

ГЕТЕРОДИМЕРЫ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (TLR) В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Прохоренко И.Р.¹,
Косякова Н.И.¹,
Грачев С.В.²

¹ Больница Пущинского научного центра
РАН (142290, Московская область,
г. Пущино, ул. Институтская, д.1, Россия)

² Первый Московский государственный
медицинский университет имени
И.М. Сеченова. (119991, Москва, ГСП-1,
ул. Трубецкая, д.8, стр.2, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Косякова Нинель Ивановна,
e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

За последние десятилетия фундаментальные открытия в биологии и медицине позволили по-новому взглянуть на основные патофизиологические механизмы формирования системного воспаления при многих патологических состояниях, как инфекционной, так и не инфекционной этиологии. Семейство TLRs действует как мостик, связывающий врождённый и приобретённый иммунитет, опосредуют начальные реакции врожденного иммунитета и необходимы для развития адаптивного иммунного ответа.

Цель обзора. Привлечь внимание специалистов к роли гетеродимеров TLR в развитии воспаления и показать, что они могут стать новыми мишенями в разработке лекарственных препаратов.

Материалы и методы. При написании обзора была проанализирована отечественная и зарубежная литература в системах Google, PubMed и eLIBRARY (1998-2024 гг.).

Результаты и их обсуждение. TLRs распознают своими внеклеточными лектинами-богатыми повторяющимися доменами (LRR) широкий спектр различных родственных лигандов, запуская передачу сигнала внутрь клетки-мишени через последовательную активацию цитоплазматических адапторных молекул, киназ и ядерного фактора транскрипции. Представлены литературные данные по гетеродимерам TLRs, в состав которых входят TLR1, TLR2, TLR4, TLR6 и TLR10. Формирование и состав гетеродимеров определяются структурой патогена. Функционально гетеродимеры обеспечивают оптимальный ответ клетки, в том числе синтез эффекторных молекул: про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, воспалительных медиаторов. В связывании гетеродимеров TLR со специфическим лигандом участвуют ко-рецепторы, в частности CD14/CD36.

Заключение. Анализ литературных данных показал важную роль гетеродимеров TLR и активируемых ими сигнальных путей в патогенезе многих заболеваний. Понимание этих молекулярных механизмов могло бы способствовать разработке более эффективной стратегии лечения. Особый интерес представляет создание новых таргетных лекарственных препаратов, воздействующих на систему Toll-рецепторов, что является новым направлением в лечении аллергии, аутоиммунной патологии, хронического воспаления.

Ключевые слова: Хроническое системное воспаление, строение TLR, гетеродимеры Толл-рецепторов, ко-рецепторы CD14, CD36

Статья поступила: 05.12.2024
Статья принята: 11.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Прохоренко И.Р., Косякова Н.И.1. Грачев С.В. Гетеродимеры Толл-подобных рецепторов (TLR) в патогенезе системного воспаления (Обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 24-32. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.3

HETERODIMERS OF TOLL-LIKE RECEPTORS (TLR) IN THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC INFLAMMATION (REVIEW ARTICLE)

**Prokhorenko I.R.¹,
Kosyakova N.I.¹,
Grachev S.V.²**

¹ The Hospital of the Pushchinsky Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (Institutskaya str., 1, Moscow region, Pushchino, 142290 Russian Federation)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Trubetskaya str., 8, p. 2, Moscow, GSP-1, 119991 Russian Federation)

Corresponding author:

Ninel I. Kosyakova,
e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru

RESUME

In recent decades, fundamental discoveries in biology and medicine have allowed for a new look at the main pathophysiological mechanisms of systemic inflammation formation in many pathological conditions, both infectious and non-infectious etiology. The TLRs family acts as a bridge linking innate and acquired immunity, mediates the initial innate immune responses, and is necessary for the development of an adaptive immune response.

The aim. To draw the attention of specialists to the role of TLR heterodimers in the development of inflammation and to show that it can become new targets in drug development.

Materials and methods. Writing the review, domestic and foreign literature of the Google, PubMed and eLibrary systems (1998-2024) was analyzed.

The results and discussion. TLRs recognize a wide range of different related ligands with their extracellular leucine-rich repeating domains (LRRs), triggering signal transmission inside the target cell through sequential activation of cytoplasmic adapter molecules, kinases, and nuclear transcription factor. The literature data on TLRs heterodimers, which include TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, and TLR10, are presented. The formation and composition of heterodimers are determined by the structure of the pathogen. Functionally, heterodimers provide an optimal cell response, including the synthesis of effector molecules: pro- and anti-inflammatory cytokines, chemokines, and inflammatory mediators. Co-receptors, in particular CD14 / CD36, are involved in binding TLR heterodimers to a specific ligand.

