Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе некоторых дерматозов

Е.В. СОРОКИНА[1], С.А. МАСЮКОВА

ГОУ ВПО МГУПП НИУВ, Москва

The role of Toll-like receptors in pathogenesis of certain dermatoses

E.V. SOROKINA, S.A. MASYUKOVA

State educational institution of higher professional education "Moscow State University of Food Products" NIUV, Moscow

В статье рассмотрены сведения об одном из ключевых компонентов иммунной системы — Toll-подобных рецепторах. Обобщены данные исследований функций и структуры Toll-подобных рецепторов и их роли в патогенезе некоторых дерматозов.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы, врожденный иммунитет.

The currently available data on Toll-like receptors, one of the key elements of the immune system, are presented. The results of investigations of their function and structure are considered along with the role of Toll-like receptors in pathogenesis of certain dermatoses.

Key words: Toll-like receptors, congenital immunity.

Система врожденного распознавания, сформированная в процессе эволюции позвоночных, реализуется с помощью клеток-эффекторов, участвующих в первой линии защиты от патогена. К ним относят следующие типы: эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, тучные клетки, NK-клетки и др. Данные эффекторы обладают фагоцитарной и киллерной активностью, обеспечивают сеть сигналов, активирующих и направляющих антигенспецифический ответ клетками адаптивной иммунной системы. Эти клетки служат «мостиком» между патогенассоциированными молекулярными структурами (PAMPs) и антигенспецифическими клетками адаптивного иммунного ответа, транслируют сигналы специфических наследственно закодированных рецепторов (PRRs) в растворимые медиаторы, которые связываются с Т- и В-клетками через специфические цитокин/хемокиновые рецепторы. Одним из ключевых по значимости событий является синтез комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления и обеспечивающих активацию разных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления. Из нескольких функционально различающихся классов PRRs наиболее хорошо охарактеризованы Toll-подобные рецепторы (TLRs), относящиеся к сигнальным PRRs и являющиеся важным компонентом врожденной иммунной системы. Результаты многочисленных экспериментальных исследований, а также накапливающийся клинический опыт убедительно свидетельствуют о ключевой роли TLRs в патогенезе иммунопатологических заболеваний [1—3].

В последние годы появляется все больше сведений, указывающих на роль микробных факторов в реализации аллергопатологии у лиц, генетически к ней предрасположенных. Известно, что микробная инфекция может оказывать в одних случаях предупреждающее, а в других — провоцирующее действие в патогенезе аллергической патологии. Изучение формирования ответа врожденной иммунной системой и ее способности активировать адаптивные механизмы поможет распознать тактику микроорганизмов, позволяющую ускользать от иммунологического надзора.

Исследования TLRs при кожных заболеваниях носят фрагментарный характер. В зарубежной литературе [4—10] имеются единичные статьи обзорного характера, посвященные исследованиям TLRs и цитокинов при некоторых дерматозах, а также изучению функции плазмацитоидных дендритных клеток при аутоиммунной патологии и онкологических заболеваниях — актиническом кератозе, меланоме, базально-клеточной карциноме. Большинство ра-

© Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова, 2011

[1]e-mail: sorokina-cathrine@rambler.ru

Klin Dermatol Venerol 2011;5:13

бот посвящено изучению роли TLRs при инфекционных заболеваниях, в том числе дерматозах инфекционной этиологии [6, 11]. Узнавание PAMPs Toll-подобными рецепторами инициирует сигнальный каскад, который вызывает выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов и энзимов в коже, активацию транскрипционных факторов, активатора протеина-1 и ядерного фактора-κB (NF-κB) [12]. TLRs играют ключевую роль в детекции вторгающихся патогенов в коже и инициируют кожный иммунный ответ. В эпидермисе эти рецепторы экспрессируются, в том числе на кератиноцитах и клетках Лангерганса. TLRs идентифицированы на эпителиальных клетках, что указывает на их участие в формировании эпителиального антимикробного барьера [13, 14].

