

## Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы

О.Ю.Кытикова , Т.П.Новгородцева, Ю.К.Денисенко, М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко

Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения: 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 73Г

### Резюме

В течение последнего десятилетия темой значительного числа исследований явилась роль в патогенезе заболеваний дыхательных путей (ДП) Toll-подобных рецепторов (*Toll-like-receptors* – TLRs). Представлены данные о том, что TLRs-сигнализация может быть направлена как на успешное нивелирование воспалительной реакции в ДП, так и на ее развитие и усугубление. Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание ДП, обусловленное влиянием генетических факторов, аллергенов или микробных агентов, в патогенезе которого важную роль играют TLRs. TLRs распознают широкий спектр микробных, эндогенных молекул и аллергенов воздушной среды, оказывая влияние на аллергическую сенсибилизацию. Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции, вызывающие тяжелые обострения БА. TLRs экспрессируются на кроветворных и негемопоэтических клетках ДП, которые при активации агонистами TLRs играют иммуномодулирующую роль в развитии БА. TLRs в настоящее время используются в качестве возможных мишеней для разработки лекарств по причине их участия во врожденном и адаптивном иммунитете и способности адаптивного Th-ответа. Понимание механизмов и путей, с помощью которых TLRs участвуют в патогенезе БА, способствует созданию новых стратегий контроля над БА.

**Ключевые слова:** Toll-подобные рецепторы, бронхиальная астма, патофизиология.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А. Toll-подобные рецепторы в патофизиологии бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 348–354. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354

## Toll-like receptors in pathophysiology of asthma

Oxana Yu. Kytikova , Tatyana P. Novgorodtseva, Yuliya K. Denisenko, Marina V. Antonyuk, Tatyana A. Gvozdenko

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment: ul. Russkaya 73G, Vladivostok, 690105, Russia

### Abstract

In the last decade, significant research has been focused on *Toll*-like receptors (TLRs) in the pathogenesis of respiratory diseases. The presented data show that TLR-mediated signaling can be directed both at the successful alleviation of the inflammatory reaction in the respiratory tract, and at its development and aggravation. Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract caused by genetic factors, allergens, or microbial agents. TLRs play an important role in the pathogenesis of asthma. TLRs recognize a wide range of microbial molecules, endogenous molecules, and air allergens and modulate the allergic sensitization. An important feature of TLRs is their participation in the development of an immune response to viral and bacterial infections that cause severe exacerbations of asthma. TLRs are expressed on hematopoietic and non-hematopoietic airway cells, which play an immunomodulatory role in the development of asthma when activated by TLRs agonists. Due to the involvement of TLRs in innate and adaptive immunity and the ability to regulate adaptive Th-response, these receptors are currently being used as possible targets for drug development. Therefore, understanding the mechanisms and ways in which TLRs are involved in the pathogenesis of asthma may suggest new strategies for controlling the disease.

**Key words:** *Toll*-like receptors, asthma, pathophysiology.

**Conflict of interests.** The authors have stated no conflict of interest.

For citation: Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. *Toll*-like receptors in pathophysiology of asthma. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 348–354 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-348-354

Бронхиальная астма (БА) – хроническое гетерогенное воспалительное заболевание высоковариабельного течения, вызванное триггерным влиянием ассоциаций генетических и экологических факторов [1]. Распространенность БА в промышленно развитых странах неуклонно растет, особенно среди детского населения. Считается, что к 2025 г. страдать данным заболеванием будут > 100 млн человек в мире [2]. Подобное состояние вопроса свидетельствует о мировой актуальности проблемы и сложности ее решения.

Классическая форма БА представляет собой заболевание, проявляющееся обратимой обструкцией дыхательных путей (ДП) и лимфоцитарным воспалением, характеризующимся неподслизистым скоплением эозинофилов, продукцией иммуноглобулинов (Ig) E и развитием атопии [3]. Основным механизмом воспаления при БА – иммунный. Клетки иммунной системы (эозинофилы, лимфоциты и нейтрофилы) могут взаимодействовать с эпителиальными клетками и вызывать гиперреактивность бронхов, гиперсекрецию

слизи, ремоделирование ДП и их стеноз [4]. Гетерогенность БА подчеркивается различными фенотипами заболевания [5], которые, в частности, могут быть классифицированы в зависимости от типа воспаления и роли цитокинов Th2-профиля (T2-хелперы) в его формировании (интерлейкины (IL)-4, -5, -13, -4, -5). Указанные фенотипы делятся на 2 группы:

- БА с высоким уровнем Th2-ответа (аллергическая, аспириновая, поздняя эозинофильная, БА с развитием бронхоспазма на физическую нагрузку);
- БА, для которой участие Th2-клеток в развитии воспаления не характерно (ассоциированная с ожирением, нейтрофильная БА курильщиков, малогранулоцитарная, БА с очень поздним дебютом) [6].

