

Никита Кривушкин

Пособие по изучению иммунного ответа

Патофизиология TLR и её
влияние на механизмы
развития патогенеза
заболеваний иммунной
системы

Никита Кривушкин

**Пособие по изучению иммунного
ответа. Патофизиология TLR
и её влияние на механизмы
развития патогенеза
заболеваний иммунной системы**

«Издательские решения»

Кривушкин Н. А.

Пособие по изучению иммунного ответа. Патофизиология TLR и её влияние на механизмы развития патогенеза заболеваний иммунной системы / Н. А. Кривушкин — «Издательские решения»,

ISBN 978-5-44-856021-7

Книга для всех и не для кого — данное руководство по иммунологии должно помочь разобраться студенту, начинающему или уже практикующему врачу, доктору наук с современными проблемами в медицине по части иммунологии: понять приводящие механизмы систем TLR-S, их роль в развитии и распространении патогенеза и симптоматики различных патологий организма, усвоить генетическую составляющую патофизиологических состояний и узнать новые терапевтические мишени для их лечения.

ISBN 978-5-44-856021-7

© Кривушкин Н. А.
© Издательские решения

Содержание

Пособие по изучению иммунного ответа	6
Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета	7
TLR-1	10
Конец ознакомительного фрагмента.	16

Пособие по изучению иммунного ответа Патофизиология TLR и её влияние на механизмы развития патогенеза заболеваний иммунной системы

Никита Александрович Кривушкин

Слово к читателю

© Никита Александрович Кривушкин, 2017

ISBN 978-5-4485-6021-7

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

Дорогие настоящие, а может быть после прочтения и будущие коллеги: студенты, врачи разных специальностей, коих нет числа, доктора наук и просто люди взявшие в руки эту книгу. После прочтения многое что тут написано может показаться непонятным, а может и вовсе неясным, но моя убедительная просьба к Вам будет не пугаться огромного наплыва информации. Ведь все мы-это одна единая машина, призванная встать на защиту здоровья людей- их физического, психического и социального благополучия. И мы должны отдавать себе ясный отчет что без получения новых знаний мы не продвинемся в понимании лечения болезней: лучше двигаться с заданной целью вперед, чем стоять и уж тем более бессмысленно пятиться ползком назад. Мне сложно сказать что это: настольная книга, «краткий очерк» по описанной проблеме, длинная брошюра. Назову это по-простому-национальное руководство по иммунологии. Надеюсь, Вы проведете время с толком за чтением данной книги.

Пособие по изучению иммунного ответа

Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врожденного иммунитета

Исследование патофизиологии и коррекции механизмов развития инфекционных и нефинфекционных патологий, в связи функциональной активности триггерного рецептора. Role of Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells in the Activation of Innate Immunity

The innate immune system plays a key role in triggering a systemic inflammatory response (SIR). The triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM51), which is located on neutrophils and monocytes, is involved in SIR, by regulating the effector mechanisms of innate immunity. Hyperproduction of proinflammatory cytokines is a pathogenetic component of the hyperergic phase of acute systemic inflammation. The simultaneous activation of Toll5like receptors and TREM51 increases the production of cytokines manifold. This is compensatory and adaptive, however, resulting in damage to organs and tissues during excessive production of cytokines.

Список условных обозначений и ключевые слова:

- АКТ – протеинкиназа В (Activation of Akt/protein kinase B);
- APQ1 – активирующий протеинQ1 (Activator proteinQ1);
- CD – кластер дифференцировки (Cluster of differentiation);
- DAP12 – ДНК-активирующий белок молекулярной массой 12 кДа (DNAXQactivating protein of molecular mass 12 kilodaltons);
- GMQCSF – гранулоцитарно-макрофагальный колонестимулирующий фактор (Granulocyte macrophage colonystimulating factor);
- HMGBQ1 – высокомолекулярный белок группы BQ1 (Highmobility group protein BQ1);
- ICAM – молекула межклеточной адгезии (InterQCellular Adhesion Molecule);
- IFN β – интерферон β (Interferon β);
- IL – интерлейкин (Interleukin);
- IRAKQ4 – ILQ1 рецептор ассоциированная киназа (ILQ 1RQassociated kinasesQ4);
- IRF3 – регулирующий интерферон фактор Q-3 (Interferon regulatory factor 3);
- ITAM – активирующий мотив иммунорецептора на основе тирозина (immunoreceptor tyrosineQbased activation motif);
- LPS – липополисахариды (Lipopolysaccharide);
- MyD88 – белок миелоидной дифференцировки первичного генного ответа (Myeloid differentiation primary response protein 88);
- NF-kB – ядерный фактор (Nuclear factor kB);
- PGE2 – простагландин GE2;
- PI3K – Фосфатидилинозит киназа (phosphoinositideQ3 kinase);
- PLCQ γ – фосфолипаза CQ γ ;
- PRR – паттерн распознающие рецепторы;
- RIP1 – взаимодействующий с рецептором белок 1 (ReceptorQinteracting protein 1);
- TIRQ домен – Toll QIL1 рецепторный домен (toll Qinterleukin 1 receptor);
- TLR – Toll Qlike рецептор (TollQlike receptor);
- TNF α – фактор некроза опухоли α (Tumor necrosis factor alpha);
- TRAF6 – ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли фактор Q6 (TNFQreceptorQassociated factor 6);

