

**Обзоры литературы****Reviews of literature****УДК 616.61:571.27****TOLL-ПОДОБНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ПОЧКИ****В.Г. Майданник****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина****Toll-like receptors and kidney****Maidannyk V.G.****A. Bohomolets National Medical University, Kiev, Ukraine**

An analysis of the current data on the Toll-like receptors (TLRs), which play a vital role in the immune defense of the body, is presented. TLRs are involved in the induction and modulation of innate and adaptive immunity, acting as their integrators. It is shown that different types of TLRs are localized in different structures of the nephron. The value of different types of TLR is shown in the development of many other renal diseases, including pyelonephritis, acute kidney injury, glomerulonephritis, and others. TLRs are the ideal molecular target for the treatment of many diseases of the kidneys.

**Толл-подобные рецепторы и почки****Майданник В.Г.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина**

Представлен анализ современных данных о семействе Толл-подобных рецепторов (TLRs), которые играют первостепенную роль в иммунной защите организма. TLRs участвуют в индукции и модуляции реакций врожденного и адаптивного иммунитета, выступая в роли их интеграторов. Показано, что различные типы TLRs локализуются в разных структурах нефрона. Значение различных типов TLR показано в развитии многих других заболеваний почек, включая пиелонефрит, острое повреждение почек, гломерулонефрит и другие. TLRs - идеальная молекулярная мишень для терапии многих заболеваний почек.

**Адрес для корреспонденции:**

**Майданник Виталий Григорьевич** – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 10; maidannyk@gmail.com

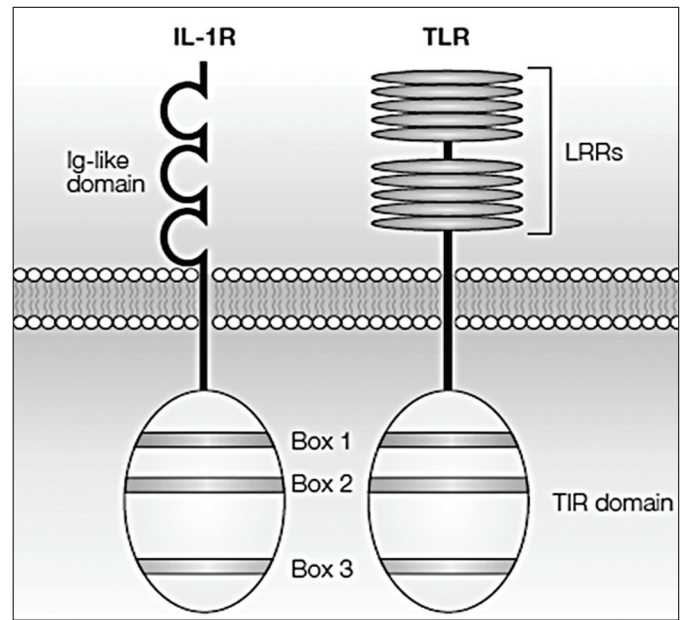
Патология почек очень часто наблюдается в детском возрасте. Среди заболеваний почек у детей наиболее часто встречаются бактериальные инфекции почек, постинфекционный гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, IgA-нефропатия, волчаночный гломерулонефрит и др. [1, 2].

Открытие Toll-подобных рецепторов явилось одной из ярких страниц в современной иммунологии и вызвало огромный интерес к их изучению, что связано с важнейшей ролью этих рецепторов в формировании врожденного и приобретенного иммунитета [3].

Участие TLR в иммунном ответе впервые было зафиксировано у *Drosophila*. В 1985 году Nusslein-Volhard et al., анализируя нарушения процессов эмбриогенеза у *Drosophila melanogaster*, наблюдали личинку с недоразвитой вентральной частью туловища. Ген, вызвавший мутацию дорсовентральной полярности, получил название toll (нем.: безумный, удивительный, поразительный) [3a]. Спустя десятилетие было установлено, что дрозофилы, имеющие мутацию toll-гена, были высоко восприимчивы к грибковым инфекциям, на основании чего был сделан вывод, что toll-рецептор принимает участие в запуске иммунного ответа у взрослых дрозофил [4]. При последующих исследованиях был обнаружен первый гомолог toll-рецептора дрозофилы у млекопитающих, который получил название Toll-подобный рецептор (Toll-like receptors, TLR) [4a]. Первым был открыт TLR4, затем последовало открытие и других TLR у млекопитающих и у человека. После этого важного открытия у млекопитающих было идентифицировано еще 13 TLR. TLR 1-9 экспрессируются и у мышей, и у человека. TLR10 экспрессируется только у человека, а TLR11 — только у мышей [5].

**Целью** данной работы явилось обобщение результатов исследований о структуре и основных функциях TLR, их экспрессии в почках, а также роли некоторых из этих TLR в активации ответа врожденного иммунитета в связи с патологией почек, в частности с бактериальной инфекцией, обусловленной уропатогенными штаммами *Escherichia coli* (UPEC).

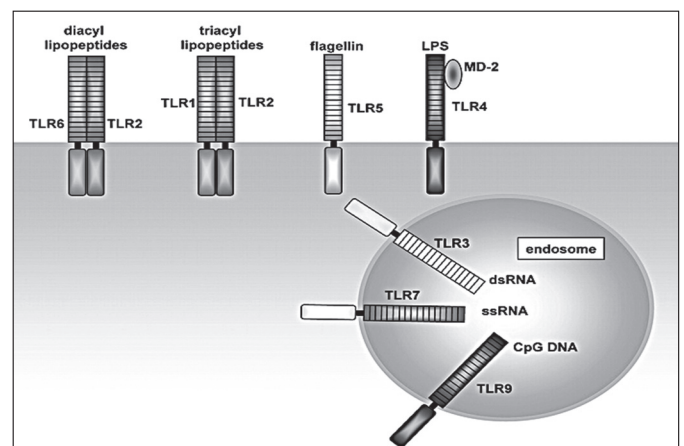
**Структура Toll-подобных рецепторов.** TLR представляют собой интегрированные трансмембранные гликопротеины 1 типа. Они, как и рецепторы к интерлейкину-1 (IL-1RS), имеют поверхностный (ранее именуемый внеклеточный) домен, ответственный за связывание лиганда [3,5]. Он представлен N-концевой областью аминокислотной последовательности из 19-25 повторяющихся участков, обогащенных лейцином (LRR) (рис.1) [3,5]. Далее следует переходный участок, отвечающий за прикрепление рецептора к клеточной мембране, обогащенный цистеином. Внутренняя дистальная (цитоплазматическая) часть рецептора представлена TIR (Toll/IL1-receptor) доменом, получившим свое название из-за одинакового строения этого участка у TLR и у рецепторов цитокинов семейства IL-1 [3]. При этом домен TIR рекрутирует адаптерные сигнальные молекулы [3-6].



**Рис. 1. Структура Toll-подобного рецептора [5]**

Домен TIR характеризуется наличием трех высоко гомологичных регионов (известных как боксы 1,2 и 3). Однако, несмотря на схожесть в цитоплазматических доменах этих молекул, их внеклеточные области существенно отличаются: TLR имеет тандемные повторы богатые лейцином (известные как LRR), тогда как IL-1RS имеет три иммуноглобулин (Ig)-подобные домены (рис.1).

