – 2005. – Vol. 1, 7, № 1. – P.1-14.
63. Xiang M. Pattern receptor – dependent mechanisms of acute lung injry / M. Xiang, J. Fan // Mol. Med. – 2010. – Vol. 16, №1-2. – P.69–82.