TREMQ1 – триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках (Triggering receptor expressed on myeloid cells Q1);

TRIF – TIRQ доменсодержащий адаптор, индуцирующий IFNQ γ (TIR domainQcontaining adaptorQinducing IFNQ γ);

МАРК – митоген активируемые протеинкиназы (MitogenQactivated protein kinase)

МНС II класса – главный комплекс гистосовместимости II класса (Major Histocompatibility Complex II);

ЦОГ – циклооксигеназа

Ведущее значение иммунологических нарушений заключено в системной воспалительной реакции (СВР) и обусловлено патофизиологическими изменениями в организме.

Факторы воздействия патогенного фактора индуцируются в организме за несколько минут или часов, и иммунная защита обеспечивается в первую очередь механизмами врождённого иммунитета. Сам по себе механизм представлен комплексной системой различных по строению и функционированию анатомо-физиологических структур. В распознавание чужеродных структур (патогенов, ЛПС, пептидогликанов, липопептидов, флагеллинов и прочих элементов) особую и главенствующую роль играют PAMPs (патоген- ассоциированные молекулярные паттерны) через наследственно закодированные рецепторы PRRs (паттерн- распознающие рецепторы).

Среди PRRs центральное место занимают Toll- like рецепторы (TLR), которые управляют целым рядом эффекторных функций (хемотаксис, фагоцитоз, респираторный взрыв, дегрануляция нейтрофилов, синтез эффекторных и регуляторных молекул), а также активируют и регулируют адаптивный иммунный ответ (адаптивная/ приобретенная иммунная система), необходимый (-ая) для узнавания более сложных высокоорганизованных изменяющихся молекулярных структур (белков). В процессе формирования и реализации функций клеток врожденной иммунной системы (дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы и др.), происходит изменение их поверхностных структур, активация захвата АТ, и изменение эффекторных механизмов. И вследствие этого, происходит обеспечение контроля иммунного гомеостаза: полная реализация эффекторных реакций врожденной иммунной системы и индукция приобретённого иммунитета.

Среди PAMPs выделяют:

MAMPs (микробно- ассоциированные молекулярные паттерны), преимущественно- рецепторы флагеллина (липополисахариды, манноза, пептидогликаны, липопротеины). Установлена зависимость распознавания флагеллина от рецепторного гена FLS2. В результате взаимодействия флагеллина и продукта гена FLS2- трансмембранная рецептподобная протеинкиназа, происходит активация каскада митогенактивируемых протеинкиназ и как итог- индукция комплекса защитных реакций в виде иммунного распознавания;

DAMPs (ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны) – молекулярные фрагменты, способные инициировать неинфекционный воспалительный ответ на неинфекционный возбудитель. При повреждении тканей генерируются следующие структуры DAMPs: S100 белок (участвует во внутриклеточной и внеклеточной регуляции: клеточный рост и дифференциация, транскрипция, прогрессия клеточного цикла, организация клеточных мембран и динамика цитоскелета, защита от оксидативного повреждения клетки, секреция, фосфолирование). Его повышенная концентрация в крови может свидетельствовать о образовании и развитии в организме меланомы, активно продуцирующей S100 и массивная гибель нейронов и как следствие- высвобождение белка S100 в общий кровоток. Таким образом, ECLIA- электрохемилюминисцентный анализ- позволяет диагностировать рак кожи и заболевания ЦНС (травмы ГМ, ОНМК, нейродегенерация, болезнь Крейтцфельда- Якоба и др.) Белки теплового шока (HSP): поддержание структуры стероидных рецепторов и факторов транскрипции, принимает участие в сворачивании и разворачивании белков, тем самым, обеспечивая

клетке нечувствительность к нагреванию, а именно их транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию гена Hsp70, который является фактором канцерогенеза. Помимо этого, ингибирование HSP позволяет бороться против некоторых видов рака.