Conclusion. An analysis of the literature data had shown the important role of TLR heterodimers and the signaling pathways activated by them in the pathogenesis of many diseases. Understanding these molecular mechanisms could contribute to the development of a more effective treatment strategy. Of particular interest is the creation of new targeted drugs that affect the Toll-receptor system, which is a new direction in the treatment of allergies, autoimmune pathology, and chronic inflammation.

Keywords: CSI, TLR, heterodimers of Toll-like receptors, CD14, CD36 co-receptors

Received: 05.12.2024

Accepted: 11.04.2025

Published: 20.05.2025

For citation: Prokhorenko I.R., Kosyakova N.I., Grachev S.V. Heterodimers of Toll-like receptors (TLR) in the pathogenesis of systemic inflammation (Review article). *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 24-32. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.3

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия фундаментальные открытия в биологии и медицине позволили по-новому взглянуть на основные патофизиологические механизмы формирования системного воспаления при многих патологических состояниях, как инфекционной, так и не инфекционной этиологии, которые характеризуются продолжительным течением и являются результатом воздействия комбинации генетических, физиологических, биологических, химических, физических, экологических и поведенческих факторов. В патогенезе таких хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), злокачественные новообразования (ЗНО), хронические респираторные заболевания, сахарный диабет (СД) и другие [1, 2], ведущую роль играет хроническое системное воспаление [3]. Сущность хронического системного воспаления заключается в генерализации всех, предназначенных для местного использования воспалительных механизмов непосредственно в очаге воспаления. В этом случае программа развития воспалительного процесса теряет свою протективную основу и принимает характер системного воспаления [4]. При изучении патогенеза Long-ковида, исследователи обратили внимание на то, что даже у тех пациентов, которые в остром периоде имели достаточно легкое или даже бессимптомное течение заболевания, впоследствии наблюдались повышенные уровни маркеров системного воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритина, Д-димера), лимфопения и тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, желудочно-кишечного тракта, в основе которых лежало системное воспаление. Отсроченное развитие мультисистемного воспалительного синдрома подтверждало значимость дисрегуляции врожденного и адаптивного иммунитета [5].

В настоящее время воспаление рассматривается как неотъемлемая часть иммунного механизма, запускаемого в ответ на угрозу гомеостазу, с целью нейтрализации чужеродных агентов и инициирования восстановления поврежденных тканей [6].

Воспаление, являясь общим механизмом в развитии патологических состояний, часто инициируется глюкозой, белками, бактериальными липополисахаридами (ЛПС) и липоолигосахаридами, известными как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (pathogen-associated molecular pattern (PAMPs)) [7]. Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями (damage-associated molecular pattern (DAMPs)), к которым относят алармины (ядерный белок HMGB1 (high mobility group box 1), группы кальций-связывающих белков S100, белки теплового шока (heat shock proteins HSP), мочевую и гиалуроновую кислоты, фибриноген и другие также участвуют в воспалении. Развивается синдром системного воспалительного ответа, представляющего собой комплекс цитокин-опосредованных системных морфологических, функциональных и биохимических изменений в организме. Эти изменения возникают на фоне развития

воспалительно-деструктивных процессов инфекционной, аллергической, онкологической, травматической природы, стрессорного воздействия [8]. Многочисленные индукторы воспаления связываются с белками-рецепторами, такими как TLRs, и активируют биологические реакции в резидентных клетках [9].

Толл-подобные рецепторы (TLRs) были описаны в середине 1990-х годов, а в 2011 году была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине доктору Жюлю А. Хоффманну и доктору Брюсу А. Бейтлеру за их открытие роли TLRs во врожденном иммунитете (3 октября 2011 г). TLRs являются генетически кодируемыми рецепторами врожденной иммунной системы, играющими важную роль при воспалении и ответах клеток врожденного иммунитета [10]. TLRs экспрессируются не только на миелоидных клетках и лейкоцитах, но и на эпителиальных клетках кишечника [11]. Семейство TLRs действует как мостик, связывающий врожденный и приобретенный иммунитеты, опосредуют начальные реакции врожденного иммунитета и необходимы для развития адаптивного иммунного ответа [12]. TLRs, локализованные в разных компонентах клетки, активируются также эндогенными лигандами, представляющими группу молекул, происходящих из клеток или тканей хозяина [13]. Эти эндогенные молекулы активируют TLR-сигналинг и индуцируют стерильные воспалительные ответы. Эндогенные TLR-лиганды часто называют аларминами, которые служат ранними сигналами предупреждения для врожденной и адаптивной иммунной систем. Люди с дефицитом функции одного или нескольких TLRs, или молекул, опосредующих сигнализацию TLR, демонстрируют повышенную восприимчивость к различным инфекциям [13].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Представить вниманию специалистов информацию о TLR-гетеродимерах и показать, что они могут стать новыми мишенями при разработке лекарственных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При написании обзора была проанализирована отечественная и зарубежная литература в системах Google, PubMed, eLIBRARY.ru (1998-2024 гг.). Поиск проводился по ключевым словам: хроническое системное воспаление, строение Toll-рецепторов, гетеродимеры Toll-рецепторов, ко - рецепторы CD14, CD36.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Толл-рецепторы представляют собой интегральные трансмембранные гликопротеины I типа, состоящие из консервативного внутриклеточного домена гомолога рецептора Toll-интерлейкина-1 (TIR), одного