Ряд исследований [15], посвященных изучению роли TLRs при аллергодерматозах, проводился на примере атопического дерматита (АтД). Значительное влияние на течение АтД оказывает колонизация кожи больных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами. Часто течение заболевания осложняется инфекциями, вызванными *S. aureus* или *Herpes simplex virus*. При АтД при колонизации кожи *S. aureus* пептидогликан клеточной стенки микроба индуцирует продукцию кератиноцитами в очагах поражения медиаторов воспаления и цитокинов, включая GM-CSF. В ходе изучения экспрессии TLRs в эпидермисе и культуре кератиноцитов установлено, что TLR2 является специфическим рецептором для *S. aureus*. Дисфункция в TLR2-сигналах является причиной стафилококковой персистенции у пациентов с аллергодерматозами в результате нарушения индукции антимикробных пептидов на примере β-дефензина-2. Подобно другим аллергическим заболеваниям, патофизиология АтД вовлекает Th2-тип иммунного ответа в коже. Когда активируются Th2-клетки, продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов поддерживает персистенцию воспаления. При АтД цитокины — интерлейкин-5 (ИЛ-5), ИЛ-13 и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-17, а также ИЛ-31, который экспрессируется прежде всего в коже в Th2-клетках, возможно, играют ведущую роль в развитии воспаления, следующим за кожной экспозицией антигенов [16]. У пациентов, страдающих одновременно АтД и герпетической экземой, наблюдается значительно более низкая продукция антимикробных пептидов, особенно семейства кателицидинов, в кератиноцитах по сравнению с неосложненными формами АтД, а у кателицидин-дефицитных мышей показан высокий уровень репликации вируса простого герпеса 2-го типа [17, 18]. Кателицидины ингибируют функцию гиалуронана — полимера гликозаминогликанов, являющегося эндогенным лигандом для TLR4 и TLR2, и оказывают противовоспалительную активность *in vitro* и *in vivo,* способствуя уменьшению высвобождения цитокинов в макрофагах, а дефицит кателицидинов способствует хронизации аллергического дерматита [19]. Мутации в гене R753Q TLR-2 коррелировали с наиболее тяжелым течением АтД, высокими уровнями IgE и большей подверженностью колонизации золотистым стафилококком [18]. Идентифицирован полиморфизм в TLRs у пациентов с АтД. Выявлена ассоциация полиморфизма в TLR2 (R753Q) с тяжелой инфекцией, вызванной *S. aureus*. У больных АтД обнаружено значительное ослабление в TLR2 опосредованной продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови [20—22]. Ослабление функции TLRs при АтД может способствовать повышению чувствительности к бактериальной и вирусной инфекции, распространению высыпаний и тем самым участвовать в патогенезе заболевания [23]. При сравнительном анализе уровней антимикробных пептидов в здоровой коже при АтД и псориазе в очагах АтД наблюдались более низкие уровни экспрессии, особенно была снижена продукция двух антимикробных пептидов — LL-37 и β-дефензина-2. У больных АтД также наблюдалось снижение экспрессии дефензинов hBD-2 и hBD-3, а Th2-цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 супрессировали индукцию hBD-2 и hBD-3 mRNA туморнекротическим фактором ФНО-α в кератиноцитах [24, 25]. Гипотетически дисфункция в TLR2-сигналах у пациентов с АтД может являться причиной рецидивов стафилококковой инфекции. Несмотря на то, что точная роль TLRs в патофизиологии АтД не окончательно ясна и находится в стадии изучения, значение дисфункции TLR2 в патогенезе этого дерматоза очевидно [21, 25, 26]. Активация же TLR2-сигналов способствовала индукции β-дефензина, способствуя нормализации уровней антимикробных пептидов. Показано, что применение агонистов TLR2 при АтД может напрямую стимулировать Т-клетки, NK-клетки и дендритные клетки к продукции ИФН-γ. Потеря этого эффекта у TLR2–/–мышей может способствовать их нежелательному Th1-ответу кожной чувствительности. При длительном хроническом течении АтД в очагах наблюдается гиперэкспрессия ИФН-γ и это, по мнению авторов, может свидетельствовать о его важной роли в апоптозе кератиноцитов и пролонгировании кожного воспаления [27]. M. Howell и соавт. [28] показали повышение экспрессии гена ИЛ-10 в очагах АтД. Применение при лечении АтД кожных эксплантов с анти-ИЛ-10 стимулировало экспрессию антимикробных пептидов дефензина hBD-2 и кателицидина LL-37.