TLRs, о которых мы говорили раньше, способны идентифицировать и связываться с обеими видами паттернов. Сами по себе TLRs представлены как трансмембранные интегральные белки и между своими представителями имеют сходное строение. Структура молекулы представлена из нескольких содержательных компонент: поверхностная зона- N-концевая область аминокислотной последовательности из 19—25 участков, обогащённых лейцином (функция заключается в связывании лиганда). Далее- переходный участок, отвечающий за прикрепление рецептора к клеточной мембране, содержащий в себе преимущественно цистеин. Внутренняя дистальная часть рецептора представлена TIR доменом, имеющий сходное строение с семейством цитокинов IL-1.

В зависимости от локализации TLRs в клетке выделяют рецепторы, расположенные на цитоплазматической мембране и на мембранах внутриклеточных органелл- лизосом, эндосом, аппарат Гольджи; лигандами самих рецепторов являются поверхностные структуры микроорганизмов- липопроtein, липополисахариды, флагеллин, зимозан.

Толл-подобные рецепторы человека и их лиганды

TLR	Лиганд
TLR 1	триацетилированные липопептиды, модулин (бактерии) Pam3Cys-Ser-(Lys)4 (синтетический липопроtein)
TLR2	пептидогликан, липопроtein, липопептиды, атипичные липополисахариды, липотейхоевая кислота, фенол-растворимый модулин, липоарабиноманнан (бактерии) зимозан (грибы) гликолипиды (простейшие) белковая оболочка вирусов Pam3Cys-Ser-(Lys)4 (синтетический липопроtein)
TLR3	двухцепочечная РНК (вирусы) мРНК (хозяин) poly I:C (синтетическая двухцепочечная РНК)
TLR4	липополисахариды, липотейхоевая кислота (бактерии) маннан, глюкуронооксиломаннан (грибы) белок теплового шока 60, гликоинозитолфосфолипиды (простейшие) белковая оболочка вирусов, F-протеин (вирусы) белки теплового шока 60 и 70, полисахаридные фрагменты гепарина сульфата, гиалуроновая кислота, фибриноген, фибронектин (хозяин)
TLR5	флагеллин (бактерии)
TLR6	диацетилированные липопептиды, модулин, растворимый туберкулезный фактор (бактерии)
TLR7	одноцепочечная РНК (вирусы) одноцепочечная РНК (хозяин) имидазохинолин (синтетический противовирусный препарат) локсорбин (аналог гуанозина)
TLR8	одноцепочечная РНК (вирус) одноцепочечная РНК (хозяин)
TLR9	неметилированная ДНК (бактерии, простейшие, вирусы) гемозин (простейшие) комплекс хроматина и иммуноглобулина G (хозяин)
TLR10	неизвестны

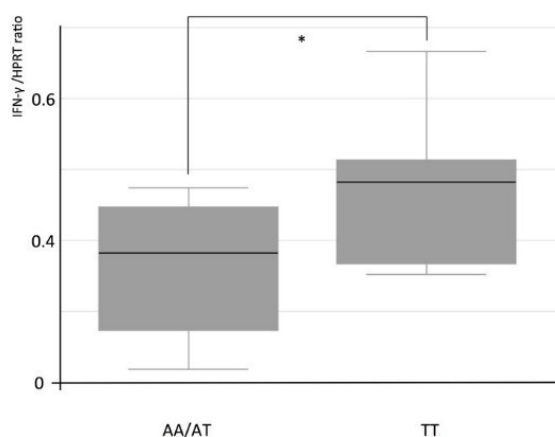
Ниже будут представлены все собранные сведения о TLR в виде проведенных исследований за 2016—2017 гг.

TLR-1

TLR-1- мембранный белок, распознающий патоген-связанные молекулярные структуры грам- положительных бактерий: пептидогликаны и липопептиды. Способен образовывать комплекс с TLR-2. Присутствует на всех лейкоцитах; обладает самой высокой экспрессией среди членов своей группы.