трансмембранного спирального домена и соленоидного эктодомена [14]. У человека обнаружено 10 TLRs, распознающих разнообразные патогены [15]. Трансмембранные рецепторы TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 экспрессируются на поверхности клеток, а TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 являются внутриклеточными рецепторами. Toll-подобные рецепторы 1, 2, 6 и 10 составляют подсемейство TLR1 [16]. TLRs 1, 6 и 10 имеют высокую гомологию в аминокислотной последовательности и, кодирующие их области, группируются вместе на хромосоме 4p14 [17].

TLRs распознают самый широкий спектр разнообразных родственных микробных лигандов своими внеклеточными лейцин-богатыми повторяющимися доменами (LRR) [18]. Распознавание лигандов и модуляция иммунной системы усиливаются за счет образования гетеродимеров между TLRs. Например, TLR2 участвует в распознавании большого количества микробных лигандов, в том числе липопептидов грамположительных бактерий, TLR4 необходим для распознавания липополисахаридов грамотрицательных бактерий, а TLR5 распознает флагеллин. Эндосомальные TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 специализируются на распознавании нуклеиновых кислот, которые вырабатываются, в частности, во время вирусных инфекций. Все TLR, за исключением TLR3, используют общий адаптер MyD88, содержащий TIR-домен, который присоединяется к димеризованным на плазматической мембране TLR, приводя к активации ядерного фактора-κB (NF-κB) и других факторов транскрипции, и вызывают экспрессию различных воспалительных цитокинов [19]. Гетеродимеризация TLR рецепторов происходит после их активации и приводит к последующей передаче сигнала внутрь клетки, так как все TLR используют одинаковую принципиальную схему передачи активационного сигнала в ядро.

Связывание соответствующего лиганда со специфическим участком цитоплазматического LRR-домена Толл-рецептора индуцирует образование гомо- или гетеродимера. Это приводит к изменению пространственной ориентации цитозольной части TIR-доменов и внутриклеточному сигналингу [20], либо привлекает сигнальные молекулы к его внутриклеточному домену, что приводит к активации ядерного фактора κB (NF-κB) и секреции провоспалительных цитокинов [21]. Узнавание лигандов внеклеточными лейцин-обогащенными повторностями (LRR) каждого TLR приводит, в частности, к димеризации C-терминальных гомологичных TIR-доменов. Димеризованные TIR-домены формируют основу для привлечения других цитозольных адаптерных молекул, содержащих TIR-домены, которые передают внутриклеточные сигналы [22, 23].

TLR2 может рассматриваться как самый универсальный TLR, поскольку этот рецептор распознает широкий спектр лигандов из различных патогенных источников и взаимодействует с большим количеством других рецепторов. TLR2 экспрессируется на иммунных, эндотелиальных и эпителиальных клетках [24]. TLR2 распознаёт, в частности, липопептиды

и пептидогликаны Грам(+) и Грам(-) бактерий, а также липотейхоевые кислоты Грам(+) бактерий. Структурными родственниками TLR2 являются рецепторы TLR1 и TLR6 [25]. TLR2 образует с этими рецепторами гетеродимеры, которые участвуют в распознавании тонких изменений в липидной части липопротеинов [21, 26]. Гетеродимеризация TLR2 с TLR1 или с TLR6 эволюционно развивалась для расширения спектра лигандов. Это позволяло врожденной иммунной системе распознавать многочисленные различные структуры липопротеинов, присутствующих в различных патогенах [27]. Чтобы связаться со специфическим лигандом, гетеродимеры TLR2 / TLR6 и TLR2 / TLR1 нуждаются в различных ко-рецепторах, в частности RP105 и CD14 / CD36, CD14 / CD36 / MBL, CD14 / дектин-1 и CD14 [28].

Первой стадией в узнавании липопротеинов или липопептидов (ЛП) является их связывание с CD14, индуцирующее физическое сближение CD14 и ЛП с TLR2/TLR1, и образование TLR2 сигнального комплекса [29]. CD36 - скавенджер рецептор 11-класса также способствует распознаванию диацилированных липопептидов комплексом TLR2/6 [30, 31].