В зависимости от локализации TLR в клетке выделяют рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10) и на мембранах внутриклеточных органелл (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) — лизосом, эндосом, аппарата Гольджи (рис.2) [5a]. Лигандами рецепторов, локализованных на цитоплазматической мембране, являются поверхностные структуры микроорганизмов — липопроtein, липополисахариды, флагеллин, зимозан [5, 5a]. Рецепторы, локализованные на мембранах внутриклеточных органелл, распознают молекулы ядерных структур микроорганизмов, но могут быть активированы и поврежденными молекулярными структурами собственного организма [5, 5a].

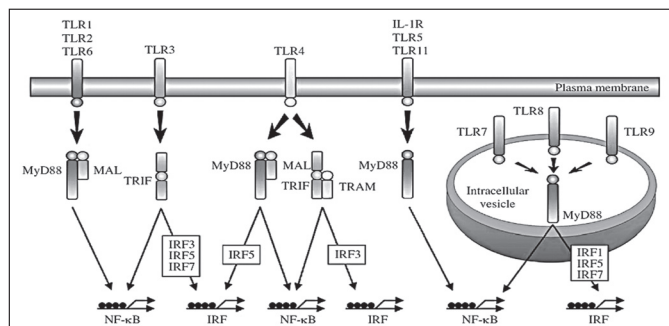


**Рис.2. Локализация TLR в клетке [5a]**

В состоянии покоя неактивированные TLRs находятся на мембране клеток в мономерном состоянии, а при активации TLR образуют димеры. Например, гетеродимер TLR1 и TLR2 улавливает трехациальные липопептиды бактерий. TLR2 может также образовывать гетеродимер с TLR6, и этот димер также распознает двухациальные липопептиды бактерий.

**Пути активации Toll-подобных рецепторов.** Врожденный иммунитет распознает уловленные микробные или вирусные компоненты, которые известны как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), для чего используется ограниченное число паттерн-распознающих рецепторов (ППР), представляющие собой первую линию обороны против патогенов. В последние годы было доказано, что именно TLR играют важную роль в распознавании ПАМП и активации врожденного иммунитета. Многочисленные новые сведения о функции TLR были получены в ходе исследований различных линий мышей с дефицитом TLR, выведенных с помощью направленного воздействия на гены [3].

На рис. 3 схематически представлены различные адаптерные белки и сигнальные процессы, зависящие от TIR, которые ведут к активации нуклеарного фактора транскрипции (NF- $\kappa$ B) и/или фактора регуляции интерферона (IRF). В запуск сигналов через TLR вовлечены пять адаптерных белков [6].



**Рис. 3. Схематическое изображение адаптерных молекул, ассоциированных с TIR-доменом Toll-подобных рецепторов [6].**

*Примечания: IL-1R — рецептор интерлейкина 1; IRF — фактор регуляции интерферона; MyD88 — адаптерный белок первичного ответа миелоидной дифференциации 88; MAL — MyD88-адаптор-подобный; TRIF — MyD88 и Toll-IL-1-рецептор(TIR)-домен-содержащий адаптер-индуцирующий IFN-бета (TRIF); TRAM — адаптерная молекула, связанная с Trif.*

Распознавание бактериальных и небактериальных лигандов ПАМП специфическими TLR приводит к активации факторов транскрипции, таких как нуклеарный фактор  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), и членов семейства интерферон (IFN)-регулирующих факторов (IRF) [6]. Связывание лигандов вызывает гомодимеризацию или гетеродимеризацию TLR, а также рекрутинг адаптерных молекул [6].

В настоящее время различают два основных пути активации TLR: MyD88-зависимый путь и MyD88-независимый путь.

**MyD88-зависимый путь.** TLR используют сигнальные пути, на старте которых адаптерные молекулы формируют молекулярный комплекс с TIR-доменом TLR, тем самым иницируя запуск сигнального каскада. Все известные TLR, кроме TLR3, взаимодействуют с адаптерным белком первичного ответа миелоидной дифференциации 88 (myeloid differentiation protein 88; MyD88), который несет С-концевой TIR-содержащий участок, связывающий гомофильный TIR-домен TLR. TLR2 и TLR4 проявляют ко-адаптер MyD88-адаптор-подобный (MAL), который известен также как TIRAP и необходимый для активации NF- $\kappa$ B.

Рекрутинг MyD88 облегчает ассоциацию TIR с семейством серин/треонин киназами, ассоциированными с рецептором IL-1 (IL-1 receptor associated kinase; IRAK). Затем фосфорилированные IRAK диссоциируют и взаимодействуют с фактором 6, ассоциированным с рецептором TNF (TNF receptor associated factor 6; TRAF6), что приводит к активации киназы 1 с помощью трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TAK-1).

Далее IRAK-1 и TRAF6 диссоциируются из комплекса TIR/MyD88/IRAK-4 и взаимодействуют с мембрано-ассоциированной киназой TAK-1 и вспомогательными белками TAB1 и TAB2. В результате фосфорилированные TAK1 и TAB2 индуцируют диссоциацию IRAK-1 из комплекса с последующей активацией IKK и митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK). В результате последующего убиквитинирования TRAF6 происходит активация ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. В регуляции транскрипционной активности через NF- $\kappa$ B участвует ингибиторный сигнальный белковый комплекс I $\kappa$ B (IKK), формируемый двумя каталитическими субъединицами - киназами IKK $\alpha$  и IKK $\beta$  и одной регуляторной IKK $\gamma$ . IKK-комплекс индуцирует активацию NF- $\kappa$ B через фосфорилирование ингибитора I $\kappa$ B по остатку серина с последующим расщеплением его в протеасомах. Благодаря этому обеспечивается димеризация и перемещение (транслокация) NF- $\kappa$ B в ядро [7, 8]. Этот путь является классическим сигнальным путем, зависящим от MyD88.

В итоге, связываясь с промоторными участками генов, ядерный фактор NF- $\kappa$ B активирует синтез провоспалительных цитокинов, молекул адгезии, костимулирующих молекул с последующей активацией структур адаптивного иммунитета.

Белок CD14, связанный с гликозилфосфатидилинозитолом, также необходим для активации под воздействием TLR2-TLR6 сигнальных путей, зависящих от MyD88, и сигнального пути, активируемого LPS и проводимого TRIF [9, 10].

**MyD88-независимый путь.** Известен также механизм MyD88-независимой передачи активационных сигналов от TLR. Его принципиальным отличием является то, что TIR-домен взаимодействует с адаптерной молекулой TRIF (TIR domain containing adaptor inducing IFN- $\beta$ ) с

последующей активацией внутриклеточного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), индуцирующего экспрессию генов интерферонов  $\alpha$  и  $\beta$  (IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ), являющихся важнейшими молекулами для дифференцировки Т-лимфоцитов.

При определенных условиях TLR3 и TLR4 могут активировать сигнальный путь NF- $\kappa$ B, не зависящий от MyD88 (рис.3), что приводит к индукции генов, индуцируемых IFN, и способствует созреванию клеток.

При запуске сигнального пути через TLR3, осуществляемом вирусной двухцепочечной РНК, TRIF связывается с рецептором и индуцирует экспрессию IFN типа 1 через TRIF-IKKe [5]. Кроме того, активация TLR агонистом обеспечивает фосфорилирование тирозина с вовлечением фосфатидилинозитол-3-киназы с активацией Akt и фосфорилированием IRF-3. TLR3 также стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, вовлекая сигнальные молекулы в активацию NF- $\kappa$ B после взаимодействия TRIF с рецептором [5].