Чтобы проверить общие и редкие TLR варианты, участвующие в предрасположенности или резистентности к инфицированию микобактериями туберкулеза мы проанализировали экзоны генов, кодирующих TLR 1, 2, 4, и переходник молекулы TIRAP в более чем 4500 случаев туберкулеза (ТБ). Проведенный анализ позволил определить 109 вариантов с возможными функциональными воздействиями, в том числе 101 не синонимичный вариант. Анализ ассоциации дал значительный результат: 533 афроамериканца подтвердили защитный эффект и вызывает обмен аминокислоты из гистидина на лейцин в позиции 305.

Поэтому наблюдаемый эффект может быть обусловлен структурными изменениями TLR-1 молекулы, позволяющие связать эти микобактериальные лиганды, которая преимущественно может вызывать защитный иммунный ответ. Это подтверждается анализом БЦЖ-стимулированных периферических мононуклеарных клеток, проявляет повышенный индукции провоспалительного цитокина ИФН- γ у носителей мутантного TLR1 rs3923647 TT генотипом, по сравнению с ИФН- γ уровней лиц с AT и AA генотипов.



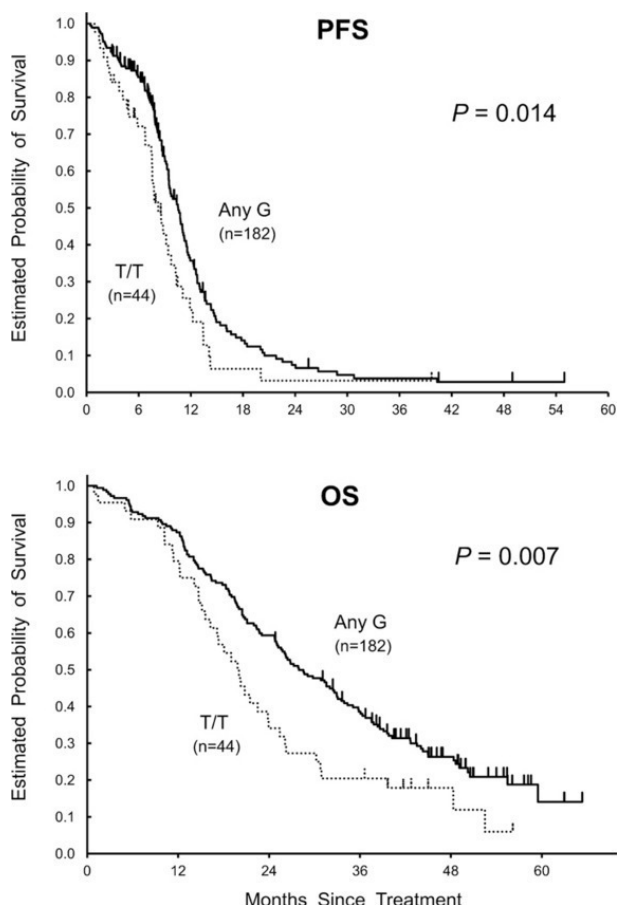
IFN- γ expression in *M. bovis* BCG stimulated cultured PBMCs.

Туберкулез (ТБ), заболевание, вызываемое микобактериями туберкулеза (МТБ) инфекцией, до сих пор остается глобальной проблемой общественного здравоохранения. Восприимчивость к туберкулезу очень сильно варьируется в инфицированных, так и микобактериальных атаках на врожденную иммунную систему, вероятно, влияет на ход заболевания и его исход. Данное исследование описывает однонуклеотидный полиморфизм toll-подобных рецепторов TLR-1 ген, функционально меняет врожденный иммунный ответ.

206 больных туберкулезом и 239 здоровых от Хайдарабад, Индия были проанализированы на Снпс в TLR-1 и TLR-2 генов, которые впоследствии были соотнесены с восприимчивостью ТБ. Чтобы проверить индивидуальную реакцию, мы стимулировали Мнпк, а также Хек клетки, трансфицированные с TLR1/2 вариантов. Производство *tnf* и NF- κ B активации были оценены соответственно.

TLR1—248N СНП связана с защитой от туберкулеза в индийском населении и проявляет повышенный иммунный ответ.