TLR1 / TLR2, TLR2 / TLR6

Гетеротипическая ассоциация TLR2, цитоплазматический домен которого в зависимости от природы антигена формирует функциональную пару с TLR1 или с TLR6, была впервые показана на линии клеток макрофагов мышей. Каждый TLR имеет свои собственные специфические характеристики. Когда TLR1 и TLR2 димеризуются, их пространственные конфигурации изменяются, и они образуют общий гидрофобный карман. Триацилированные липопептиды сигнализируют через комплекс TLR1 / TLR2, а диацилированные – через TLR2 / TLR6. Формирование этих комплексов приводит к индукции синтеза цитокинов. Авторы исследования заключили, что цитоплазматические фрагменты TLRs функционально не эквивалентны, поэтому некоторым TLR требуется сборка в гетеромерные комплексы. Такое межрецепторное взаимодействие существенно для эффективного связывания лиганда с TLR2 и для различия между три- и диацилированными липопептидами из различных бактерий [32, 33]. Предполагается, что трансмембранные домены TLR2, TLR6 и TLR1 включаются в регуляцию активности рецепторов [34].

TLR1 / TLR4

TLR1 является одним из наиболее широко экспрессируемых представителей семейства TLR. Экспрессия TLR1 и TLR4 по-разному регулируется на уровне мессенджера в моноцитах. В ответ на ЛПС моноциты быстро снижают регуляцию TLR4 и увеличивают экспрессию TLR1, что предполагает механизм, в котором чувствительность к ЛПС контролируется взаимными изменениями уровней экспрессии этих двух TLR [35].

Экспериментально на эндотелиальных клетках человека было показано, что физическая ассоциация TLR1 с TLR4 снижает ответ клеток на ЛПС. Предполагается, что TLR1 блокирует TLR4-сигналинг, формируя неактивный гетерокомплекс TLR1 / TLR4 вместо активного сигнального комплекса гомодимера TLR4. TLR1 взаимодействует с TLR4 на обеих сторонах плазматической мембраны, но только взаимодействие рецепторов на внешней стороне клетки блокирует функцию TLR4 [36].

TLR2 / TLR4

Формирование гетеродимера TLR2 / TLR4 было впервые описано в работе Wang Y.C et al (2014) [37] на модели внутримозгового кровоизлияния (ICH), играющего решающую роль во вторичном повреждении мозга. Клинические исследования показали, что как TLR2, так и TLR4 могут участвовать в дополнительном повреждении мозга, вызванном кровоизлиянием у пациентов с хронической ишемической болезнью головного мозга. Гемоглобин, высвободившийся при кровоизлиянии, индуцирует сборку гетеродимера TLR2 / TLR4, который опосредует последующую внутриклеточную передачу сигнала к синтезу провоспалительных цитокинов. Авторы считают, что вмешательство в сборку этого гетеродимера может стать новой целью для лечения [38].

В исследованиях *in vitro* на клетках HEK293 показано, что для реализации сигналинга матриксная металлопротеиназа 2 (MMP2) связывается как с TLR2, так и с TLR4, тем самым подтверждая, что TLR2 и TLR4 могут образовывать гетеродимер и запускать MyD88-зависимый сигнальный каскад [39].

В работе Good DW et al (2012) было высказано предположение о возможности одновременной, через рецепторы TLR2 и TLR4, активации клеток почек эндотоксином из *Escherichia coli* K12, что приводило к более выраженному нарушению функции почечных канальцев. Авторы показали, что активация ERK и ингибирование поглощения бикарбоната клетками зависят от взаимодействия между TLR4 и TLR2 [40].

Гетеродимеризацию TLR2 / TLR4 могут индуцировать также низкотоксичные атипичные ЛПС. С помощью FRET-анализа на линии клеток мышинных макрофагов J774 показано, что низкотоксичный атипичный по составу ЛПС из оппортунистического патогена *Ochrobactrum intermedium*, содержащий в составе липида А ненасыщенную ацильную цепь, проявляет слабую воспалительную активность в сравнении с активностью ЛПС из *Escherichia coli*, активирует образование гетеродимерного комплекса TLR2 / TLR4/MD-2 [41].

TLR2 / TLR10

Экспрессия TLR10 показана на клетках селезенки, лимфатических узлов, моноцитах и нейтрофилах человека [42]. TLR10 является трансмембранным белком I-го типа с 3-мя доменами. Второй трансмембранный

домен формирует гетеродимер между TLR10 и другими TLRs, в частности между TLRs 2 и 10 [34, 43]. Лиганды, которые взаимодействуют с TLR2, также считаются лигандами для TLR10. К ним относятся в частности, Pam3Cys и FSL-1. Предполагается, что *Borrelia burgdorferi*, внутриклеточный возбудитель болезни Лайма, которая часто приобретает хроническое течение, является источником PAMP для TLR10.