Подобная гетерогенность свидетельствует о том, что в механизм воспаления ДП при БА могут быть вовлечены очень многие составляющие. Таким образом, дальнейшее изучение патогенеза БА является обязательным условием для ее успешного лечения.

В последнее время все больше внимания уделяется *Toll*-подобным рецепторам (*Toll-like-receptors* — TLRs), которые являются основными участниками как врожденных, так и адаптивных иммунных реакций [7]. TLRs широко представлены на поверхности различных клеток иммунной системы (макрофаги, дендритные, тучные клетки, нейтрофилы, базофилы, В- и Т-клетки, натуральные киллеры) и неиммунных (фибробласты, эпителиальные клетки, кератиноциты) клетках. Данные рецепторы экспрессируются не только в клетках ДП, но и при активации агонистами TLRs играют иммуномодулирующую роль в развитии хронической бронхолегочной патологии [8]. Кроме того, именно TLRs представляют собой первую линию защиты слизистой оболочки, участвуя в распознавании, обработке и устранении патогенных микроорганизмов, эндогенных молекул и аллергенов воздушной среды [9]. Очевидно, что эффективным направлением для подавления воспаления ДП, эозинофилии и гиперреактивности ДП может являться всестороннее изучение функционирования данных рецепторов [10].

### **Toll-подобные рецепторы**

Рецепторы распознавания паттерна или образ-распознающие рецепторы (*pattern recognition receptors* — PRRs) представляют собой белки, локализованные на поверхности клеток иммунной системы, активно способствующие обнаружению экзогенных или эндогенных молекул (молекулярных паттернов), образованных от патогенных микроорганизмов. Функционально данные рецепторы делятся на сигнальные (TLRs) и эндоцитозные (маннозные рецепторы макрофагов).

TLRs распознают патогены, локализованные внеклеточно или находящиеся в эндосомах. Идентифицированы 13 TLRs человека (TLRs1–13). Каждый из TLRs отвечает за распознавание определенного набора молекулярных паттернов. После синтеза TLR3, -7, -8 и -9 находятся в эндоплазматическом ретикулуме и переходят в эндолизосомный отдел клетки

при ее активации (эндосомальные TLRs), в то время как TLR1, -2, -4, -5, -6 и -10 локализируются только на плазматической мембране клеток (TLRs, экспрессируемые на клеточной мембране или поверхностные TLRs) [11]. Лигандами для TLRs, экспрессируемых на мембране клетки, служат компоненты микробных мембран, бактериальные протеины и белки вирусов, для эндосомальных TLRs — нуклеиновые кислоты микробов. В распознавание лигандов в наибольшей степени вовлечены TLR2, -4, -7, -8 и -9 [12].

Структура TLRs представлена двумя доменами. На N-концевой части TLRs располагается LRR-домен (*leucine-rich repeat domain*), связывающий лиганд. На C-концевой части TLRs располагается TIR-домен (*Toll/interleukin-1 receptor and resistance domain*), локализованный в цитоплазме и взаимодействующий с молекулами сигнальных путей [10]. Стимуляция TLRs через TIR-домен передает сигнал через адапторные молекулы *myeloid differentiation protein-88* (MyD88), TIRAP (TIR-доменсодержащие адапторы), TICAM1 (*TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$*  — TRIF), TICAM2 (*TIR-containing adapter molecule*) на соответствующие киназы, которые активируют факторы транскрипции (NF- $\kappa$ B, AP-1 и IRF), ответственные как за индукцию врожденного иммунного ответа посредством экспрессии различных провоспалительных цитокинов и антимикробных факторов, так и за стимуляцию приобретенного иммунного ответа через влияние на созревание дендритных клеток, презентации антигенов и ряд других процессов [7]. Все TLRs (кроме TLR3, передающего сигнал через TRIF) реализуют свое действие посредством сигнального пути MyD88. TLR4 активирует как MyD88-зависимые, так и эндосомальные и TRIF-зависимые сигнальные пути [10].

Таким образом, TLRs распознают значительное количество лигандов, что предполагает научный интерес к их изучению в качестве перспективной терапевтической мишени при БА. Стоит отметить, что роль TLRs в патофизиологии БА остается трудным и перспективным для решения вопросом, при ответе на который требуются дальнейшие исследования [12].

### **Toll-подобные рецепторы и бронхиальная астма**

TLRs широко экспрессируются в клетках ДП [8].

Основой аллергического воспаления при БА является атопический Th2-иммунный ответ, механизм развития которого до конца неясен, но в его развитие должны быть обязательно вовлечены клетки ДП, вид TLR, распознающего микробный паттерн (TLR2, -4 и -6) и клеточное микроокружение. Тучные клетки экспрессируют большинство поверхностных и эндосомальных TLRs и активно участвуют в аллергических реакциях посредством TLR-индуцированной секреции цитокинов и хемокинов, инициирующих Th2-иммунный ответ [13]. Стимуляция TLRs на эозинофилах также приводит к повышению их активности и высвобождению цитокинов [14]. В свою очередь, базофилы и нейтрофилы вносят вклад в развитие атопической и неатопической БА [15]. Так, активация

базофильных TLRs поддерживает аллергические реакции за счет увеличения продукции IL-4, -8 и -13 [13].

Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции, вызывающие тяжелые обострения БА. Поэтому дефекты сигнализации TLRs коррелируют как с развитием БА, так и с рецидивирующими вирусными инфекциями [8]. Установлено, что стимуляция TLRs в эндотелиальных клетках и фибробластах, которые играют ключевую роль в иммунных реакциях легких и воспалении ДП, оказывают резкое влияние на фазу сенсibilизации [16]. Лигандированные TLRs индуцируют окислительный стресс, стимулируют высвобождение факторов роста и цитокинов, связанных с ремоделированием ДП [17]. Именно данные рецепторы опосредуют взаимодействие между врожденным, адаптивным иммунитетом и клеточным повреждением [18].

Возрастающее количество косвенных доказательств подразумевает чрезвычайно важную роль TLRs в патофизиологии БА [7, 8, 19, 20], однако в настоящее время очевидная причастность TLRs к данному заболеванию не определена должным образом и нуждается в детализации [21]. Представлены данные о том, что TLRs-сигнализация может быть направлена как на успешное нивелирование воспалительной реакции в ДП, так и на ее развитие и усугубление [7, 18, 22, 23]. Так, существует гигиеническая гипотеза (*hygiene hypothesis*), свидетельствующая о том, что некоторые микробные агенты активируют TLRs и могут участвовать в развитии БА и аллергопатологии [24, 25]. Бактериальные продукты также оказывают иммунорегуляторное воздействие при БА посредством рекрутирования Т-регуляторных клеток (Treg) в ДП и активации дендритных клеток слизистой оболочки с помощью TLRs-зависимой сигнализации [26]. По результатам текущих исследований подтверждена концепция о том, что изменения микробиома в раннем возрасте также оказывают влияние на активацию TLRs, что приводит к повышению риска развития БА и аллергии [27]. Таким образом, ускоренное увеличение заболеваемости аллергической БА может быть связано с модификацией микробиома, что приводит к aberrантной активации TLRs. Очевидно, что дальнейшее изучение функционирования данных рецепторов может являться перспективным направлением для разработки новых и эффективных методов лечения БА [10].

В настоящее время в патогенезе БА активно изучается роль как эндосомальных TLRs, так и TLRs, экспрессируемых на клеточной мембране [19].

**Toll-подобные рецепторы, экспрессируемые на клеточной мембране (TLR1, -2, -4, -5, -6, -10).** Наибольший интерес в патофизиологии БА представляют TLR2 и -4, экспрессируемые на клеточной мембране [28].

TLR2 является главным рецептором, распознающим компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий и микобактерий. Установлено, что экспрессия TLR2 у больных БА значительно выше, чем у здоровых лиц [29]. По данным некоторых ра-

бот подчеркивается особая важность членов подсемейства TLR2 в патофизиологии БА у детей, что требует дальнейшего изучения [20]. TLR2 играет важную роль в регулировании воспаления посредством рецептора NLRP3 (*nod-like receptor with pyrin domain containing-3*) [30]. Данный рецептор признан центральной воспалительной молекулой в PRR-путях, играющих значимую роль в индукции и прогрессировании воспаления за счет влияния на секрецию различных воспалительных цитокинов [31]. Рецептор, активированный пролифератором пероксисом (*peroxisome proliferator activated receptor – PPAR $\gamma$* ), экспрессируется в эпителиальных клетках, макрофагах, лимфоцитах и дендритных клетках слизистой оболочки ДП, а также в жировой ткани, участвуя в метаболизме липидов и глюкозы [32]. Связывание PPAR $\gamma$  со специфическими лигандами регулирует транскрипцию генов-мишеней, ингибирует активацию иммунных клеток и экспрессию воспалительных факторов [33]. NLRP3 играет ключевую роль в активации TLR2, которая зависит от связывания белка MyD88 [34], активирующего NF- $\kappa$ B и сигнальные молекулы, такие как митоген-активированный белок, что говорит о том, что TLR2 играет важную роль в регулировании воспаления посредством рецептора NLRP3 [35]. В исследовании *J. Lv et al.* обнаружена преимущественная активация TLR2 в ответ на действие аллергенов в эпителиальных клетках легких, но не в дендритных клетках, что приводит к рекрутингу циркулирующих базофилов в легкое через C-C хемокин лиганд-2 (C-C chemokine ligand-2 – CCL2) [9]. При экспрессии TLR2 увеличивалась продукция стромального лимфопоэтина тимуса (*thymic stromal lymphopoietin – TSLP*) через NF- $\kappa$ B- и JNK-сигнальные пути, предрасполагая к инициации воспаления Th2-типа. И наоборот, при дефиците TLR2 нарушалась секреция TSLP и CCL2, уменьшалась инфильтрация легочных базофилов и повышалась устойчивость к развитию Th2-ответа. Данные результаты показывают провоспалительную роль эпителиальных клеток ДП, реализующуюся через TLR2-зависимую продукцию TSLP, которая может играть важную роль в терапии аллергической БА.