Механизмы индукции IFN типа 1 при ответе, реализуемом через разные типы TLR различаются на уровне адапторных молекул. Конвергенция сигнальных путей осуществляется на этапе активации киназы TLR или общего активатора сигнальных путей NF- $\kappa$ B, митогенактивируемой протеинкиназы p38 и JNK-киназы [5].

TLR4 индуцирует два различных сигнальных пути, один из них контролирует адапторные белки, TIRAP и MyD88, вовлекаемые в выработку провоспалительных цитокинов, другой - адаптеры TRAM и TRIF, через которые запускается продукция IFN. TLR4 - единственный из экспрессируемых на клеточной поверхности членов семейства TLR способен индуцировать IFN типа 1 [5].

При активации с участием адаптера TRAM TLR4 связывает дополнительный адаптор TRIF. TLR4 использует адаптеры TRIF и TRAM для инициации поздней фазы активации NF- $\kappa$ B, а также для индукции экспрессии генов IFN- $\beta$  и других IFN-индуцибельных генов через фактор транскрипции IRF-3. TRAM, подобно TIRAP, выступает в роли связующего звена для соединения TRIF с TLR4. TLR4 последовательно активирует MyD88/TIRAP- и TRAM-зависимый сигнальные каскады. Изначально адаптеры MyD88 и TIRAP воспринимают сигнал от TLR4, экспрессированного на клеточной поверхности, а затем претерпевший эндоцитоз TLR4 взаимодействует с TRAM в ранних эндосомах.

**Основные функции Toll-подобных рецепторов.** TLR2 распознает широкий круг микробных продуктов, таких как липопротеины из грамотрицательных бактерий, микоплазмы и спирохеты, пептидогликаны и липотейхоевая кислота из грамположительных бактерий, гликоинозитолфосфолипиды из *Trypanozoma cruzi*, зимозан из грибов или порины (табл.1) [3]. Кроме того, TLR2 распознает нетипичные LPS из *Leptospira interrogans* и *Porphyromonas gingivalis*, но не улавливает те, что

вырабатывают *E. coli* или *Salmonella spp.*, являющиеся лигандами для TLR4 [13, 14]. В почках TLR2, экспрессированный в проксимальных клетках канальцев почек, распознает наружные белки мембраны *Leptospira*, что приводит к активации NF- $\kappa$ B, и митоген-активированные протеинкиназы (MAPK) [15]. Но известно, что существует также и дифференцированное распознавание очищенного липида A *Leptospira* Toll-подобными рецепторами.

Доказано, что TLR2/TLR1 являются преобладающим рецептором в клетках человеческого организма, а TLR2 и TLR4 способствуют клеточной активации в макрофагах мышей [13, 16]. TLR2 также распознает различные эндогенные лиганды, в том числе Hsp70, который повышающе регулируется после ишемического/реперфузионного (I/R) повреждения [17] и, возможно, играет определенную роль при активации TLR2 в ишемических тканях.

TLR2 взаимодействует с высоко гомологичными рецепторами TLR1 и TLR6, чтобы различать разные микробные компоненты. Например, TLR1 и TLR2 сигнализируют растворимым факторам, которые выпускает *Neisseria meningitidis* [18]. TLR1 также имеет большое значение для распознавания трёхацильных липопептидов [19]. Любопытно, что TLR2, который повышающе регулируется при почечном I/R повреждении [17], играет ключевую роль в индуцировании воспалительного ответа и повреждения клеток [20].

У мышей с нехваткой TLR2 отмечается существенно более слабый воспалительный ответ, меньшая инфильтрация лейкоцитами, а следовательно, и более слабое повреждение клеток канальцев почек, чем у их сородичей дикого типа при I/R повреждении. Более того, установлено, что *in vivo* инъекция TLR2-анти-мРНК также эффективно защищает от нарушения функции почек в результате I/R [20]. Shigeoka et al. [21] показали, что индуцирование воспалительного ответа, который проводится с помощью TLR2, происходит по сигнальным путям TRIF, которые как зависят, так и не зависят от MyD88. Но точный механизм активации TLR2 при I/R повреждении остается невыясненным.

**TLR3** распознает одонитевую РНК (онРНК) и двухнитевую РНК (днРНК), которую вырабатывают многие вирусы при репликации [3]. Экспрессия человеческого TLR3 в клетках, не реагирующих на двухнитевую РНК, позволяет этой двухнитевой РНК активировать NF- $\kappa$ B [22]. TLR3 отличается от других TLR тем, что не имеет пролинового остатка, который сохраняется в прочих TLR. Этот остаток соответствует пролиновому остатку, который мутирует в гене *tlr4* у мышей с нехваткой LPS (которые обозначаются также как мыши *Lpsd*) C3H/HeJ [23]. Эти мыши не реагируют на LPS и не могут выводить грамотрицательные бактерии, образующие колонии в нижних мочевых путях и почках [24].

Установлено, что у человека TLR3 преимущественно экспрессируется в зрелых дендритных клетках [22, 25]. Также доказано, что мРНК TLR3 экспрессируется в почках человека [25, 26]. Более того, выяснено, что TLR3 также экспрессируется в мезангиальных клетках почек, наряду с антигенпредставляющими (APC) клетками инфильтрата, на экспериментальной мышинной модели системной красной волчанки (SLE) [27]. Высказывается предположение, что TLR3 участвует, возможно, потому, что, как известно, днРНК активирует цитокины дендритных клеток интерферны 1 типа, которые ассоциируются с SLE. Установлено, что вирусная днРНК усиливает вызванный волчанкой нефрит у мышей MRLlpr/lpr, у которых спонтанно развивается иммунокомплексный гломерулонефрит [27].

**TLR4** — это основной рецептор LPS из грамотрицательных бактерий. С начала 1980-х гг. известно, что некоторые мыши, например C3H/HeJ, очень чувствительны к инфекции мочевых путей (ИМП) и не могут выводить бактерии из организма. Через десять лет в ходе двух исследований были идентифицированы точечная мутация в гене *tlr4* у мышей C3H/HeJ с нехваткой LPS и нулевая мутация в гене *tlr4* у гиперчувствительных к LPS мышей C57BL10/ScCr [23, 28]. У мышей с нехваткой TLR4, выведенных с помощью адресного разрушения гена *tlr4*, проявляется такой же гиперчувствительный к LPS фенотип, что подтверждает, что TLR4 — это рецептор LPS [29]. Мутации TLR4, связанные с пониженной реакцией на LPS, также были идентифицированы у человека [29].

Для распознавания LPS рецептором TLR4 необходимо наличие еще двух молекул — CD14 и MD-2. Считается, что CD14 взаимодействует с TLR4 в сигнализации LPS [30, 31], а MD-2 ассоциируется с внеклеточным доменом TLR4 и усиливает вызванную LPS клеточную активацию [32, 33]. Белок RIP105, который экспрессируется преимущественно на поверхности В-клеток, также участвует в распознавании LPS [34]. Все вместе результаты этих исследований говорят о том, что TLR4 образует большой комплекс с несколькими ассоциированными белками для эффективной активации клеток, вызываемой LPS.