Regan T. с соавторами (2013) [44] полагают, что гетеродимеризация TLR10 с TLR2 ответственна за сильные ответы на другую хроническую инфекцию, вызванную внутриклеточным возбудителем *Listeria monocytogenes*. TLR10 модулирует TLR2-опосредованные ответы через образование гетеродимеров с TLR1 или TLR6 [45]. Гетеродимеризацию TLR2 / TLR10 могут индуцировать также атипичные ЛПС. Исследуя активацию NF-κB клеток HEK-Null, HEK-TLR2, HEK-TLR1, HEK-TLR6, HEK-TLR10, HEK-TLR2 / TLR1, HEK-TLR2 / TLR6, HEK-TLR2 / TLR10 и относительные уровни mRNA *IL-8* и *TNF* в них, индуцированную ЛПС из *Helicobacter pylori*, авторы установили, что активация NF-κB в HEK-TLR2 / TLR10 клетках была выше, чем в клетках, экспрессирующих другие HEK-TLR комбинации [46].

TLR4 / TLR6

При атеросклерозе и болезни Альцгеймера отложение измененных собственных компонентов окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и амилоида-β запускает затяжную стерильную воспалительную реакцию. Болезнь Альцгеймера ассоциируется с TLRs, в частности с TLR2 и TLR4, которые после связывания с фибриллами амилоидных пептидов (Aβ) играют ведущую роль в развитии нейровоспаления [47]. При болезни Альцгеймера активация микроглии через TLR-рецепторы повышает уровень провоспалительных медиаторов, но снижает их способность к клиренсу Aβ [34, 48]. В литературе имеются доказательства формирования гетерокомплекса TLR4 / TLR6, обеспечивающего внутриклеточный воспалительный сигналинг при болезни Альцгеймера. Процесс гетеродимеризации TLR4 / TLR6 происходит с участием сканенджер-рецептора CD36 и образованием функционального комплекса TLR4 / TLR6 / CD36 [49]. TLR6 совместно с его ко-рецепторами активируют адаптер TIRAP, что приводит к индукции MyD88-зависимого сигнального пути активации NF-κB и к продукции воспалительных цитокинов [50]. Ключевую роль в димеризации рецепторов TLR4 и TLR6 играют трансмембранные домены (ТМД) рецепторов. Liraz S.-G. et al (2017) показали, что нейродегенерацию можно ослабить путем специфического вмешательства в димеризацию TLR4 / TLR6 в микроглиях. Это исследование установило ключевую роль димера TLR4 / TLR6 в генерации гибели нейронов, опосредованной воспалением [51].

Действие ЛПС на TLR4, как правило, обладает протективными свойствами по отношению к развитию воспалительного процесса при бронхиальной астме (БА)

путем стимуляции и привлечения Т-хелперов 1-го типа (Th1). Однако чрезмерное поступление ЛПС в организм ингаляционным путем, или путем транслокации из кишечника, вызывает обратный эффект, приводя к дисбалансу Th1 / Th2-иммунного ответа и к ухудшению течения заболевания [52]. По данным метаанализа, наличие полиморфного участка rs4986791 гена *TLR4* связано с повышенным риском развития БА [53-55].

Образуя гомодимеры или гетеродимеры, TLR способны распознавать молекулярные паттерны патогенных бактерий, вирусов и грибов и вызывать прямые и опосредованные иммунологические эффекты [56]. TLR также влияют на поляризацию и развитие Т-клеток, что является ключевым событием в индукции и сохранении астмы и атопии [57, 58]. Функционально значимые варианты TLR1 и TLR6 напрямую участвуют в развитии астмы. Защитные эффекты при атопической астме были выявлены для однонуклеотидных полиморфизмов в TLR1, TLR6 и TLR10, которые способны образовывать гетеродимеры с TLR2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних десятилетий подтверждают важную роль Toll-рецепторов в патогенезе различных хронических неинфекционных и инфекционных заболеваний человека, аллергических, аутоиммунных заболеваниях и многих других патологических состояниях. Все чаще обострения хронических неинфекционных заболеваний человека провоцируются вирусами, ассоциациями вирусов, бактерий и грибов, что активирует образование гетеродимеров для формирования адекватной защиты организма от патогенов. Например, TLR2 образует гетеродимеры с TLR1 или TLR6 в зависимости от лиганда, а TLR1-TLR2 гетеродимеризация активирует дендритные клетки, В-клетки, NK-клетки, тучные клетки и кератиноциты, активно влияя на функции врожденного и адаптивного иммунитета. Доступная информация о функционировании системы Toll-рецепторов поможет уточнить дефекты в системе врожденного иммунитета и провести комплексную их оценку, что стало основной целью настоящего обзора.