По результатам некоторых исследований показано, что активация агонистов TLR2 приводит к ингибированию развития БА [22, 36]. В то же время по данным других работ отмечено, что активация данного рецептора может способствовать развитию аллергической БА [23]. В экспериментальной модели БА добавление лиганда TLR2 (*Pam3Cys*) аналогично потенцировало аллергическую сенсibilизацию [37]. Отмечено, что бактериальные продукты оказывают иммунорегуляторное воздействие при БА посредством TLRs-зависимой сигнализации, особенно через TLR2 [26].

*S.C. Eisenbarth et al.* показано, что именно TLR4 необходима для развития аллергической реакции [38]. Стимуляция TLR4 на тучных клетках усугубляет течение экспериментальной БА [39]. Среди факторов окружающей среды, которые могут влиять на развитие аллергических заболеваний, особое значение имеет эндотоксин (липополисахарид, LPS) [40]. Большин-

ство природных аллергенов не только «загрязнены» LPS, но и имеют структурную гомологию с TLR4. Липополисахарид грамотрицательных бактерий является лигандом TLR4. По данным экспериментальных исследований подтверждено, что воздействие эндотоксина может не только защищать, но и индуцировать или усугублять течение БА в зависимости от возраста животных в экспериментальной модели, концентрации и периода воздействия эндотоксина [41].

Возраст – важный фактор, оказывающий влияние на TLR4-опосредованный Th2-ответ при воздействии LPS. Как правило, сигнализация, осуществляемая через TLR4, во врожденных иммунных клетках сопровождается продукцией Th1 (T1-хелперы) и последующим развитием клеточного иммунитета Th1/Th17 [11, 42]. В раннем возрасте активность TLR4 снижается, а иммунный баланс смещается в сторону Th2-ответа и сопровождается повышением восприимчивости к развитию аллергических заболеваний [43]. Так, при воздействии LPS на новорожденных мышей ингибируется воспаление и гиперреактивность ДП, а также экспрессия цитокинов Th2-типа, что указывает на то, что воздействие антигена может обеспечить толерантность и гипореактивность к аллергенам окружающей среды [41].

Исследовано влияние аллергенов, полученных из грибов *Aspergillus spp.*, на индукцию воспаления ДП [44]. Установлено, что именно TLR4 важен для индукции воспаления грибковыми протеиназами [44]. При контакте с домашними животными, такими как кошки и собаки, также значительно усугубляется течение БА через стимуляцию TLR4-сигнализации [45]. Несмотря на результаты исследований, по данным которых указывается на важную роль TLR4 в индукции гиперчувствительности ДП [38], более существенное значение в развитии экспериментальной БА отводится экспрессии MyD88 [46, 47], которая может считаться ключевой молекулой в сигнале TLRs и представлять существенный интерес в развитии БА [38]. В то же время по данным некоторых работ показано, что БА также индуцируется у TLR4-или MyD88-дефицитных мышей, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Таким образом, активация аллергенами TLR2 и -4 сопровождается преимущественным формированием Th2-ответа и развитием аллергического воспаления. Стоит отметить, что TLR2 и -4 также вовлечены в формирование нейтрофильного воспаления, характерного для фенотипов БА с низким уровнем Th2-ответа, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания.

Помимо TLR2 и -4, представляющих значительный научный интерес в связи с их вовлеченностью в патогенез БА, другие TLR, экспрессируемые на клеточной мембране, также активно изучаются в последнее время. Так, экспрессия TLR1 существенно повышается у больных БА [29], однако при активации агонистов TLR1 развитие БА ингибируется [22, 36], в то время как активация данных рецепторов способствует его развитию [23]. У больных тяжелой БА выявлен более низкий уровень TLR5, в то время как экспрессия

данного рецептора у пациентов с БА легкой степени аналогична таковой у здоровых [48]. Установлен значительно более низкий уровень экспрессии TLR6 у больных БА по сравнению таковой у здоровых [29]. По данным экспериментальных исследований показано, что агонисты TLR6 ослабляют хроническое аллергическое воспаление ДП [36]. *M. Korppi* и *S. Törmänen* установлено, что варианты генотипов TLR1 и TLR10 связаны с большим риском развития БА после перенесенного бронхита в детском возрасте (в 5–7 и 11–13 лет) [20]. Таким образом, все TLRs, экспрессируемые на клеточной мембране, играют значимую роль в патофизиологии БА и их дальнейшее изучение может являться эффективным направлением при подавлении воспаления ДП.