TLR4 также распознает и другие лиганды, показанные на рис. 3. Один из них — таксол, т.е. продукт тиса тихоокеанского (*Taxis brevifolia*), который обладает мощным противораковым действием — также вызывает мощный воспалительный процесс, проводимый TLR4-MD-2 [35]. Кроме того, показано, что белки теплового шока Hsp60 и Hsp70 активируют сигнальные пути NF-κB и MAP-киназы, проводимые TLR4. [36]. TLR4 распознает и Hsp70, чья чрезмерная экспрессия происходит в ишемических клетках канальцев почек [17]. Однако роль Hsp в активации TLR остается спорной из-за возможного загрязнения чистого Hsp под воздействием LPS [37]. Недавнее

исследование, в ходе которого было установлено, что TLR4, как и TLR2, играет активную роль в иницировании воспалительного ответа, а также апоптоза клеток канальцев почек, показало также, что Hsp70 не активируется в почках мышей после I/R повреждения [38].

Такие компоненты внеклеточного матрикса, как фибронектин, гиалуроновая кислота или гепарансульфат, выпускаются при повреждении клетки и также активируют TLR4 и TLR2. Внеклеточный домен А фибронектина, растворимый гепарансульфат, олигосахариды гиалуроновой кислоты и β-дефензин 2, как доказано, тоже активируют TLR4 [13]. Следует отметить, что эти эндогенные лиганды TLR4 активируют иммунные клетки только в высоких концентрациях, в отличие от активации клеток, вызванной низкими концентрациями LPS. Более того, нельзя исключить вероятность того, что эти лиганды, возможно, были загрязнены LPS.

TLR5 распознает мономерный флагеллин, первичный белковый компонент жгутика, т.е. очень сложной структуры, которая выдвигается из наружной мембраны грамотрицательных бактерий [39]. Бактерии используют жгутики для перемещения в жидкой среде. Кроме того, жгутики важны для прикрепления бактерий к клеткам хозяина, и было установлено, что они способствуют вирулентности патогенных бактерий.

Флагеллин вызывает белковый иммунный ответ в клетках как млекопитающих, так и растений [40]. Но некоторые бактерии, например, *Helicobacter pylori* и *Bartonella bacilliformis*, имеют модифицированный флагеллин, который не вызывает провоспалительной реакции [41].

**TLR5** активно экспрессируется в эпителиальных клетках интерстиция. Задействование рецептора TLR5 бактериальным флагеллином вызывает активацию клеток, что ведет к выработке IL-8 и воспалительного белка макрофагов 3α [42]. Флагеллин, как было показано, является основным детерминантом проводимой *Salmonella* активации провоспалительных сигналов NF-κB [43].

TLR5, расположенный в базолатеральной мембране эпителиальных клеток интерстиция, также может различать симбиотические и патогенные бактериальные штаммы с флагеллином. Патогенные бактерии со жгутиками, располагающиеся базолатерально, вызывают воспалительный ответ посредством сигналов, проводимых рецептором TLR5 [44, 45]. In vivo воздействие флагеллина на пораженную декстраном сульфата, а не на незадействованную толстую кишку усиливает воспаление толстой кишки, а значит, флагеллин играет важную роль в развитии и прогрессировании колита [46]. Однако полярность экспрессии TLR5 остается спорной, поскольку имеются сообщения об апикальной экспрессии TLR5 в культивируемых клетках HT29, подобных кишечным, и в кишечнике мышей [47]. Полиморфизм стоп-кодона в лиганд-связующем домене

TLR5, действующий как отрицательная доминанта, ассоциируется с повышенной чувствительностью к бактериям *Legionella pneumophila* со жгутиками, которые вызывают пневмонию у человека.

Высказывается предположение, что TLR5 играет важную роль в проведении ответа врожденного иммунитета в эпителиальных клетках легких [48]. TLR5 распознает инфекцию *Pseudomonas aeruginosa* в эпителиальных клетках дыхательных путей [49]. В недавнем исследовании было выявлено что TLR5 вызывает воспалительный ответ врожденного иммунитета в мочевом пузыре и почках, инфицированных *E. coli* [50], что косвенно указывает на то, что TLR5 экспрессируется в эпителиальных клетках почек. Но экспрессия мРНК TLR5 обнаружена в первичных культурах клеток почечных корковых канальцев у мышей [51], и нельзя исключить вероятность того, что экспрессия TLR5 ограничивается только некоторыми специализированными клетками канальцев почек.

Таблица 1

**Информация об основных экзогенных и эндогенных лигандах, которые распознаются рецепторами TLR**

TLR	Лиганды	Экспрессия TLR в клетках канальцев почек
TLR1	Трёхацильные липопептиды	Культивируемые RTEC*
TLR2	Липопротеин/липопептиды	Обкладочные клетки капсулы
	Пептидогликан	Боумена, PCT, TD, CD
	Липотейхоевая кислота, гликолипиды	
	Порины, зимозан	
	Типичный LPS ( <i>Leptospira interrogans</i> )	
	Белки теплового шока	
TLR3	Двухнитевая РНК (вирус)	Мезангиальные клетки CD
TLR4	LPS (грамотрицательные бактерии)	Обкладочные клетки
	Таксол, гибридный белок, оболочечные белки	Капсулы Боумена
	Белки теплового шока, фибронектин	PCT, TAL, DT, CD
	Гиалуроновая кислота, гепарансульфат	
	Фибриноген, $\beta$ -дефензин 2	
TLR5	Флагеллин	?
TLR6	Двухацильные липопептиды, Липотейхоевая кислота, зимозан	Культивируемые RTECs*
TLR7	Имидазохинолин, локсорибин Однонитевая РНК	Не экспрессируется
TLR8	Имидазохинолин, локсорибин, Однонитевая РНК (вирусы, бактерии)	Не экспрессируется
TLR9	СрG-ДНК (бактерии) Однонитевая РНК (вирусы, бактерии)	Не экспрессируется
TLR10	?	
TLR11	Профилин-подобный белок ( <i>Toxoplasma gondii</i> )	RTECs*

Примечания: PT — проксимальный каналец; TAL — толстый восходящий каналец; DT — дистальный каналец; CD — собирательный проток; RTEC — эпителиальные клетки канальцев почек;

\*Специфическая экспрессия клеток канальцев не определялась.

**TLR7, TLR8 и TLR9.** TLR7 и TLR8 высоко гомологичны с TLR9. Они экспрессируются в эндоплазматическом ретикулуме и во внутриклеточных эндосомных органеллах.

