



УДК 618.1:612.017.1

## РАСПОЗНАВАНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, ЧЕРЕЗ СИСТЕМУ СИГНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**М.С. СЕЛИВЕРСТОВА****Т.К. ТАРАСОВА, О.П. ЛЕБЕДЕВА****С.П. ПАХОМОВ, М.И. ЧУРНОСОВ***Белгородский государственный  
национальный  
исследовательский  
университет**e-mail:**SeliverstovaMS@yandex.ru*

В обзорной статье рассматриваются особенности взаимодействия Толл-подобных рецепторов с иммунной системой при различных инфекциях, передаваемых половым путем.

Ключевые слова: инфекции, передаваемые половым путем, Толл-подобные рецепторы, врожденный иммунитет.

Ежегодно, по данным Всемирной организации здравоохранения, происходит 448 миллионов новых случаев заражения инфекциями, передаваемыми половым путем. Несмотря на то, что большинство из них являются излечимыми, проблема последствий этих заболеваний не теряет своей актуальности. Среди них такие грозные осложнения, как бесплодие, внематочная беременность, выкидыши, внутриутробные инфекции плода, хронические воспалительные заболевания органов малого таза, гонорейный артрит, болезнь Рейтера и т. д. Тяжесть этих последствий во многом определяется состоянием иммунной системы организма. Первой линией борьбы с инфекционными агентами служит врожденный иммунитет. Его стратегией не может быть распознавание каждого возможного антигена, поэтому осуществляется фокусирование на нескольких высококонсервативных структурах в больших группах микроорганизмов. Это патогенассоциированные молекулярные образы PAMP (pathogen-associated molecular patterns), а распознающие их рецепторы врожденной иммунной системы – образрасознающие рецепторы – PRR (pattern-recognition receptors). Семейство PRR включает в себя так называемые Toll-подобные рецепторы (TLR), играющие ключевую роль во врожденном иммунитете, поскольку они индуцируют основные защитные реакции при различных бактериальных и вирусных инфекциях [11].

В настоящее время насчитывается 13 TLR, из которых у человека представлено 10 [1]. TLR главным образом экспрессируются на клетках миеломоноцитарного ряда, однако распознавание PAMP с участием TLR, экспрессированных на эпителиальных и эндотелиальных клетках в зоне проникновения патогена, играет существенную роль в развитии местной воспалительной реакции [1]. В целом уровень экспрессии TLR на лейкоцитах довольно низкий – от сотен до нескольких тысяч рецепторов на клетку [9]. Такие клетки врожденного иммунитета, как моноциты и макрофаги, экспрессируют все классы TLRs, кроме TLR8, нейтрофилы – TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR9, дендритные клетки – все TLR, натуральные киллеры – TLR2, TLR4, базофилы – TLR1, TLR2, TLR4, TLR 6, TLR 9. Полагают, что TLR-10 вовлечен в иммунный ответ и может действовать как корецептор, подобно TLR1 и TLR6 [6]. Клетки Лейдига, основные клетки тестикулярного интерстиция, осуществляют иммунный ответ также посредством активации TLRs, в частности, TLR3 и TLR4. В одном из исследований TLR3 и TLR4 были активированы poly(I:C) и липополисахаридом, что вызвало секрецию IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , а также IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ . Кроме того, активация TLR3 и TLR4 подавляет стероидогенез клетками Лейдига. В целом, эти клетки должны обеспечивать защиту тестикулярного интерстиция от микробных инфекций [16].

Все TLR по-разному локализованы в клеточных структурах. Функционально активные – TLR1, TLR2, TLR4, TLR 5, TLR 6, распознающие PAMP бактерий и других клеточных патогенов, экспрессированы на поверхности клеток, а после фагоцитоза пато-



гена некоторые из них продолжают экспрессироваться на мембранах эндосом, где получают дополнительную возможность взаимодействовать с PAMP после разрушения патогена. Напротив, – TLR7, TLR 8, TLR 9, распознающие разные варианты нуклеиновых кислот, слабо экспрессируются на внешней мембране клеток, а появляются в эндосомах, тогда как для TLR3 возможны оба варианта экспрессии [9].