**Эндосомальные Toll-подобные рецепторы (TLR3, -7, -8, -9).** Клинические проявления БА являются результатом гиперреактивности ДП к различным триггерам, таким как аэроаллергены, вирусные и бактериальные компоненты. Вирусные и бактериальные инфекции вызывают тяжелые обострения БА. Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на данные инфекции [8]. Все эндосомальные TLRs распознают нуклеиновые кислоты микробов, TLR3 распознает двухцепочечную РНК, TLR7 и TLR8 – одноцепочечную РНК, а TLR9 распознает ДНК [49].

Возможным механизмом усиления воспаления ДП у больных БА при присоединении вирусной инфекции является активация TLR3 [50]. Экспериментально установлено, что введение синтетического агониста TLR3 с вдыхаемым аллергеном приводит к развитию аллергических реакций [51].

TLR7- и -8, экспрессируемые в эозинофилах, также могут быть ответственны за обострение БА при развитии вирусной инфекции [14]. *L. Hatchwell et al.* исследована роль TLR7 в обострении вирусной БА в эксперименте [52]. Установлено, что отсутствие TLR7 у мышей с аллергической БА приводит к ускорению репликации риновируса, что поддерживает эозинофильное воспаление и гиперреактивность ДП. Функция TLR7 заключается в обеспечении противовирусной защиты ДП благодаря распознаванию вирусной РНК. Кроме того, экспрессия TLR7 у пациентов с тяжелой БА заметно ниже, чем у здоровых лиц [53]. В то же время по результатам экспериментов, проведенных *in vitro*, выявлено, что стимуляция TLR7 в нервных волокнах ДП приводит к бронходилатации за счет производства оксида азота, подтверждая важную роль данного рецептора в физиологии и патологии бронхолегочной системы [54]. TLR8 обладает функциональной схожестью с TLR7, возможно, в связи с этим его изучению не уделяется пристального внимания.

TLR9 представлен главным образом в разнообразных иммунных клетках [55]. По результатам ряда исследований показано, что TLR9 имеет потенциал в качестве профилактической и терапевтической цели при БА, т. к. природными лигандами TLR9 служат участки ДНК бактерий и вирусов [49, 56]. У больных БА в респираторных эпителиальных

клетках продуцируется значительно больше IL-25, чем у практически здоровых людей и это является ответом на активацию рецептора TLR9 [57]. Активация TLR9 способствует развитию Th1-типа иммунного ответа и снижению уровня цитокинов Th2-типа (IL-4, -5, -12, -1 $\beta$ ). Возможно, усиление Th1-типа иммунного ответа является механизмом, с помощью которого TLR9 ингибирует активацию воспаления Th2-типа [58]. Показано, что TLR9 подавляет развитие ремоделирования ДП. TLR9, экспрессируемый в эозинофилах, вовлечен в обострение БА при возникновении вирусной инфекции [14]. Таким образом, воздействие на TLR9 может в конечном итоге предотвратить воспаление ДП. В работе *L. Shan et al.* выявлены значимые корреляции между TLR9- и -7 и детской БА [59]. В эксперименте при использовании агониста TLR9 развитие БА подавлялось [60].

Таким образом, все эндосомальные TLRs связаны с индукцией астматического воспаления и его обострениями [61] при наибольшей вовлеченности в данный процесс TLR7, -8, -9. Внутриклеточные TLRs вызывают преимущественно формирование Th1-ответа. Очевидно, что эндосомальные TLRs играют немаловажную роль в патофизиологии БА и могут являться перспективной мишенью для купирования хронического воспаления ДП.

На основании представленных литературных данных можно заключить, что TLRs играют ключевую роль в обнаружении патогенов и реагировании на них, поэтому дальнейшее изучение данных рецепторов может являться эффективным направлением для лечения БА. По результатам современных исследований продемонстрировано, что агонисты, адъюванты и антагонисты TLRs эффективны в лечении заболеваний ДП [18]. Так, при воздействии агонистов TLRs, особенно липополисахаридов, у детей раннего возраста обуславливает развитие выраженной защиты от аллергических заболеваний в более старшем возрасте [27]. Известно, что агонисты TLRs действуют как адъюванты и благоприятствуют развитию Th1 / Th17-иммунного ответа, поэтому используются для разработки вакцин [28].

Дальнейшее изучение роли TLRs в патогенезе БА является эффективным направлением современных исследований, требующим пристального внимания.

## Заключение

БА — хроническое воспалительное заболевание ДП, обусловленное влиянием генетических факторов, аллергенов или микробных агентов, в патогенезе которого существенную роль играют TLRs благодаря способности к регуляции адаптивного Th-ответа. Важной особенностью TLRs является их участие в развитии иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции, вызывающие тяжелые обострения БА. Поэтому дефекты сигнализации TLRs коррелируют как с развитием БА, так и с рецидивирующими вирусными инфекциями. Хотя в настоящее время очевидная причастность данных рецепторов к БА не определена должным образом и нуждается в детализации, важная

роль в патофизиологии данного заболевания отводится как эндосомальным TLRs, так и TLRs, экспрессируемым на клеточной мембране. Эндосомальные TLRs связаны с индукцией астматического воспаления и его обострениями (TLR3, -7, -8 и -9). Внутриклеточные TLRs вызывают преимущественно формирование Th1-ответа. Наибольший интерес в патофизиологии БА представляют TLR2 и -4, экспрессируемые на клеточной мембране. Активация аллергенами TLR2 и -4 сопровождается преимущественным формированием Th2-ответа и развитием аллергического воспаления. Стоит отметить, что TLR2 и -4 также вовлечены в формирование нейтрофильного воспаления, характерного для фенотипов БА с низким уровнем Th2-ответа, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания.