Определенную роль в патогенезе дерматозов играет микробный фактор, осложняя течение заболевания. Липофильные грибы *Malassezia furfur* задействованы в развитии псориатических поражений волосистой части головы. Человеческие кератиноциты, инфицированные *M. furfur*, регулируют TLR2,

MyD88, HBD-2, HBD-3 и ИЛ-8 mRNA, повышая экспрессию генов HBD-2 и ИЛ-8. Ингибирование экспрессии генов HBD-2 и ИЛ-8 осуществляется анти-TLR2 нейтрализующими антителами [29]. Хорошо известно, что *Propionibacterium acne* является ключевой бактерией в развитии акне. Пептидогликан грамположительной бактерии *P. acne* является экзогенным лигандом для TLR2 и действует как один из сигнальных корецепторов для CD14. J. Kim и соавт. [30], исследовавшие биопсийный материал, полученный из очагов у больных акне, выявили, что TLR2 обильно экспрессировался на перифолликулярных и перибульбарных макрофагах, и концентрация TLR2-несущих клеток и экспрессия *in vivo* TLR2 и TLR4 в эпидермисе повышалась с эволюцией высыпаний. Грамположительный микроб *P. acnes*, индуцируя секрецию провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, способствует воспалению при акне, а воспалительный ответ индуцируется TLR2. В последних исследованиях выявлено, что ретиноиды, используемые для терапии акне, могут снижать TLR2-сигналы на моноцитах и уменьшают воспалительную реакцию в очагах.

При изучении патогенеза Лайм-боррелиоза было установлено, что липопротеины боррелий, в частности OspA, являются потенциальными активаторами воспалительной реакции за счет связывания с CD14 и TLR2 на макрофагах. В результате этого происходит индукция секреции макрофаг-опосредованных провоспалительных цитокинов рецепторами TLR2, TLR6, TLR1/2, TLR5, TLR9. Димеры рецепторов TLR2/TLR6, TLR2/TLR1 через распознавание триацилированых липопротеинов, таких, как *Borrelia burgdorferi* OspA, флагеллина, пептидогликанов и зимозана, участвуют в активации ядерного транскрипционного фактора Nf-kB. J. Salazar и соавт. [31], исследовавшие периферическую кровь и аспираты у пациентов с мигрирующей эритемой Афцелиуса–Липшутца, обнаружили высокую экспрессию TLR2, TLR1 и TLR4 на поверхности моноцитов, макрофагов, моноцитоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток. Также было установлено, что при развитии мигрирующей эритемы Афцелиуса—Липшутца продукция флагеллина способствует выраженной экспрессии TLR5 и усилению функциональной активности TLR5 на человеческих кератиноцитах. В развитии Лайм-артрита ведущую роль традиционно приписывают Th1-цитокинам, таким как ИФН-γ [32]. Однако в ходе исследований было выявлено, что OspA может участвовать в запуске аутоиммунного воспаления и провоцировать развитие артрита через дифференциацию Th-клеток, которые экспрессируют ИЛ-17 [33]. В эксперименте на B. burgdorferi-вакцинированных мышах также было показано, что ИЛ-17 играет ключевую роль в развитии артрита. Более того, ИЛ-17 может стимулировать фибробласты и синовиоциты к продукции провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6. Данный цитокин в свою очередь может стимулировать дополнительную TGF-β-опосредованную Th17-клеточную пролиферацию до тех пор, пока концентрация инфекционного агента не снизится до значений, не эффективных для индуцирования дальнейшего воспаления [5].

Кератиноциты в неповрежденной коже служат барьерными клетками, не относящимися к иммунной системе. Однако под влиянием повреждения и действия микроорганизмов и их продуктов, а затем цитокинов, они активизируются, экспрессируют молекулы адгезии и начинают выделять цитокины, служащие пусковыми факторами и медиаторами иммунных реакций в коже [34]. Чрезмерная активация Th2-клеток, поддерживаемая TLRs, может привести к перевесу провоспалительных цитокинов и инициации развития хронического воспаления и аутоиммунных заболеваний. При изучении экспрессии TLRs при псориазе результаты носят противоречивый характер. В отличие от АтД, псориаз ассоциируется с Th1-цитокиновым профилем и с Th17-цитокиновым профилем [35, 36]. При исследовании биопсийных фрагментов неповрежденной кожи у больных псориазом и нормальной неизмененной кожи здоровых доноров продемонстрировано, что нормальные кератиноциты экспрессируют TLR1, TLR2 и TLR5 во всех слоях эпидермиса, но более выраженная экспрессия наблюдается в базальных кератиноцитах. В псориатических очагах экспрессия TLR2 была значительно выше в верхних слоях эпидермиса, а экспрессия TLR5 снижена в базальных кератиноцитах [37]. Однако в ряде исследований показано, что базальные кератиноциты в псориатических очагах диффузно и в больших количествах экспрессируют TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR9 [4, 38—41].