TLR7, TLR8 и TLR9 распознают нуклеиновые кислоты. TLR7 и TLR8 могут распознавать вирусную однонитевую РНК (онРНК) вирусов и бактерий [52] и синтетические имидазохинолины, которые, как известно, обладают мощными противовирусными и противораковыми свойствами. Синтетический нуклеозидный аналог R488 также является лигандом TLR7 и TLR8 [53]. TLR7 и TLR8 не обнаружены в эпителиальных клетках почек. TLR9 распознает неметирированные 2-деоксирибо-(цитидинфосфат-гуанин) (СрG) мотивы, которые обнаруживаются в ДНК вирусов и бактерий, но не в ДНК эукариотов [54]. СрG ДНК стимулирует пролиферацию В-клеток и секрецию провоспалительных цитокинов, которые необходимы для ликвидации атакующих патогенов [55, 56]. Например, СрG ДНК защищает мышей от инфекций, вызываемых внутриклеточными патогенами, такими как *Leishmania major* и *Listeria monocytogenes* [57-59]. TLR9 экспрессируется в В-клетках, древовидных клетках и моноцитах/макрофагах и локализуется в эндоплазматическом ретикулуме покоящихся клеток. Он активируется после перемещения из эндоплазматического ретикулума в эндоцитозную СрG ДНК в лизосомах [60]. TLR9 также экспрессируется в эпителиальных клетках, в том числе клетках желудка и кишечника [61, 62]. В клетках кишечника ДНК из патогенных штаммов *Salmonella* и *E. coli* стимулирует экспрессию мРНК TLR9 [63]. Lee et al. [64] доказали, что при добавлении к апикальной или базолатеральной стороне клеток, выращенных на фильтрах, TLR9 активирует поляризованные эпителиальные клетки кишечника по-разному. Эти же авторы показали, что апикальная экспрессия TLR9 сигнализирует деградацию I $\kappa$ B $\alpha$  и сопутствующую активацию NF- $\kappa$ B, в то время как апикальная экспрессия TLR9 ограничивает воспалительные ответы TLR9 после последующей стимуляции TLR9 под воздействием механизма, при котором убиквитинированный I $\kappa$ B $\alpha$  аккумулируется в цитоплазме и тем самым препятствует активации NF- $\kappa$ B [64]. Что касается почек, то в культивируемых клетках почечных канальцев мРНК TLR9 не выявлена [63]. Но это не может полностью исключить вероятность того, что TLR9 ограничивается некоторыми специализированными эпителиальными клетками канальцев. Считается также, что TLR9 участвует в патогенезе SLE, активируя В-клетки и стимулируя выработку цитокинов. Участие TLR7 и роль TLR9 в прогрессировании SLE рассматривалась в недавних работах [2, 11].

**TLR11** экспрессируется у мышей, но не у человека. TLR11 распознает профилин-подобный белок из *Toxoplasma gondii* [65]. Профилин относится к группе малых актин связывающих белков, которые играют определенную роль в полимеризации актина, следовательно, TLR11 у мышей, возможно, участвует в переносе паразитов. TLR11 вызывает передачу сигнала, который ведет к активации NF- $\kappa$ B и AP-1 в клетках HEK 293,

экспрессирующих CD14-TLR11 [66]. Однако его точную функцию еще только предстоит выяснить. Любопытно, что TLR11, как установлено, участвует также в распознавании уропатогенных *E. coli* у мышей [66]. TLR11 экспрессируется преимущественно в эпителиальных клетках мочевого пузыря и почек. Но до настоящего времени не проводились исследования колонизации с применением специфических маркеров клеток почечных канальцев [66].

**Локализация TLR в эпителиальных клетках канальцев почек.** Эпителиальные клетки канальцев почек у мышей экспрессируют мРНК TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 и TLR6 [53]. Экспрессия мРНК полными TLR зафиксирована в почках человека, но экспрессия TLR в эпителиальных клетках канальцев почек не различалась с экспрессией в циркулирующих иммунных клетках [67, 68]. На рис. 4 обобщается информация о внутрипочечном распространении TLR, экспрессированных в клетках канальцев почек [68a].

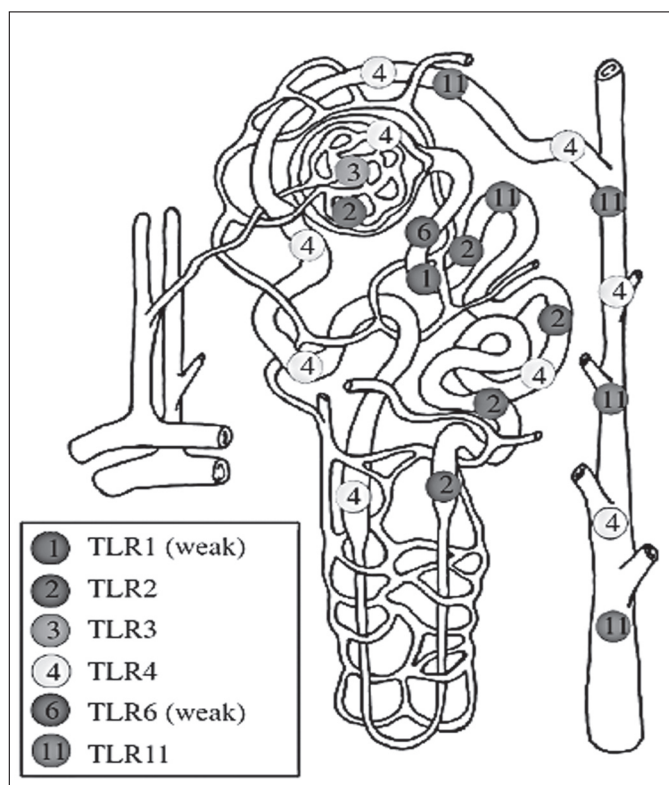


Рис. 4. Экспрессия TLR в клетках канальцев почек [68a]

Хотя установлено, что эпителиальные клетки почечных канальцев экспрессируют TLR1, его точное расположение в клетках канальцев неизвестно.

TLR3 экспрессируется в миелоидных дендритных клетках [23, 25, 26]. Кроме того, обнаружена его экспрессия в почках мышей и человека [22, 67]. Экспрессия TLR3 в мезангиальных клетках почек и иммунных клетках, которые проникли в почки, также была выявлена на экспериментальной модели SLE у мышей [27]. Анализ экспрессии мРНК TLR3 в образцах почечной биопсии человека показал, что этот рецептор экспрессируется в почечном мезангии и клетках собирательного протока [69].

TLR2 и TLR4 активно экспрессируются в клетках костного мозга, а также в различных неэпителиальных клетках, в том числе эндотелиальных клетках, клетках гладкой мышцы и эпителиальных клетках кишечника. Экспрессия мРНК TLR2 была преимущественно обнаружена в ходе *in situ* гибридизации в проксимальных канальцах и дистальных канальцах [70]. С помощью иммунофлюоресцентных анализов почек крыс и мышей был обнаружен белок TLR2 в проксимальных канальцах, клетках толстого восходящего канальца и дистальных канальцах [17, 70]. Экспрессия TLR2 имеется также и в гломерулярных клетках, возможно, в мезангиальных клетках и в капсуле Боумена [21]. Интересно, что TLR2 локализуется в базолатеральных мембранах незатронутых клеток почечных канальцев, но остается преимущественно в цитоплазме клеток ишемических канальцев [21].

Точное распространение TLR4 в эпителиальных клетках все еще остается спорным. Показано, что TLR4 экспрессируется на уровне как мРНК, так и белков в клетках почечных канальцев у мышей, крыс и человека. *In situ* гибридизация выявила наличие мРНК TLR4 в проксимальных канальцах, толстом восходящем канальце и дистальных канальцах, а также в капсуле Боумена [17, 71, 72]. TLR4 активно экспрессируется на поверхности макрофагов, а также сообщается, что этот рецептор локализуется внутри целого ряда эпителиальных и неэпителиальных клеток. Культивируемые клетки кишечной слизи экспрессируют TLR4 исключительно в комплексе Гольджи [73]. Локализация TLR4 в почечных канальцах по-прежнему остается предметом споров. TLR4 был идентифицирован в щеточной каемке клеток проксимальных канальцев у крыс [72]. Используя иммунную сыворотку против мышиного TLR4, Chassin et al. [74] показали, что TLR4 локализуется преимущественно в цитоплазме незатронутых клеток почечных канальцев, и преимущественно экспрессируется в клетках толстого восходящего канальца и клетках собирательного протока. Более того, иммуногистохимический анализ почек мышей дикого типа через 2 дня после инфицирования UPEC показал, что TLR4 локализуется вместе с поглощенными UPEC преимущественно в цитоплазме клеток собирательного протока [74]. В ходе недавнего исследования также было установлено, что TLR4 локализуется в комплексе Гольджи, а также локализуется с маркером CTR433 комплекса Гольджи и с p58K. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, которые должны прояснить аспекты локализации этих TLR в стимулируемых и нестимулируемых клетках почечного эпителия.