Из-за участия TLRs во врожденном и адаптивном иммунитете эти рецепторы в настоящее время используются в качестве возможных мишеней для разработки лекарств. Поэтому дальнейшее изучение механизмов функционирования данных рецепторов и понимание путей, с помощью которых они участвуют в патогенезе БА, может способствовать появлению новых и эффективных стратегий контроля над БА.

## Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf> [Accessed: May 23, 2021].
2. Tsabouri S., Mavroudi A., Feketea G., Guibas G.V. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 82. DOI: 10.3389/fped.2017.00082.
3. Wang Q., Imam M.U., Yida Z., Wang F. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) as a target for concurrent management of diabetes and obesity-related cancer. *Curr. Pharm. Des.* 2017; 23 (25): 3677–3688. DOI: 10.2174/1381612823666170704125104.
4. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонык М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2017; (64): 94–100. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegочnyh-zabolevaniy> / Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. [Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2017; (64): 94–100. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegочnyh-zabolevaniy> (in Russian).
5. Кыткова О.Ю., Антонык М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм.* 2018; 15 (4): 9–14. DOI: DOI: 10.14341/omet9578. / Kytikova O. Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodceva T.P. [Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity]. *Ozhirenie i metabolizm.* 2018; 15 (4): 9–14. DOI: 10.14341/omet9578 (in Russian).
6. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 650–658. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03929.x.
7. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1027. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01027.
8. Christou E.A.A., Giardino G., Stefanaki E., Ladomenou F. Asthma: An undermined state of immunodeficiency. *Int. Rev. Immunol.* 2019; 38 (2): 70–78. DOI: 10.1080/08830185.2019.1588267.
9. Lv J., Yu Q., Lv J. et al. Airway epithelial TSLP production of TLR2 drives type 2 immunity in allergic airway inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (11): 1838–1850. DOI: 10.1002/eji.201847663.