Как отмечалось выше, гетеротипическая ассоциация TLR запускает синтез эффекторных молекул (про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, воспалительные медиаторы). Нарушение регуляции их активности может приводить к развитию неконтролируемого воспаления, что влияет на течение и прогрессирование воспалительных заболеваний. Однако до сих пор многие моменты в реализации TLR-зависимых сигнальных путей и в развитии последующих эффектов гетеродимеров TLR остаются не вполне изученными. Возможно, появление в скором будущем новых данных, позволит получить ответ на роль гетеродимеров TLR и активируемых ими сигнальных путей не только в патогенезе, но и в эффективности лечения. Понимание этих молекулярных механизмов, могло бы способствовать разработке более эффективной стратегии

лечения и улучшению качества жизни пациентов. Особый интерес представляет создание новых таргетных лекарственных препаратов, воздействующих на систему Toll-подобных рецепторов, что является новым направлением в лечении аллергии, аутоиммунной патологии, хронического воспаления. Однако, несмотря на то, что методы лечения, основанные на регуляции активности TLR и их гетеродимеров, имеют огромный потенциал и предполагают многообещающие результаты, требуются дальнейшие исследования, до применения таких препаратов в общеклинической практике.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Государственного задания 2020-2024 гг., номер темы 0576-2020-0002.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Старовойтова Е.А., Малых Р.Д., Балаганская М.А. и др. Хронические неинфекционные заболевания: эффекты сочетанного влияния факторов риска. Профилактическая медицина. 2019; 22(2): 45-50. [Kobyakova OS, Deev IA, Kulikov E, Starovoytova E, Malykh R, Balaganskaya M, et al. Chronic noncommunicable diseases: combined effects of risk factors. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019; 22(2): 45-50. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20192202145
2. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022; 21(4): 32-35. [Prevention of chronic noncommunicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022; 21(4): 32-35. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3235
3. Nejatzadeh A, Eftekhari E, Shekari M, Farshidi H, Davoodi S, Shahmoradi M, et al. Cohort profile: Bandar Kong prospective study of chronic non-communicable diseases. *PLoS One*. 2022; 17(5): e0265388. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0265388
4. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Медицинская иммунология. 2012; 14(1-2): 9-20. [Chereshnev VA, Gusev EY. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Medical immunology*. 2012; 14(1-2): 9-20].
5. Amato M-K, Hennessy C, Shah K, Mayer J. Multi-system Inflammatory Syndrome in an Adult. *J Emerg Med*. 2021; 61(1): e1-e3. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.02.007
6. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*. 2018; 41(4): 1115–1127. doi: 10.1007/S10753-018-0739-1