Следует отметить, что TLR распознают не только структуры бактериальных клеток и вирионов, но и эндогенные молекулы, вырабатываемые при повреждениях тканей и травмах. Клетки, несущие TLR4, могут активироваться фибронектином. Внесосудистый фибриноген индуцирует выработку хемокинов макрофагами через TLR4. Лизосомальные гидролазы, тиреоглобулин, тиреотропный гормон, миелопероксидаза, фибриноген, липопротеины высокой плотности, модифицированные липопротеины низкой плотности, а также апоптотические тельца тоже могут выступать в качестве лигандов TLR. Белки теплового шока (HSP), такие как HSP70 и HSP60, вызывают повышенную выработку провоспалительных цитокинов при действии на TLR4 и TLR2. Кроме того, HSP вместе с ядерным фактором транскрипции (NF- $\kappa$ B) играют ключевую роль в ауторегуляции иммунновоспалительного ответа антиген-презентирующей клеткой. HSP ослабляет каскад экспрессии провоспалительных цитокинов, запущенных NF- $\kappa$ B, и таким образом ограничивают интенсивность острого воспаления. Этим объясняется длительно текущее воспаление при дисфункции NF- $\kappa$ B. Возможной причиной данной дисфункции является преобладание ингибирующей субъединицы I $\kappa$ B в структуре NF- $\kappa$ B. Возможно, I $\kappa$ B является одним из внутриклеточных белков теплового шока [5].

Количество TLR увеличивается лишь в ходе взаимодействия с микроорганизмами, поэтому необходим постоянный контакт TLR с микробными продуктами. Роль некоторых инфекций стоит отметить особо.

В распознавание компонентов вирусов герпеса I и II типа вовлечены TLR2 и 3. У вирусов, в свою очередь, есть многочисленные компоненты, позволяющие им этого избегать. Оболочка вирионов содержит белки, отвечающие за экспрессию вирусных генов и создание благоприятных условий для размножения вирусов в инфицированных клетках. В частности, у HSV-2 присутствует белок *virion host shutoff* (vhs), действующий как рибонуклеаза, разрушая полисомы и деградируя мРНК клеток хозяина. Во время процесса подавления синтеза белка экспрессия генов главного комплекса гистосовместимости I типа снижается, это ведет к снижению способности циркулирующих цитотоксических лимфоцитов распознавать и выводить из строя инфицированные HSV-2 клетки. В ходе исследования [12] в клетках, инфицированных HSV-2, была значительно снижена экспрессия TLR2, TLR3, RIG-I/Mda-5 (продукт гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой/продукт гена 5, ассоциированного с дифференцировкой меланомы) и значительно ослаблен IFN- $\beta$ -опосредованный ответ в клетках влажной эпителии [12]. Аналогичные последствия, но через IFN- $\gamma$ -опосредованный путь, оказывает индуцированная цитомегаловирусом (CMV) иммуносупрессия. Кроме того, присутствие CMV блокирует поступление сигналов со стороны иммунной системы хозяина, нарушая функцию рецепторов TNF- $\alpha$  I. Важную роль в вирус-индуцированной иммуносупрессии играет и синтез вирусных гомологов главного иммуносупрессивного цитокина – IL10, источником которого в организме человека могут быть активированные моноциты, макрофаги, дендритные клетки, T- и B-лимфоциты, кератиноциты. Функция иммуносупрессии определяется способностью IL10 отменять продукцию провоспалительных цитокинов, тогда как основная стимулирующая активность направлена на B-лимфоциты, для которых IL10 служит фактором выживания и дифференцировки, а также усиления продукции иммуноглобулинов A, M, G [3]. В исследованиях *in vitro* было показано, что HSV-1 активирует NIPC (NIPC – Natural Interferon-Producing Cells – естественные клетки, продуцирующие интерфероны I типа, они же плазматоцитоподобные дендритные клетки) через систему, в которой участвует TLR9 и адапторная молекула MyD88, передающая сигнал внутрь клетки. NIPC появляются максимально рано после вирусной инфекции и участвуют в непосредственном подавлении репликации вируса. Тем не менее, изучить качество этого ответа трудно в естественных условиях из-за длительного инкубационного периода. Для оценки активности NIPC были проведены исследования



в пробирке на изолированных человеческих плазмоцитоидных дендритных клетках во время первичной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр. В результате было показано, что при взаимодействии с ДНК ВЭБ экспрессируются TLR2 [24], 3 [25], 7 и 9 [15], значительно облегчается активация NIPС, что соответственно активно стимулирует выработку IFN.

В случае папилломавирусной инфекции основные иммунопатогенетические изменения у женщин с рецидивирующей формой цервикальной интраэпителиальной неоплазии происходят на уровне местного иммунитета цервикальной зоны. Регистрируется снижение частоты CD20 и CD56-позитивных клеток и повышение частоты клеток, экспрессирующих TLR4 и 9 [8].