Оценка клинической значимости однонуклеотидных полиморфизмов в TLR-1, TLR-2 и TLR-6 у пациентов с метастатическим колотеральным раком (mCRC). Была проведена терапия препаратами FOLFIRI первой линии (комбинированная терапия иринотекаином, фторурацилом-5 и фолиновой кислотой) + бевацизумаб. Для проведения были взяты две когорты пациентов (228 и 297 человек соответственно). Наши данные свидетельствуют о проведении многомерного анализа+ TLR-1 может служить предиктором клинического ответа на FOLFIRI+ бевацизумаб у пациентов с mCRC.



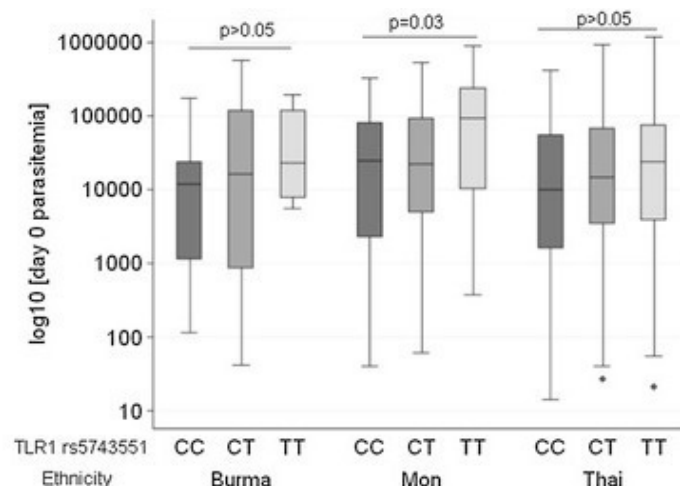
Генетические вариации в TLR1 и TLR6 могут изменить риск развития осложненной малярии и способность принимающей для борьбы с паразитами нагрузку во время острых плазмодийных инфекций.

Пять однонуклеотидных полиморфизмов в TLR-1 и TLR-6 у 432 пациентов с клиническими П. тропической моноинфекцией, приобретенным на границе Таиланда и Мьянмы были генотипированы. С помощью логистической регрессии, ассоциации с развитием осложненной малярии и определения процента зараженных эритроцитов (паразитемии) на день предъявления медицинской помощи (нулевой день) были протестированы.

Генотипов, несущих Т (основных) аллель Гена TLR1 rs5743551 – аллели, связанные с улучшением исхода были связаны с высокой паразитемией и измерялись на нулевой день ($p = 0,03$).

Так как это заболевание оказывает сильное генетическое давление на геном человека, защита от паразитемии, связанные с TLR1 rs5743551 может составлять содержание аллеля ассоциировано с неблагоприятным исходом.

Эти данные предполагают, что генетические вариации в TLR1 оказывает влияние на реакцию хозяина к тропической малярии в Азии. Генотипы с TLR6 показали никаких доказательств ассоциации с осложненной малярией или паразитоносителя бремя.



Генетические факторы, вероятно, способствуют низким серьезным показателям летальности от малярии в Меланезийских популяциях, но исследования могут быть недостаточными и не могут предоставить правдоподобного механистического объяснения при обнаружении существенных ассоциаций. В рамках подготовки к геном-широкому изучению ассоциаций, однонуклеотидные полиморфизмы (Онп) с малой частоты аллелей > 5% были рассмотрены в случае контроля исследования 504 ребенка с тяжелой формой малярии. Параллельно, для повышения иммунитета у была выполнена на выздоравливающих мононуклеарных клеток влияние периферической крови (Мнпк). После стимуляции Толл-подобных рецепторов, эффекторные цитокины и хемокины были исследованы. Единственная существенная генетическая связь наблюдается участвует несинонимичных СНП (TLR1rs4833095) Гена TLR1. Был рецессивный (ТТ) – Генотип ассоциирован с уменьшенным коэффициентом тяжелой малярии 0.52 (95% доверительный интервал (0.29—0.90), P=0,006). Концентрации провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α в тяжелых случаях малярии значительно выше по сравнению со здоровыми лицами, но ниже у детей с защитной рецессивный (Генотип ТТ).

Генетический вариант в TLR1 может способствовать низкое тяжелой малярии коэффициент летальности в этой области, за счет снижения провоспалительного клеточного фенотипа.

Данное исследование проводилось с целью определения влияния TLR-1 на патогенез механизмов аллергии.