Важную роль в реализации врожденного иммунитета наряду с цитокинами играет семейство антимикробных пептидов, которые служат первичной защитой от патогенов, действуя как эндогенные природные антибиотики, выполняя функцию киллинга микробов, и как сигнальные молекулы, вызывающие активацию иммунных клеток. К ним относят дефензины, кателицидины и дермцидин. Однако кожа человека экспрессирует много молекул — ингибиторов протеаз, хемокинов, нейропептидов, обладающих высокой антимикробной активностью.

Проведено исследование уровней антимикробных пептидов у пациентов с АтД и псориазом. Установлено, что у больных АтД в коже наблюдается низкий уровень экспрессии антимикробных пептидов. Известно, что псориатические высыпания, в отличие от АтД, высокорезистентны к суперинфекции патогенными бактериями, такими как *S. aureus* [3]. Это частично объясняется выявленными у боль-

ных псориазом высокой экспрессией и активностью антимикробных пептидов, в том числе кателицидина LL-37 пептида, изолированного из очагов поражения и образующего комплексы с человеческой ДНК, активирующего плазмоцитоидные дендритные клетки [16, 42, 43]. LL-37/self-DNA комплексы в псориатических высыпаниях способствуют повышению продукции ИФН-α вследствие активации TLR9 на плазмоцитоидных дендритных клетках, что впоследствии активирует Т-клеточный ответ, который, вероятно, может лежать в основе кожного воспаления при псориазе [25, 44, 45]. Кроме того, выявлена высокая экспрессия кератиноцитами в псориатических высыпаниях белков теплового шока, которые могут стимулировать секрецию TLR4 на антигенпрезентирующих клетках, главным образом, клетках Лангерганса, играя главную роль в созревании и секреции ФНО-α и ИЛ-12 и участвуя таким образом в иммунопатологии псориаза [39]. L. Miller и соавт. [40, 46] продемонстрировали, что в псориатических высыпаниях и заживающих ранах уровень ростового фактора TGF-α кератиноцитов был повышенным, что приводило к усилению экспрессии TLR5 и TLR9 и TLR-зависимой продукции провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-8 и β-дефензинов. Однако в ряде исследований [28, 47–49] показано, что при псориазе супрессия реакций гиперчувствительности может быть вызвана нарушением созревания дендритных клеток и снижением высвобождения провоспалительных цитокинов в дендритных клетках вследствие ингибирования функций TLR4 высокими уровнями кателицидина LL-37 в очагах.

Таким образом, накапливаются данные о том, что TLRs и их лиганды не только обеспечивают противоинфекционную защиту, но, способствуя развитию воспалительного ответа, играют важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. В ряде исследований показано, что микробные TLR-лиганды провоцируют развитие аутоиммунного заболевания в экспериментальной модели артрита, аллергического энцефаломиелита, миокардита, диабета и атеросклероза. При псориазе наблюдаются высокая экспрессия и активность антимикробных пептидов, что ингибирует функцию TLR4 на дендритных клетках и ведет к нарушению созревания дендритных клеток и высвобождения провоспалительных цитокинов, супрессируя тем самым реакции гиперчувствительности и подавляя воспаление. Высокая экспрессия антимикробных пептидов опосредованно через TLR9 вызывает высвобождение ИФН-α из дендритных клеток, что способствует продукции Th1-профиля цитокинов и, вероятно, поддерживает кожное воспаление при псориазе. Высокая экспрессия белков теплового шока также вызывает повышение секреции TLR4, главным образом на клетках Лангерганса, и как следствие — повышение секреции ФНО-α и ИЛ-12, участвуя в иммунопатологии псориаза. Таким образом, повышенная экспрессия TLR4 и TLR9 играет важную роль в иммунопатогенезе псориаза. Однако известно, что псориатические высыпания, в отличие от АтД, высокорезистентны к суперинфекции патогенными бактериями, такими как *S. aureus*. Это частично объясняется выявленной у больных псориазом высокой экспрессией и активностью антимикробных пептидов, в том числе кателицидина LL-37 пептида, изолированного из очагов поражения и образующего комплексы с человеческой ДНК, активирующего плазмацитоидные дендритные клетки.