10. Mirotti L., Alberca Custódio R.W., Gomes E. et al. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front. Immunol.* 2017; 8: 47. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00047.
11. De Nardo D. Toll-like receptors: activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine.* 2015; 74 (2): 181–189. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.02.025.
12. Shim J.U., Lee S.E., Hwang W. et al. Flagellin suppresses experimental asthma by generating regulatory dendritic cells and T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (2): 426–435. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.07.010.
13. Suurmond J., Dorjée A.L., Knol E.F. et al. Differential TLR-induced cytokine production by human mast cells is amplified by FcεRI triggering. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (4): 788–96. DOI: 10.1111/cea.12509.
14. Kvarnhammar A.M., Cardell L.O. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. *Immunology.* 2012; 136 (1): 11–20. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x.
15. Kim D.H., Choi E., Lee J.S. et al. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0125983. DOI: 10.1371/journal.pone.0125983.
16. Tan A.M., Chen H.C., Pochard P. et al. TLR4 signaling in stromal cells is critical for the initiation of allergic Th2 responses to inhaled antigen. *J. Immunol.* 2010; 184 (7): 3535–3544. DOI: 10.4049/jimmunol.0900340.
17. Tian B., Zhao Y., Sun H. et al. BRD4 mediates NF-κB-dependent epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis via transcriptional elongation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 311 (6): L1183–1201. DOI: 10.1152/ajplung.00224.2016.
18. Bezemer G.F.G., Sagar S., van Bergenhenegouwen J. et al. Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64 (2): 337–358. DOI: 10.1124/pr.111.004622.
19. Athari S.S., Athari S.M., Beyzay F. et al. Critical role of Toll-like receptors in pathophysiology of allergic asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 21–27. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.11.047.
20. Korppi M., Törmänen S. Toll-like receptor 1 and 10 variations increase asthma risk and review highlights further research directions. *Acta Paediatr.* 2019; 108 (8): 1406–1408. DOI: 10.1111/apa.14795.
21. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of Toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42 (4): 506–518. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.10.009.
22. Yu Y., Yip K.H., Tam I.Y.S. et al. Differential effects of the Toll-like receptor 2 agonists, PGN and Pam3CSK4 on anti-IgE induced human mast cell activation. *PLoSOne.* 2014; 9 (11): e112989. DOI: 10.1371/journal.pone.0112989.
23. Yang D., Chen Q., Su S.B. et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J. Exp. Med.* 2008; 205 (1): 79–90. DOI: 10.1084/jem.20062027.
24. Ashour D.S. Toll-like receptor signaling in parasitic infections. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11 (6): 771–780. DOI: 10.1586/1744666X.2015.1037286.
25. Chen K., Xiang Y., Yao X. et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (10): 1391–1398. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.05.003.
26. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (5): 364–369. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
27. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: Early life microbiome and treatment. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (11): 61. DOI: 10.1007/s11882-018-0815-5.
28. Duthie M.S., Windish H.P., Fox C.B., Reed S.G. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. *Immunol. Rev.* 2011; 239 (1): 178–196. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x.
29. Chun E., Lee S.H., Lee S.Y. et al. Toll-like receptor expression on peripheral blood mononuclear cells in asthmatics; implications for asthma management. *J. Clin. Immunol.* 2010; 30 (3): 459–464. DOI: 10.1007/s10875-009-9363-z.
30. Bruchard M., Rebé C., Derangère V. et al. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation. *Nat. Immunol.* 2015; 16 (8): 859–870. DOI: 10.1038/ni.3202.
31. Gong T., Yang Y., Jin T. et al. Orchestration of NLRP3 inflammasome activation by ion fluxes. *Trends Immunol.* 2018; 39 (5): 393–406. DOI: 10.1016/j.it.2018.01.009.
32. Patel B., Mann G.E., Chapple S.J. Concerted redox modulation by sulforaphane alleviates diabetes and cardiometabolic syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 122: 150–160. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.004.
33. Nobs S.P., Natali S., Pohlmeier L. et al. PPARγ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation. *J. Exp. Med.* 2017; 214 (10): 3015–3035. DOI: 10.1084/jem.20162069.
34. Koppenol-Raab M., Sjoelund V., Manes N.P. et al. Proteome and secretome analysis reveals differential post-transcriptional regulation of Toll-like receptor responses. *Mol. Cell. Proteomics.* 2017; 16 (4, Suppl. 1): S172–186. DOI: 10.1074/mcp.M116.064261.
35. Cheng Y., Li S., Wang M. et al. Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (PPARγ) agonist rosiglitazone ameliorate airway inflammation by inhibiting Toll-like receptor 2 (TLR2)/Nod-like receptor with pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammatory corpuscle activation in asthmatic mice. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 9045–9053. DOI: 10.12659/MSM.910766.
36. Fuchs B., Knothe S., Rochlitzer S. et al. A Toll-like receptor 2/6 agonist reduces allergic airway inflammation in chronic respiratory sensitisation to Timothy grass pollen antigens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010; 152 (2): 131–139. DOI: 10.1159/000265534.
37. Kormann M.S.D., Depner M., Hartl D. et al. Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (1): 86–92. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.039.
38. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W. et al. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002; 196 (12): 1645–1651. DOI: 10.1084/jem.20021340.
39. Iwamura C., Nakayama T. Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (1): 7–13. DOI: 10.1007/s11882-008-0003-0.
40. Perros F., Lambrecht B.N., Hammad H. TLR4 signalling in pulmonary stromal cells is critical for inflammation and immunity in the airways. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 125. DOI: 10.1186/1465-9921-12-125.
41. Wang Y., McCusker C. Neonatal exposure with LPS and/or allergen prevents experimental allergic airways disease: Development of tolerance using environmental antigens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (1): 143–151. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.020.
42. 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.
43. Schuijjs M.J., Willart M.A., Vergote K. et al. Farm dust and endotoxin protect against allergy through A20 induction in lung epithelial cells. *Science.* 2015; 349 (6252): 1106–1110. DOI: 10.1126/science.aac6623.
44. Millien V.O., Lu W., Shaw J. et al. Cleavage of fibrinogen by proteinases elicits allergic responses through Toll-like receptor 4. *Science.* 2013; 341 (6147): 792–796. DOI: 10.1126/science.1240342.
45. Herre J., Grönlund H., Brooks H. et al. Allergens as immunomodulatory proteins: The cat dander protein Fel d 1 enhances TLR activation by lipid ligands. *J. Immunol.* 2013; 191 (4): 1529–1535. DOI: 10.4049/jimmunol.1300284.
46. Denis O., Vincent M., Havaux X. et al. Induction of the specific allergic immune response is independent of proteases from the fungus *Alternaria alternata*. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43 (4): 907–917. DOI: 10.1002/eji.201242630.
47. McSorley H.J., Blair N.F., Smith K.A. et al. Blockade of IL-33 release and suppression of type 2 innate lymphoid cell responses by helminth secreted products in airway allergy. *Mucosal Immunol.* 2014; 7 (5): 1068–1078. DOI: 10.1038/mi.2013.123.
48. Shikhagaie M.M., Andersson C.K., Mori M. et al. Mapping of TLR5 and TLR7 in central and distal human airways and identification of reduced TLR expression in severe asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (2): 184–196. DOI: 10.1111/cea.12176.
49. Lee B.L., Barton G.M. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. *Trends Cell Biol.* 2014; 24 (6): 360–369. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.12.002.
50. Torres D., Dieudonné A., Ryffel B. et al. Double-stranded RNA exacerbates pulmonary allergic reaction through TLR3: Implication