Экспрессия мРНК TLR5 в эпителиальных клетках канальцев у мышей не обнаружена. Поскольку было установлено, что мыши с нехваткой TLR5 также более подвержены ретроградной инфекции UPEC [50], то

экспрессию TLR5 в клетках почечных канальцев нельзя исключить.

In situ гибридизация показала, что TLR11 экспрессируется в клетках канальцев почек [72]. Однако какие-либо иммуногистохимические анализы для изучения внутрипочечного распространения белка TLR11 не проводились.

**TLR и патология почек.** Инфекции мочевой системы (ИМС), в том числе бессимптомная бактериурия, цистит и пиелонефрит, относятся к самым распространенным инфекционным заболеваниям и являются важной причиной заболеваемости и смертности у человека [75, 76]. Более того, острый или хронический пиелонефрит может привести к тяжелому повреждению почек, которое переходит в терминальную стадию почечной недостаточности [77].

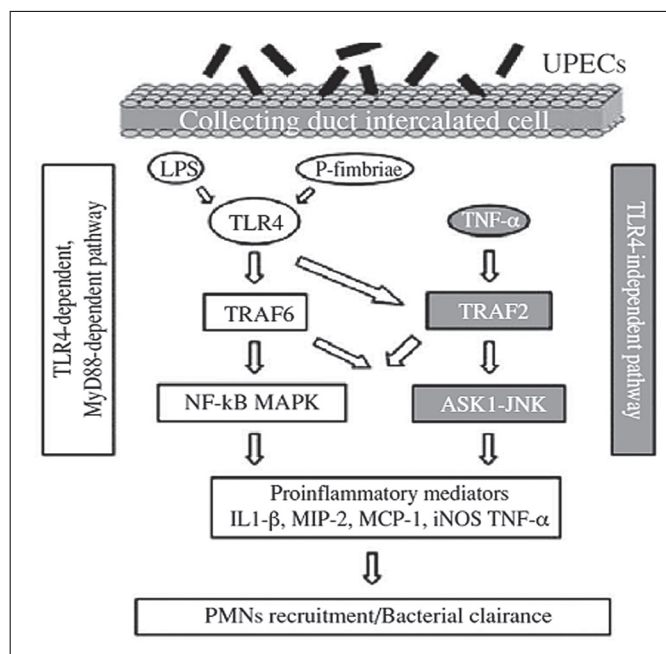
Кроме того, ИМС являются самой распространенной формой бактериальной инфекции у пациентов после пересадки почек [78, 79]. Известно, что послетрансплантационные ИМС возникают из-за воздействия патогенов в результате хирургических процедур (т.е. использования уретральных и уретеральных стент-катетеров) и длительного лечения иммунодепрессантами [79, 80]. Недавно было показано, что острый пиелонефрит, возможно, является независимым фактором риска, который ассоциируется с длительным снижением функции пересаженной почки [81], а значит, внутрипочечная инфекция, которая способствует сморщиванию почек, может иметь разрушительный эффект для поддержания длительного функционирования пересаженного органа. Основными микроорганизмами, вызывающими ИМС, являются UPEC.

Фимбриальные адгезины типа 1 и P, которые экспрессируются на поверхности UPEC, играют важную роль в прикреплении бактерий с эпителиальными клетками слизистой оболочки [82], что является первым шагом патогенности *E. coli*. Связывание фимбриальных адгезинов типа 1 и P с рецепторами эпителиальных клеток определяет специфичность ткани и позволяет UPEC подниматься в нижние мочевые пути и почки. Распознавание микроорганизмов UPEC клетками слизистой оболочки, выстилающими мочевые пути, запускает мощный воспалительный ответ в процессе привлечения TLR4.

В процессе исследований с использованием экспериментальных моделей восходящих ИМС в эпителиальных клетках мочевого пузыря и канальцев почек мышей и человека были получены четкие свидетельства того, что почечный воспалительный ответ на бактерии *E. coli* с фимбриями типа 1 или P действительно зависит от TLR4 [83-85]. Недавнее исследование также показало, что *E. coli* с фимбриями типа 1 или P могут задействовать различные адаптерные молекулы, чтобы повлиять на активацию нейтрофилов и клиренс бакте-

рий, но в обоих случаях для эффективного бактериального клиренса требуется MyD88 [86].

Сигнальные пути, активируемые UPEC в клетках собирательного протока, исследовались в первичных культурах клеток среднего слоя собирательного протока, которые были взяты из почек LPS-восприимчивых мышей C3H/HeOJ, экспрессирующих функциональный TLR4, из почек LPS-дефективных мышей C3H/HeJ и у мышей с нехваткой MyD88 или TRIF [74]. Анализ сигнальных путей показал, что UPEC стимулируют экспрессию провоспалительных медиаторов в среднем слое собирательного протока с помощью TLR4-проводящих, MyD88-зависимых, TRIF-независимых сигнальных путей, активируемых NF-κB и MAPK, а также посредством TLR4-независимого MyD88-независимого сигнального пути. Этот последний сигнальный путь TLR4 возникает в результате активации фактора 2, ассоциированного с рецептором TNF (TRAF2) и сигнального пути киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1)-JNK [74]. На рис. 4 обобщена информация о различных сигнальных путях, активируемых под воздействием UPEC в клетках среднего слоя собирательного протока в почках.



**Рис. 4. Сигнальные пути, активируемые под воздействием UPEC в клетках среднего слоя собирательного протока в почках**

Примечания: ASK1 — киназа 1, регулирующая сигнал апоптоза; IC — интеркалирующая клетка; LPS — липополисахарид; MAPK — протеинкиназа, активируемая митогеном; MCP-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; MIP-2 — воспалительный белок макрофагов 2; PMN — полиморфноядерные нейтрофилы; TLR4 — Toll-подобный рецептор 4; TRAF2 — фактор 2, ассоциируемый с рецептором TNF; TRAF6 — фактор 6, ассоциируемый с рецептором TNF; UPEC — уропатогенные *Escherichia coli*.

Значение различных типов TLR показано в развитии многих других заболеваний почек. В частности, установлена патогенетическая роль TLR4 при остром поврежде-



нии почек, обусловленным ЛПС, а также в развитии системного воспаления при гломерулонефрите [87]. Кроме того, в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что в развитии быстро прогрессирующего гломерулонефрита (с «полулуниями») важное значение имеют TLR2 и TLR3, тогда как при иммунокомплексном гломерулонефрите установлена роль TLR3, TLR7 and TLR9 [87].

Таким образом, некоторые из идентифицированных TLR экспрессируются в почках, а также в эпителиальных клетках клубочков и канальцев почек. Вместе с иммунными клетками в системе общего кровообращения эпителиальные клетки канальцев играют ключевую роль в распознавании ПАМП и активации сигнальных путей, что приводит к выработке цитокинов/хемокинов для привлечения полиморфоядерных клеток к очагу воспаления и эффективного клиренса бактерий. Необходимы дополнительные исследования, чтобы можно было определить механизмы участия TLR в развитии различных заболеваний почек.