7. Krejsek J. Defensive and damaging inflammation: basic characteristics. *Vnitr Lek.* 2019; 65(2):76-80.
8. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н., ПолUTOва Н.В. Воспаление – как типовой патологический процесс, лежащий в основе развития различных нозологических форм патологии. Научное обозрение. Реферативный журнал. 2018; 1: 124-128. [Chesnokova NP, Morrison VV, Bizenkova MN, Polutova NV. Inflammation as a typical pathological process underlying the development of various nosological forms of pathology. *Scientific review. Abstract journal.* 2018; 1: 124-128. (In Russ.)]. URL: <https://abstract.science-review.ru/ru/article/view?id=1877>
9. Zielen S, Trischler J, Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015; 11(3): 409-418. doi: 10.1586/1744666X.2015.1012158
10. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388(6640): 394-397. doi: 10.1038/41131
11. Lancaster GI, Khan Q, Drysdale P, Wallace F, Jeukendrup AE, Drayson MT, et al. The physiological regulation of toll-like receptor expression and function in humans. *J Physiol.* 2005; 563(3): 945-955. doi: 10.1113/jphysiol.2004.081224
12. Lundin A, Bok CM, Aronsson L, Bjorkholm B, Gustafsson JA, Pott S, et al. Gut flora, toll-like receptors and nuclear receptors: a tripartite communication that tunes innate immunity in large intestine. *Cell Microbiol.* 2008; 10(5): 1093-103. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01108.x
13. Gay NJ, Gangloff M. Structure and Function of Toll Receptors and Their Ligands. *Ann. Review Biochem.* 2007; 76(1): 141-145. doi: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
14. Li Yu, Wang LT, Chen SW. Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance. *J. Cell. Mol. Med.* 2010; 14(11): 2592-2603. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01127.x
15. Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 388: 621-625. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.08.062
16. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 335-376. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141126
17. Roach JC, Glusman G, Rowen L, Kaur A, Purcell MK, Smith KD, et al. The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102(27): 9577-9582. doi: 10.1073/pnas.0502272102
18. Veltkamp M, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Grutters JC. Genetic variation in the Toll-like receptor gene cluster (TLR10-TLR1-TLR6) influences disease course in sarcoidosis. *Tissue Antigens.* 2012; 79: 25-32. doi: 10.1002/ijc.23826
19. Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Adv Immunol.* 2001; 78: 1-56. Doi: 10.1016/s0065-2776(01)78001-7
20. Lin S-C, Lo Yu-C, Wu H. Helical assembly in the MyD88- IRAK4-IRAK2 complex in TLR/IL-1R signaling. *Nature.* 2010; 465(7300): 885-890. doi: 10.1038/nature09121
21. Manavalan B, Basith S, Choi S. Similar Structure but Different Roles – an Updated Perspective on TLR Structures. *Front. Physiol.* 2011; 2: 1-13. doi: 10.3389/fphys.2011.00041
22. Oliveira-Nascimento L, Massari P, Wetzler LM. The Role of TLR2 in Infection and Immunity. *Front. Immunol.* 2012; 18: 79. doi: 10.3389/fimmu.2012.00079
23. Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways. *Front Immunol.* 2014; 5: 461. doi: 10.3389/fimmu.2014.00461
24. Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, Bryant CE. Assembly and localization of Toll-like receptor signaling complexes. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14: 546-558. doi: 10.1038/nri3713
25. Flo TH, Halaas O, Torp S, Ryan L, Lien E, Dybdahl B, et al. Differential expression of Toll-like Receptor 2 in human cells. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 69(3): 474-481. doi: 10.1189/jlb.69.3.474
26. Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, et al. TLR6: a novel member of an expanding Toll-like receptor family. *Gene.* 1999; 231: 59-65. doi: 10.1016/S0378-1119(99)00098-0
27. Long EM, Millen B, Kubes P, Robbins SM. Lipoteichoic Acid Induces Unique Inflammatory Responses When Compared to Other Toll-like Receptor 2 Ligands. *PLoS ONE.* 2009; 4: e5601. doi: 10.1371/journal.pone.0005601
28. Farhat K, Riekenberg S, Heine H, et al. Heterodimerization of TLR2 with TLR1 or TLR6 expands the ligand spectrum but does not lead to differential signaling. *J. Leukocyte Biol.* 2008; 83(3): 692-701. doi: 10.1189/jlb.0807586
29. Matsushima BN, Takatsuka S, Miyashita H, Kretsinger RH. Leucine rich repeat proteins: 8sequences, mutations, structures and diseases. *Protein and Peptide Letters.* 2019; 26(2): 108-131. doi: 10.2174/0929866526666181208170027
30. Manukyan M, Triantafilou K, Triantafilou M, Mackie A, Nilsen N, et al. Binding of Lipopeptide to CD14 Induces Physical Proximity of CD14, TLR2 and TLR1. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35: 911-921. doi: 10.1002/eji.200425336
31. Chávez-Sánchez L, Garza-Reyes MG, Espinosa-Luna JE, Chávez-Rueda K, Legorreta-Haquet MV, Blanco-Favela F. The Role of TLR2, TLR4 and CD36 in Macrophage Activation and Foam Cell Formation in Response to OxLDL in Humans. *Hum. Immunol.* 2014; 75: 322-329. doi: 10.1016/j.humimm.2014.01.012
32. Hoebe K, Georgel P, Rutschmann S, Du X, Mudd S, Crozat K, et al. CD36 is a sensor of diacylglycerides. *Nature.* 2005; 433: 523-527. doi: 10.1038/nature03253
33. Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, et al. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000; 97: 13766-13771. doi: 10.1073/pnas.250476497
34. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011; 34: 637-50. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006