TLR-1/2 в периферической крови мононуклеарных клеток и моноцит-производных дендритных клеток разных генотипов были измерены с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). 93 тайваньских пациента, страдающих аллергией (бронхиальная астма, аллергический ринит или атопический дерматит) были привлечены для генотипирования. Сыворотка иммуноглобулина E (IgE) уровень были оценены для 60 пациентов, страдающих аллергией.

TLR1 несущей аллель возросло Pam3CSK4-индуцированного фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-12 ответов в периферической крови мононуклеарных клеток и моноцит-производных дендритных клеток, соответственно. Кроме того, хотя Генотип C/C не был связан с восприимчивостью к атопическим заболеваниям, это сопровождается снижением уровня общего IgE в сыворотках крови пациентов, страдающих аллергией.

Наши данные свидетельствуют о том, что TLR1 полиморфизм может играть роль в формировании Th1/Th2-дифференцировки, и определение сывороточного уровня IgE. Однако, взаимодействия с другими генетическими и экологическими факторами может потребоваться внести вклад в риск возникновения аллергических заболеваний у населения.

Можно обнаружить в зараженных перипротезных тканях TLR и оценить полезность этих биомаркеров в качестве тестов для выявления перипротезной инфекции.

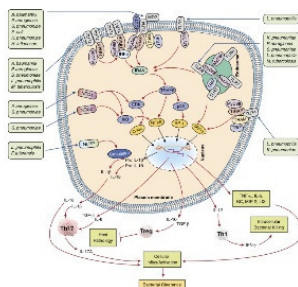
Пятьдесят девять пациентов, перенесших пересмотра эндопротезирования (двадцать семь бедра и тридцать два колена) были перспективно оценены по перипротезной инфекции в соответствии с рекомендуемыми в настоящее время диагностическими критериями. Девять пациентов были исключены из-за нехватки работы, оставив пятьдесят доступны для изучения. Перипротезные ткани были собраны интраоперационно, и тотальную РНК выделяли по стандартным методикам. Экспрессию TLR-мессенджер РНК оценивали по первой нити комплементарной синтез ДНК 1 мкг тотальной РНК с последующим ПЦР в реальном времени (полимеразная цепная реакция).

TLR1 экспрессия мРНК была значительно выше в инфицированных по сравнению с незагрязненных образцов (0.600 по сравнению с 0,005, $p = 0.0003$); то же самое касается TLR6 (0.208 по сравнению с 0.0165, $p = 0.0059$), но не TLR10 (0.00019 по сравнению с 0.00014, $p = 0.6238$). Аук был 0.995 для TLR1, TLR6 для 0.883, и 0.546 для TLR10. Оптимальный порог для диагностики перипротезной инфекции 0.0924 для TLR1 (чувствительность = 95.2%, специфичность = 100%, ОП+ = 13.80, ЛР- = 0.91) и 0.0215 для TLR6 (чувствительность = 85.7%, специфичность = 82.8%, ОП+ = 4.98, ЛР- = 0.83).

В нашем экспериментальном исследовании, TLR1 выражены в перипротезные ткани и наиболее точно предсказывали перипротезные инфекции. Эта мера реакции хозяина могут быть особенно полезны в обнаружении культура-отрицательных инфекций.

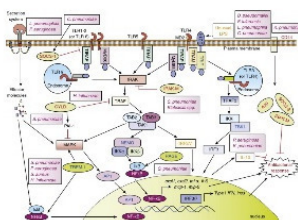
Инфекции нижних дыхательных путей, вызванных бактериями являются основной причиной смерти людей независимо от пола, расы, или географии. Действительно, накопленные данные свидетельствуют о более высокой смертности и заболеваемости из-за этих инфекций, чем от рака, малярии или ВИЧ-инфекции. Успешное признание, за которым следует соответствующий ответ, бактериальных патогенов в легких имеет решающее значение для эффективного легочного узла обороны. Хотя активация нейтрофилов в легких является ключевым фактором в ответе от вторжения микробов-возбудителей, альвеолярные макрофаги, эпителиальные клетки, дендритные клетки и CD4 (+) Т-клеток, также способствует ликвидации бактериальной нагрузки. Распознавания образов рецепторы, такие как toll-подобные рецепторы (tlrs) и нуклеотид-связывающий домен олигомеризации-подобных рецепторов, имеют важное

значение для признания и учета микроорганизмов в легочной инфекции. Однако, бактериальные патогены приобрели хитрую уклончивую стратегию, чтобы обойти распознавание отклика рецептора и таким образом создать инфекции. Углубление понимания функции системы tlrs и уклончиво механизмов, используемых микроорганизмами в легочной инфекции позволит углубить наши знания об иммунопатогенезе и имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических и/или профилактических мер. В настоящем обзоре обобщены современные знания несколько ролей системы tlrs в бактериальные инфекции легких и основные механизмы, используемые патогенными для модуляции или мешать TLR сигнализации в легких.