Таким образом, в отличие от псориаза и дерматозов инфекционной этиологии, при АтД наблюдается экспрессия Th2-профиля цитокинов. При аллергодерматозах в ходе исследования роли TLRs на примере АтД выявлены дисфункция в TLR2-сигналах, мутация в TLR2 генах, что приводило к ослаблению TLR2-медиированной продукции провоспалительных цитокинов и коррелировало с тяжелым течением АтД, высокими уровнями IgE и колонизацией *S. aureus*, развитием пиодермий и инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов. В отличие от псориаза и дерматозов инфекционной этиологии, у пациентов с АтД в коже наблюдаются низкие уровни экспрессии антимикробных пептидов, особенно LL-37 и β-дефензина-2, что также способствует развитию инфекции вируса простого герпеса и колонизации *S. aureus*. У больных АтД выявлено значительное ослабление в TLR2-опосредованной продукции провоспалительных цитокинов моноцитами периферической крови. Поэтому очевидно, что восстановление функций TLR2 и активация TLR2-сигналов приводит к индукции синтеза антимикробных пептидов у больных аллергодерматозами и способствует профилактике осложнений бактериальной и вирусной природы.

Очевидно, что индукция сигналов через TLRs может обеспечивать не только защиту организма от различных инфекций. Нарушение проводимости данных сигналов приводит к развитию ряда патологических процессов в организме. Чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов эндогенными лигандами может стать причиной развития хронического воспаления, аутоиммунных заболеваний. TLRs вовлечены в патогенез всех описанных кожных болезней, таких как Лайм-боррелиоз, псориаз, АтД и акне. Однако эти данные не систематизированы, не дают полного представления о состоянии иммунной системы при указанных патологиях и нуждаются в дальнейшем и более глубоком изучении. Определение роли TLRs при дерматозах целесообразно и, возможно, в перспективе позволит не только прогнозировать течение заболевания, но и поможет оценить и повысить эффективность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ахматова Н.К., Киселевский М.В.* Врожденный иммунитет противоопухолевый и противоинфекционный. М 2008.
2. *Симбирцев А.С.* Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета. Иммунология 2005; 6: 368—376.
3. *Medzhitov R.* Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature 2007; 449: 18: 819—826.
4. *Baker B.S., Ovigne J.M., Powles A.V. et al.* Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2003; 148: 670—679.
5. *Nardelli D.T., Callister S.M., Schell R.F.* Lyme arthritis. Current consepts and change in paradigm. Clin Vaccine Immunol 2008; 15: 1: 21—34.
6. *McInturff J.E., Modlin R.L., Kim J.* The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. J Invest Dermatol 2005; 125: 1—8.
7. *Charles J., Chaperot L., Salameire D. et al.* Plasmacytoid dendritic cells and dermatological disorders: focus on their role in autoimmunity and cancer. Eur J Dermatol 2010; 20: 1: 16—23.
8. *Kawai K.* Expression of functional Toll-like receptors on cultured human epidermal keratinocytes. J Invest Dermatol 2003; 121: 217.
9. *Miller L.S.* Toll-like receptors in skin. Adv Dermatol 2008; 24: 71—87.
10. *Pivarcsi A., Bodai L., Rethi B. et al.* Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immunol 2003; 15: 721—730.
11. *Lai Y., Gallo R.L.* Toll-like receptors in skin infectious and inflammatory diseases. Infect Dis Drug Targets 2008; 8: 3: 144—155.
12. *Pivarcsi A., Nagy I., Kemeny L.* Innate immunity in the skin: how keratinocytes fight against pathogens. Curr Immunol Rev 2005; 1: 29—42.
13. *Kollisch G., Kalali B.N., Voelcker V. et al.* Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. Immunology 2005; 114: 4: 531—541.
14. *Harder J., Bartels J., Christophers E. et al.* A peptide antibiotic from human skin. Nature 1997; 387: 861.
15. *Matsubara M., Harada D., Manabe H. et al.* Staphylococcus aureus peptidoglycan stimulates granulocyte macrophage colony-stimulating factor production from human epidermal keratinocytes via mitogen-activated protein kinases. Clin Exp Immunol 2004; 566: 195—200.
16. *Schauber J., Gallo R.L.* Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 2: 261—266.
17. *Blankenvoorde M.F., van't Hof W., Walgreen-Weterings E. et al.* Cystatin and cystatin-derived peptides have antibacterial activity against the pathogen Porphyromonas gingivalis. Biol Chem 1998; 379: 1371—1375.
18. *Glaser R., Harder J., Lange H.* Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from Escherichia coli infection. Nat Immunol 2005; 6: 57—64.
19. *Morioka Y., Yamasaki K., Leung D., Gallo R.L.* Cathelicidin antimicrobial peptides inhibit hyaluronan-induced cytokine release and modulate chronic allergic dermatitis. J Immunol 2008; 181: 6: 3915—3922.