35. Reuven EM, Fink A, Shai Y. Regulation of innate immune responses by transmembrane interactions: lessons from the TLR family. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1838: 1586–1593. doi: 10.1016/j.bbammem.2014.01.020
36. Visintin A, Mazzoni A, Spitzer JH, Wyllie DH, Dower SK, Segal DM. Regulation of Toll like receptors in human monocytes and dendritic cells. *J. Immunol.* 2001; 166: 249–255. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.249
37. Spitzer JH, Visintin A, Mazzoni A, Kennedy MN, Segal DM. Toll-like receptor 1 inhibits Toll-like receptor 4 signaling in endothelial cells. *Eur. J. Immunol.* 2002; 32: 1182–1187. doi: 10.1002/1521-4141(200204)32:4<1182::AID-IMMU1182>3.0.CO;2-9
38. Wang YC, Zhou Y, Fang H, Lin S, Wang PF, Xiong RP, et al. Toll-like Receptor 2/4 .Heterodimers Mediates Inflammatory Injury In Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol.* 2014; 75: 876–889. doi: doi.org/10.1002/ana.24159
39. Muniz-Bongers LR, McClain CB, Saxena M, Bongers G, Merad M, Bhardwaj N. MMP2 and TLRs Modulate Immune Responses in the Tumor Microenvironment. *JCI Insight.* 2021; 6: e144913. doi: 10.1172/jci.insight.144913
40. Good DW, George T, Watts BA. Toll-Like Receptor 2 is required for LPS Induced Toll-like Receptor 4 Signaling and Inhibition of Ion Transport in Renal Thick Ascending Limb. *J Biol Chem.* 2012; 287(24): 20208–20. doi: 10.1074/jbc.M111.33625536
41. Francisco S, Billod J-M, Merino J, Punzón C, Gallego A, Arranz A, et al. Induction of TLR4/TLR2 Interaction and Heterodimer Formation by Low Endotoxic Atypical LPS. *Front. Immunol.* 2021; 12: 748303. doi: 10.3389/fimmu.2021.748303
42. Chuang TH, Ulevitch RJ. Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta.* 2001; 1518(1-2): 157–161. doi: 10.1016/S0167-4781(00)00289-X
43. Godfroy JI, Roostan M, Moroz YS, Korendovych IV, Yin H. Isolated Toll-like receptor transmembrane domains are capable of oligomerization. *PLoS One.* 2012; 7: e48875. doi: 10.1371/journal.pone.0048875
44. Regan T, Ken Nall K, Ruaidhri Carmody R, et al. Identification of TLR10 as a key mediator of the inflammatory response to *Listeria monocytogenes* in intestinal epithelial cells and macrophages. *J Immunol.* 2013; 191: 6084–6092. doi: 10.4049/jimmunol.1203245
45. Oosting M, Cheng S-C, Bolscher MJ, et al. Human TLR10 is an anti-inflammatory pattern-recognition receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111(42): E4478–E4484. doi: 10.1073/pnas.1410293111
46. Nagashima H, Iwatani S, Cruz M, et al. Toll-like Receptor 10 in *Helicobacter pylori* Infection. *J. Infect. Diseases.* 2015; 212: 1666–76. doi: 10.1093/infdis/jiv270
47. Landreth GE, Reed-Geaghan EG. Toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009; 336: 137–153. doi: 10.1007/978-3-642-00549-7_8
48. Kim C, Ho D-H, Suk J-E, et al. Neuron-Released Oligomeric α -Synuclein Is an Endogenous Agonist of TLR2 for Paracrine Activation of Microglia. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1562. doi: 10.1038/ncomms2534
49. Stewart CR, Stuart LM, Wilkinson K, van Gils JM, Deng JSh, Halle A, et al. CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer. *Nat. Immunol.* 2010; 11: 155–161. doi: doi.org/10.1038/ni.1836
50. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nature Immunology.* 2010; 11: 373–384. doi: doi.org/10.1038/ni.1863
51. Shmuel-Galia L, Klug Y, Porat Z, Charni M, Zarmi B, Shai Y. Intramembrane attenuation of the TLR4-TLR6 dimer impairs receptor assembly and reduces microgliamediate. Intramembrane attenuation of the TLR4-TLR6 dimer impairs receptor assembly and reduces microglia-mediated neurodegeneration. *J. Biol. Chem.* 2017; 292(32): 13415–13427. doi: 10.1074/jbc.M117.784983
52. Simpson A, Martinez FD. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40(2): 209–23. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03391.x
53. Zhao JL, Shang HH, Cao XP, Huang YaL, Fang XYu, Zhang ShD, et al. Association of polymorphisms in TLR2 and TLR4 with asthma risk: an update meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(35): 7909. doi: 10.1097/MD.00000000000007909
54. Li ShJ, Xie XM, Song Ya, Jiang HX, Wu XJ, Su XF, et al. Association of TLR4 (896A/G and 1196C/T) gene polymorphisms with asthma risk: a metaanalysis. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 3591–9. doi: 10.12659/msm.895380
55. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Association of single nucleotide polymorphisms in toll-like receptor genes with asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2015; 7(2): 130–40. doi: 10.4168/aaair.2015.7.2.130
56. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001; 2: 675–80. doi: 10.1038/90609
57. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388: 394–7. doi: 10.1038/41131
58. Cohn L, Tepper JS, Bottomly K. IL-4-independent induction of airway hyperresponsiveness by Th2, but not Th1, cells. *J Immunol.* 1998; 161: 3813–6.

Сведения об авторах

Прохоренко Изабелла Рувимовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Больница Пущинского научного центра РАН»; e-mail: isabella03@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0787-7679>

Косякова Нинель Ивановна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по науке, заведующая отделением аллергологии и иммунологии ФГБУЗ «Больница Пущинского научного центра РАН»; e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>

Грачёв Сергей Витальевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры Патологической физиологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова; e-mail: grachevscience@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4280-3920>

Information about the authors

Isabella R. Prokhorenko – Dr. Sc. (Bio.), Hospital of Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: isabella03@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0787-7679>

Ninel I. Kosyakova – Dr. Sc. (Med), Hospital of Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, e-mail: nelia_kosiakova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6541-9887>

Sergey V. Grachev – Dr. Sc. (Med), Member of the Russian Academy of Sciences, e-mail: grachevscience@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4280-3920>