Сигнальный каскад при активации распознавания рецепторов легочных патогенов. Плазматическая мембрана-граница Толл-подобных рецепторов (tlrs) (TLR1, 2, 4, 5) и мембраносвязанных температуры окружающей среды системы tlrs (TLR9) распознает бактерии в легких. После этого происходит активация фактора транскрипции ядерного фактора-кв (NF-κB) и митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs). AP-1 активацию Мар-киназного каскада, в свою очередь, приводит к индукции транскрипционных факторов и С-ФОС. Кроме того, при стимуляции лигандами, в NOD-подобного рецептора белка (NLRP) индуцируют активацию эффекторной каспазы-1. В свою очередь, ведет к активации цитокинов в дифференцировке Т-клеток на th1 -, th17-лимфоцитов, или регуляторные Т-клетки (Tregs), что приводит к формированию легочного узла обороны.

A. baumannii = инфекциями, вызванными *acinetobacter baumannii*; *e. coli* = кишечная палочка; *Ф. название рода* = мелкая грамотрицательная палочка; культура *H. influenzae* = Гемофильная инфекция; *К. рпеимопае* = Клебсиелла пневмонии; *л. pneumophila* = Легионеллы *pneumophila*; микобактерии туберкулеза = микобактерий туберкулеза; клеток *P. aeruginosa* = Синегнойная палочка; *С. рпеимопае* = пневмококк.



Сигнализация при бактериальных инфекциях легких

Негативные регуляторы системы tlrs (показано красным цветом бледно-зеленые эллипсы), ил-1 рецептор-ассоциированной киназы-М (Ирак-М), супрессоры цитокиновых сигналов 1 (МНК-1), предназначенные для разных молекул внутри TLR сигнального пути для подавления их экспрессии или активации.

Положительные регуляторы (показаны синим цветом на темно-зеленых эллипсах), срабатывающие на миелоидные клетки 1 (ТРЕМ-1), рецептор для конечных продуктов гликирования, секреторные молекулы бактериальной системы секреции, усиливают ТЛР срабатывания сигнализации путем активации ядерного фактора (НФ) - κ B и/или митоген-активируемых протеинкиназ (MAPKs).

Б. псевдолосы = отличает псевдолосы; С. рпеимоііае = хламидии пневмонии; Ф. название рода = мелкая грамтрицательная палочка; культура Н. influenzae = Гемофильная инфекция; К. рпеимоііае = Клебсиелла пневмонии; Л. рпеиmophila = Легионеллы рпеиmophila; П. аегидіпоса = Синегнойная палочка; золотистый стафилококк = стафилококк; С. рпеимоііае = пневмококк.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) предполагает, что увеличение транслкации бактериальных эндотоксинов приводит к активации толл-подобного рецептора и зависимых сигнальных каскадов (системы tlrs) с повышенным образованием активных форм кислорода, что может способствовать развитию инсулинорезистентности и индукции ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в печени. Если подобные механизмы также участвуют в развитии НАЖБП у человека, то необходимо определить насколько сильно их влияние предопределяет патогенез болезни.

Toll-подобные рецепторы (1—10), миелоидная дифференцировка первичной реакции Гена (MyD88), интерферон регулирующего фактора транскрипции 3 (ИРФ-3) и инсулин-рецепторного субстрата 1 (опи-1) + экспрессия мРНК была определены с помощью печеночных проб из 11 пациентов с НАЖБП.

Печеночные пробы ТЛР 1—5 показали результат экспрессии мРНК значительно выше в печени НАЖБП у больных, в то время как экспрессию ТЛР 6—10 мРНК не отличались между группами.

Эти результаты добавляют веса гипотезе о том, что изменения на уровне барьерной функции кишечника может быть критическим в развитии НАЖБП у людей.

Определить, связаны TLR со смертностью, в частности сепсис-ассоциированной смертности.

TLR-S могут вызвать раннее воспалительные реакции на возбудителя. Генетические вариации в системе TLR-S связаны с восприимчивостью и результатов в ряде государств инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.