## Литература

- Anders H.J., Banas B., Schlondorff D. Signaling danger: Toll-like receptors and their potential roles in kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:854-867.
- Pawar R.D., Patole P.S., Wornle M., Anders H.J. Microbial nucleic acids pay a Toll in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 291:F509-516.
- Takeda K., Kaisho T., Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003; 21:335-376.
- Nüsslein-Volhard C, Kluding H, Jürgens G. Genes affecting the segmental subdivision of the *Drosophila* embryo. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1985; 50:145-154.
- Lemaitre B., Nicolas E., Michaut L. et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86:973-983.
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; 388:394-397.
- Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4:499-511.
- Takeda K., Akira S. Toll-receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005; 17(1):1-14.
- O'Neill L.A., Bowie A.G. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2007; 7:353-364.
- Baeuerle P.A., Baltimore D. I kappa B: a specific inhibitor of the NF-kappa B transcription factor. *Science* 1988; 242:540-546.
- Brown K., Gerstberger S., Carlson L. et al. Control of I kappa B-alpha proteolysis by site-specific, signal-induced phosphorylation. *Science* 1995; 267:1485-1488.
- Haziot A., Ferrero E., Kontgen F. et al. Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice. *Immunity* 1996; 4:407-414.
- Jiang Z., Georgel P., Du X. et al. CD14 is required for MyD88-independent LPS signaling. *Nat Immunol* 2005; 6:565-570.
- El-Achkar T.M., Dagher P.C. Renal Toll-like receptors: recent advances and implications for disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2:568-581.
- Pawar R.D., Patole P.S., Ellwart A. et al. Ligands to nucleic acid-specific toll-like receptors and the onset of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:3365-3373.
- Werts C., Tapping R.I., Mathison J.C. et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol* 2001; 2:346-352.
- Hirschfeld M., Weis J.J., Toshchakov V. et al. Signaling by toll-like receptor 2 and 4 agonists results in differential gene expression in murine macrophages. *Infect Immun* 2001; 69:1477-1482.
- Yang C.W., Hung C.C., Wu M.S. et al. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney Int* 2006; 69:815-22.
- Nahori M.A., Fournie-Amazouz E., Que-Gewirth N.S. et al. Differential TLR recognition of leptospiral lipid A and lipopolysaccharide in murine and human cells. *J Immunol* 2005; 175:6022-6031.
- Kim B.S., Lim S.W., Li C. et al. Ischemia-reperfusion injury activates innate immunity in rat kidneys. *Transplantation* 2005; 79:1370-1377.
- Wyllie D.H., Kiss-Toth E., Visintin A. et al. Evidence for an accessory protein function for Toll-like receptor 1 in antibacterial responses. *J Immunol* 2000; 165:7125-132.
- Takeuchi O., Hoshino K., Akira S. Cutting edge: TLR2-deficient and MyD88-deficient mice are highly susceptible to *Staphylococcus aureus* infection. *J Immunol* 2000; 165:5392-5396.
- Leemans J.C., Stokman G., Claessen N. et al. Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest* 2005; 115:2894-2903.
- Shigeoka A.A., Holscher T.D., King A.J. et al. TLR2 is constitutively expressed within the kidney and participates in ischemic renal injury through both MyD88-dependent and -independent pathways. *J Immunol* 2007; 178:6252-6258.
- Alexopoulou L., Holt A.C., Medzhitov R., Flavell R.A. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001; 413:732-738.
- Poltorak A., He X., Smirnova I. et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998; 282:2085-2088.
- Hagberg L., Hull R., Hull S. et al. Difference in susceptibility to gram-negative urinary tract infection between C3H/HeJ and C3H/HeN mice. *Infect Immun* 1984; 46:839-844.
- Muzio M., Bosisio D., Polentarutti N. et al. Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes. selective expression of TLR3 in den-

- dritic cells. *J Immunol* 2000; 164:5998-6004.
26. Heinz S., Haehnel V., Karaghiosoff M. et al. Species-specific regulation of Toll-like receptor 3 genes in men and mice. *J Biol Chem* 2003; 278:21502-21509.
  27. Patole P.S., Grone H.J., Segerer S. et al. Viral double-stranded RNA aggravates lupus nephritis through Toll-like receptor 3 on glomerular mesangial cells and antigen-presenting cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1326-1338.
  28. Qureshi S.T., Lariviere L., Leveque G. et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (TLR4). *J Exp Med* 1999; 189:615-625.
  29. Hoshino K., Takeuchi O., Kawai T. et al. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the *Lps* gene product. *J Immunol* 1999; 162:3749-3752.
  30. Jiang Q., Akashi S., Miyake K., Petty H.R. Lipopolysaccharide induces physical proximity between CD14 and toll-like receptor 4 (TLR4) prior to nuclear translocation of NF-kappa B. *J Immunol* 2000; 165:3541-3544.
  31. da Silva Correia J., Soldau K., Christen U. et al. Lipopolysaccharide is in close proximity to each of the proteins in its membrane receptor complex. transfer from CD14 to TLR4 and MD-2. *J Biol Chem* 2001; 276:21129-21135.
  32. Akashi S., Shimazu R., Ogata H. et al. Cutting edge: cell surface expression and lipopolysaccharide signaling via the toll-like receptor 4-MD-2 complex on mouse peritoneal macrophages. *J Immunol* 2000; 164:3471-3475.
  33. Schromm A.B., Lien E., Henneke P. et al. Molecular genetic analysis of an endotoxin nonresponder mutant cell line: a point mutation in a conserved region of MD-2 abolishes endotoxin-induced signaling. *J Exp Med* 2001; 194:79-88.
  34. Ogata H., Su I., Miyake K. et al. The toll-like receptor protein RP105 regulates lipopolysaccharide signaling in B cells. *J Exp Med* 2000; 192:23-29.
  35. Kawasaki K., Akashi S., Shimazu R. et al. Mouse toll-like receptor 4-MD-2 complex mediates lipopolysaccharide-mimetic signal transduction by Taxol. *J Biol Chem* 2000; 275:2251-2254.
  36. Vabulas R.M., Wagner H., Schild H. Heat shock proteins as ligands of toll-like receptors. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; 270:169-184.
  37. Gao B., Tsan M.F. Recombinant human heat shock protein 60 does not induce the release of tumor necrosis factor alpha from murine macrophages. *J Biol Chem* 2003; 278:22523-22529.
  38. Wu H., Chen G., Wyburn K.R. et al. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2007; 117:2847-2859.
  39. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A. et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001; 410:1099-1103.
  40. Gomez-Gomez L., Boller T. FLS2: An LRR receptor-like kinase involved in the perception of the bacterial elicitor flagellin in Arabidopsis. *Mol Cell* 2000; 5:1003-1011.
  41. Andersen-Nissen E., Smith K.D., Strobe K.L. et al. Evasion of Toll-like receptor 5 by flagellated bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:9247-9252.
  42. Rhee S.H., Keates A.C., Moyer M.P., Pothoulakis C. MEK is a key modulator for TLR5-induced interleukin-8 and MIP3alpha gene expression in non-transformed human colonic epithelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279:25179-188.
  43. Tallant T., Deb A., Kar N. et al. Flagellin acting via TLR5 is the major activator of key signaling pathways leading to NF-kappa B and proinflammatory gene program activation in intestinal epithelial cells. *BMC Microbiol* 2004; 4:33.
  44. Gewirtz A.T., Simon P.O., Jr., Schmitt C.K. et al. Salmonella typhimurium translocates flagellin across intestinal epithelia, inducing a proinflammatory response. *J Clin Invest* 2001; 107:99-109.
  45. Zeng H., Carlson A.Q., Guo Y. et al. Flagellin is the major proinflammatory determinant of enteropathogenic Salmonella. *J Immunol* 2003; 171:3668-3674.
  46. Rhee S.H., Im E., Riegler M. et al. Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:13610-13615.
  47. Bambou J.C., Giraud A., Menard S. et al. In vitro and ex vivo activation of the TLR5 signaling pathway in intestinal epithelial cells by a commensal Escherichia coli strain. *J Biol Chem* 2004; 279:42984-42992.
  48. Hawn T.R., Verbon A., Lettinga K.D. et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *J Exp Med* 2003; 198:1563-1572.
  49. Zhang Z., Louboutin J.P., Weiner D.J. et al. Human airway epithelial cells sense Pseudomonas aeruginosa infection via recognition of flagellin by Toll-like receptor 5. *Infect Immun* 2005; 73:7151-7160.
  50. Andersen-Nissen E., Hawn T.R., Smith K.D. et al. Cutting edge. Tlr5-/- mice are more susceptible to Escherichia coli urinary tract infection. *J Immunol* 2007; 178:4717-4720.
  51. Tsuboi N., Yoshikai Y., Matsuo S. et al. Roles of toll-like receptors in C-C chemokine production by renal tubular epithelial cells. *J Immunol* 2002; 169:2026-2033.
  52. Diebold S.S., Kaisho T., Hemmi H. et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004; 303:1529-1531.
  53. Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O. et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002; 3:196-200.
  54. Heil F., Hemmi H., Hochrein H. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303:1526-1529.
  55. Hemmi H., Takeuchi O., Kawai T. et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000; 408:740-745.
  56. Krieg A.M. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects. *Annu Rev Immunol* 2002; 20:709-760.
  57. Elkins K.L., Rhinehart-Jones T.R., Stibitz S. et al. Bacterial DNA containing CpG motifs stimulates lymphocyte-dependent protection of mice against lethal infection with intracellular bacteria. *J Immunol* 1999; 162:2291-2298.