20. *Ahmad-Nejad P., Mrabet-Dahbi S., Breuer K. et al.* The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 3: 565—567.
21. *Lorenz E., Mira J.P., Cornish K.L. et al.* A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. Infect Immun 2000; 68: 11: 6398—6401.
22. *Weidinger S., Novak N., Klopp N. et al.* Lack of association between Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 1: 277—279.
23. *Hasannejad H., Takahashi R., Kimishima M. et al.* Selective impairment of Toll-like receptor 2-mediated proinflammatory cytokine production by monocytes from patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1: 69—75.
24. *Nomura I., Goleva E., Howell M.D. et al.* Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. J Immunol 2003; 171: 3262—3269.
25. *Ong P.Y., Ohtake T., Brandt C. et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med 2002; 347: 1151—1160.
26. *Birchler T., Seibl R., Buchner K. et al.* Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human β-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. Eur J Immunol 2001; 31: 3131—3137.
27. *Carroll J.M., Crompton T., Seery J.P. et al.* Transgenic mice expressing IFN-gamma in the epidermis have eczema, hair hypopigmentation, and hair loss. J Invest Dermatol 1997; 108: 412—422.
28. *Howell M.D., Novak N., Bieber T.et al.* Interleukin-10 downregulates antimicrobial peptide expression in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2005; 125: 738—745.
29. *Baroni A., Orlando M., Donnarumma G. et al.* Toll-like receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signaling in human keratinocytes in response to Malassezia furfur. Arch Dermatol Res 2006; 297: 280—288.
30. *Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al.* Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol 2002; 169: 3: 1535—1541.
31. *Salazar J.C., Pope C.D., Sellati T.J. et al.* Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and peripheral blood of patients with erythema migrans. J Immunol 2003; 171: 2660—2670.
32. *Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю.* Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма). Кольцово 2005.
33. *Infante-Duarte C., Horton H.F., Byrne M.C., Kamradt T.* Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. J Immunol 2000; 165: 6107—6115.
34. *Ярилин А.А.* Основы иммунологии. М 1999.
35. *Beelen A.J., Teunissen M.B., Kapsenberg M.L. et al.* Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7: 5: 374—381.
36. *Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C.* Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. Nat Rev Immunol 2004; 4: 3: 211—222.
37. *Henseler T., Christophers E.* Disease concomitance in psoriasis. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 982—986.
38. *Begon E., Michel L., Flageul B. et al.* Expression, subcellular localization and cytokinic modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. Eur J Dermatol 2007; 17: 6: 497—506.
39. *Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B. et al.* Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 178—186.
40. *Miller L.S., Sorensen O.E., Liu P.T. et al.* TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. J Immunol 2005; 174: 10: 6137—6143.
41. *Seung N.R., Park E.J., Kim C.W. et al.* Comparison of expression of heat-shock protein 60, Toll-like receptors 2 and 4, and T-cell receptor gammadelta in plaque and guttate psoriasis. J Cutan Pathol 2007; 34: 12: 903—911.
42. *Hashimoto M., Tawaratsumida K., Kariya H. et al.* Not lipoteichoic acid but lipoproteins appear to be the dominant immunobiologically active compounds in Staphylococcus aureus. J Immunol 2006; 177: 5: 3162—3169.
43. *Henzler Wildman K.A., Lee D.K., Ramamoorthy A.* Mechanism of lipid bilayer disruptin by the human antimicrobial peptide, LL-37. Biochemistry 2003; 42: 6545—6558.
44. *Hollox E.J., Huffmeier U., Zeeuwen P.L. et al.* Psoriasis is associated with increased beta-defensin genomic copy number. Nat Genet 2008; 40: 23—25.
45. *Lande R., Gregorio J., Facchinetti V. et al.* Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature 2007; 449: 564—569.
46. *Menzies B.E., Kenoyer A.* Signal transduction and nuclear responses in Staphylococcus aureus-induced expression of human beta-defensin 3 in skin keratinocytes. Infect Immun 2006; 74: 12: 6847—6854.
47. *Dorschner R.A., Lopez-Garcia B., Massie J. et al.* Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 343—348.
48. *Iimura M., Gallo R.L., Hase K. et al.* Cathelicidin mediates innate intestinal defense against colonization with epithelial adherent bacterial pathogens. J Immunol 2005; 174: 4901—4907.
49. *Lopez-Garcia B., Lee P.H., Yamasaki K., Gallo R.L.* Anti-fungal activity of cathelicidins and their potential role in Candida albicans skin infection. J Invest Dermatol 2005; 125: 108—115.