- of airway epithelium and dendritic cells. *J. Immunol.* 2010; 185 (1): 451–459. DOI: 10.4049/jimmunol.0902833.
51. Reuter S., Dehzad N., Martin H. et al. TLR3 but not TLR7/8 ligand induces allergic sensitization to inhaled allergen. *J. Immunol.* 2012; 188 (10): 5123–5131. DOI: 10.4049/jimmunol.1101618.
  52. Hatchwell L., Collison A., Girkin J. et al. Toll-like receptor-7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax.* 2015; 70 (9): 854–861. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205465.
  53. Lee L.M., Ji M., Sinha M. et al. Determinants of divergent adaptive immune responses after airway sensitization with ligands of Toll-like receptor 5 or Toll-like receptor 9. *PLoS One.* 2016; 11 (12): e0167693. DOI: 10.1371/journal.pone.0167693.
  54. Drake M.G., Scott G.D., Proskocil B.J. et al. Toll-like receptor-7 rapidly relaxes human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 664–672. DOI: 10.1164/rccm.201303-0442OC.
  55. Xu R.H., Wong E.B., Rubio D. et al. Sequential activation of two pathogen-sensing pathways required for type I interferon expression and resistance to an acute DNA virus infection. *Immunity.* 2015; 43 (6): 1148–1159. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.11.015.
  56. Jiao J., Wu J., Wang J. et al. Ma Huang Tang ameliorates bronchial asthma symptoms through the TLR9 pathway. *Pharm. Biol.* 2018; 56 (1): 580–593. DOI: 10.1080/13880209.2018.1517184.
  57. Tworek D., Smith S.G., Salter B.M. et al. IL-25 receptor expression on airway dendritic cells after allergen challenge in subjects with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (9): 957–964. DOI: 10.1164/rccm.201509-1751OC.
  58. Duechs M.J., Tilp C., Tomsic C. et al. Development of a novel severe triple allergen asthma model in mice which is resistant to dexamethasone and partially resistant to TLR7 and TLR9 agonist treatment. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e91223. DOI: 10.1371/journal.pone.0091223.
  59. Shan L., Hou P., Kang X., Shang Y. Effects of single-nucleotide polymorphisms in the TLR7 and TLR9 genes of asthmatic children. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018; 48 (5): 601–607.
  60. Vroman H., Bergen I.M., van Hulst J.A.C. et al. TNF- $\alpha$ -induced protein 3 levels in lung dendritic cells instruct TH2 or TH17 cell differentiation in eosinophilic or neutrophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1620–1633. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.08.012.
  61. Papaioannou A.I., Spathis A., Kostikas K. et al. The role of endosomal Toll-like receptors in asthma. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 14–20. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.09.033.

Поступила: 25.05.19

Принята к печати: 25.07.19

Received: May 25, 2019

Accepted for publication: July 25, 2019

### Информация об авторах / Author Information

**Кыткова Оксана Юрьевна** — д. м. н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>)

**Оксана Ю. Кыткова**, Doctor of Medicine, Researcher, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5018-0271>)

**Новгородцева Татьяна Павловна** — д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: nauka@niivl.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>)

**Tatyana P. Novgorodtseva**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for science, Chief Researcher, Laboratory of Biomedical researches, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: nauka@niivl.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6058-201X>)

**Денисенко Юлия Константиновна** — д. б. н., заместитель директора по науке, заведующая лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: karaman@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>)

**Yulia K. Denisenko**, Doctor of Biology, Deputy Director for science, Head of the Laboratory of biomedical research, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: karaman@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4130-8899>)

**Антонюк Марина Владимировна** — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyuk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>)

**Marina V. Antonyuk**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Laboratory of rehabilitation treatment, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyuk@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-3198>)

**Гвозденко Татьяна Александровна** — д. м. н., профессор Российской академии наук, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>)

**Tatyana A. Gvozdenko**, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Laboratory of rehabilitation treatment, Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing” — Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6413-9840>)

### Участие авторов

**Кыткова О.Ю.** — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста

**Новгородцева Т.П.** — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала

**Денисенко Ю.К.** — сбор и обработка материала, редактирование текста

**Антонюк М.В.** — сбор и обработка материала, редактирование текста

**Гвозденко Т.А.** — сбор и обработка материала, редактирование текста

### Authors Contribution

**Kytikova O.Yu.** — concept and design of the study, collection and processing of the data, writing the text

**Novgorodtseva T.P.** — concept and design of the study, collection and processing of the data

**Denisenko Yu.K.** — collection and processing of the data, editing the text

**Antonyuk M.V.** — collection and processing of the data, editing the text

**Gvozdenko T.A.** — collection and processing of the data, editing the text