58. Krieg A.M., Love-Homan L., Yi A.K., Harty J.T. CpG DNA induces sustained IL-12 expression in vivo and resistance to *Listeria monocytogenes* challenge. *J Immunol* 1998; 161:2428-2434.
59. Zimmermann S., Egeter O., Hausmann S. et al. CpG oligodeoxynucleotides trigger protective and curative Th1 responses in lethal murine leishmaniasis. *J Immunol* 1998; 160:3627-3630.
60. Latz E., Schoenemeyer A., Visintin A. et al. TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome. *Nat Immunol* 2004; 5:190-198.
61. Chang Y.J., Wu M.S., Lin J.T., Chen C.C. Helicobacter pylori-induced invasion and angiogenesis of gastric cells is mediated by cyclooxygenase-2 induction through TLR2/TLR9 and promoter regulation. *J Immunol* 2005; 175:8242-8252.
62. Schmausser B., Andrusis M., Endrich S. et al. Expression and subcellular distribution of toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on the gastric epithelium in Helicobacter pylori infection. *Clin Exp Immunol* 2004; 136:521-526.
63. Ewaschuk J.B., Backer J.L., Churchill T.A. et al. Surface expression of Toll-like receptor 9 is upregulated on intestinal epithelial cells in response to pathogenic bacterial DNA. *Infect Immun* 2007; 75:2572-2579.
64. Lee J., Mo J.H., Katakura K. et al. Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Cell Biol* 2006; 8:1327-1336.
65. Yarovinsky F., Zhang D., Andersen J.F. et al. TLR11 activation of dendritic cells by a protozoan profilin-like protein. *Science* 2005; 308:1626-1629.
66. Zhang D., Zhang G., Hayden M.S. et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004; 303:1522-1526.
67. Zarembek K.A., Godowski P.J. Tissue expression of human Toll-like receptors and differential regulation of Toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J Immunol* 2002; 168:554-561.
68. Nishimura M., Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human carbohydrate sulfotransferase and tyrosylprotein sulfotransferase. *Biol Pharm Bull* 2007; 30:821-825.
- 68a. Vandewalle A. Toll-like Receptors and Renal Bacterial Infections. *Chang Gung Med J*. 2008; 31(6):525-537.
69. Wornle M., Schmid H., Banas B. et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2006; 168:370-385.
70. Wolfs T.G., Buurman W.A., van Schadewijk A. et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol* 2002; 168:1286-1293.
71. Samuelsson P., Hang L., Wullt B. et al. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun* 2004; 72:3179-186.
72. El-Achkar T.M., Huang X., Plotkin Z. et al. Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-like receptor 4 in the rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F1034-1043.
73. Hornef M.W., Frisan T., Vandewalle A. et al. Toll-like receptor 4 resides in the Golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J Exp Med* 2002; 195:559-570.
74. Chassin C., Goujon J.M., Darce S. et al. Renal collecting duct epithelial cells react to pyelonephritis-associated *Escherichia coli* by activating distinct TLR4-dependent and -independent inflammatory pathways. *J Immunol* 2006; 177:4773-4784.
75. Foxman B., Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17:227-241.
76. Johnson J.R., Russo T.A. Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic (uropathogenic) *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol* 2005; 295:383-404.
77. Foxman B., Barlow R., D'Arcy H. et al. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10:509-515.
78. Takai K., Aoki A., Suga A. et al. Urinary tract infections following renal transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30:3140-141.
79. Schmaldienst S., Dittrich E., Horl W.H. Urinary tract infections after renal transplantation. *Curr Opin Urol* 2002; 12:125-130.
80. Goya N., Tanabe K., Iguchi Y. et al. Prevalence of urinary tract infection during outpatient follow-up after renal transplantation. *Infection* 1997; 25:101-105.
81. Pelle G., Vimont S., Levy P.P. et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. *Am J Transplant* 2007; 7:899-907.
82. Bergsten G., Wullt B., Svanborg C. *Escherichia coli*, fimbriae, bacterial persistence and host response induction in the human urinary tract. *Int J Med Microbiol* 2005; 295:487-502.
83. Frendeus B., Wachtler C., Hedlund M. et al. *Escherichia coli* P fimbriae utilize the Toll-like receptor 4 pathway for cell activation. *Mol Microbiol* 2001; 40:37-51.
84. Lane M.C., Mobley H.L. Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney Int* 2007; 72:19-25.
85. Schilling J.D., Mulvey M.A., Vincent C.D. et al. Bacterial invasion augments epithelial cytokine responses to *Escherichia coli* through a lipopolysaccharide-dependent mechanism. *J Immunol* 2001; 166:1148-1155.
86. Fischer H., Yamamoto M., Akira S. et al. Mechanism of pathogen-specific TLR4 activation in the mucosa: fimbriae, recognition receptors and adaptor protein selection. *Eur J Immunol* 2006; 36:267-277.
87. Gluba A., Banach M., Hannam S. et al. The role of Toll-like receptors in renal diseases. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(4):224-235.

**Сведения об авторе:**

**Майданник Виталий Григорьевич** – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. 01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 10; maidannyk@gmail.com

© В.Г. Маданник, 2014