TLR3 распознает синтетический аналог двухцепочечной РНК (dsRNA) – poly(I:C). После распознавания dsRNA, TLR3 вовлекается в противовирусные иммунные реакции, активируя экспрессию IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$  и провоспалительных цитокинов. Соответственно, в исследованиях было показано, что TLR3-нокаутированные мыши умирают раньше, чем мыши дикого типа при заражении крысиным цитомегаловирусом (MCMV), и дефицит TLR3 непосредственно связан с повышением восприимчивости к вирусу HSV-1 [27, 28]. Однако есть достаточные доказательства, что существует TLR3-независимый противовирусный ответ. Так, у TLR3-нокаутированных мышей наблюдаются CD4+ и CD8+ Т-клеточные реакции в ответ на действие MCMV, вируса везикулярного стоматита и реовирусов, подобно мышам дикого типа. Кроме того, было показано, что экспрессия TLR3 в случае вируса гриппа А или западного нильского вируса в меньшей степени оказывает защитную роль в сравнении со своим негативным эффектом. В итоге, несмотря на то, что TLR3 распознает dsRNA, этого еще недостаточно для развития адекватного противовирусного ответа *in vivo* [17]. Также в некоторых исследованиях продемонстрировано независимое от TLR3 распознавание вирусной dsRNA посредством RIG-I/MDA5 [28, 29]. RIG-I/MDA5 дифференцированно распознают разные группы вирусных РНК и поэтому являются критическими для мощной антивирусной реакции [30]. Важность распознавания вирусов с помощью RIG-I/MDA5 в дальнейшем была подтверждена с помощью экспериментов по генному таргетингу – целенаправленному изменению определенных генов за счет гомологичной рекомбинации последовательностей, находящихся в хромосоме, с искусственно введенными в клетку последовательностями ДНК. В ходе экспериментов выяснилось, что TLR3 и его адаптор TRIF не требуются для продукции IFN первого типа в инфицированных вирусом клетках, таких как фибробласты и дендритные клетки [31].

TLR3 при взаимодействии с poly(I:C) стимулирует индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), экспрессируемую трофобластом в I триместре беременности, через IFN- $\beta$ -зависимый путь. Предполагается, что в случае вирусной инфекции трофобласт индуцирует IDO и таким образом вносит вклад в антимикробную защиту и способствует поддержанию иммунной толерантности между эмбрионом и материнским организмом [13].

У женщин, больных урогенитальным хламидиозом, повышение экспрессии генов TLR2 и 4, а также изменение уровней IgG, sIgA и секреторного компонента в цервикальном канале коррелирует с тяжестью и выраженностью клинических проявлений, а при выздоровлении их снижение может свидетельствовать об эрадикации возбудителя. Нарушения в экспрессии генов приводят к хроническому течению урогенитального хламидиоза. Низкие уровни TLR2 и TLR4 могут указывать на возможность начала хронизации инфекционного процесса. TLR слизистых урогенитального тракта через цитокиновую систему запускают местную воспалительную реакцию, при которой определяются высокие уровни IgG и sIgA [18]. Реакция эпителиальных поверхностей урогенитального тракта на условно-патогенную микрофлору и нормальную микрофлору также зависит от экспрессии генов TLR2 и TLR4, что определяет колонизационную резистентность слизистых. Кроме того, в составе хламидий есть HSP. Персистирующие формы хламидий способствуют образованию высокоиммуногенного HSP с молекулярной массой 60 кДа. Есть мнение, что образующиеся в организме человека противохламидийные антитела одновременно являются аутоантителами к собственному HSP-60, который является одним из первых белков, синтезируемых в организме



женщины эпителиальными клетками децидуальной оболочки после оплодотворения. На ранних стадиях беременности у женщины с хронической хламидийной инфекцией экспрессия HSP-60 может реактивировать лимфоциты, сенсibilизированные хламидийным HSP-60, что приведет к отторжению эмбриона. Этот механизм является ведущим в патогенезе женского бесплодия [7]. Кроме того, к настоящему времени описаны индукторы, обеспечивающие персистенцию культуры *Chlamydia trachomatis*: IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , ионы железа или отсутствие глюкозы [14]. Но в нескольких исследованиях [33], в том числе с использованием флюоресцентных белков, на модели коинфицированных клеток культуры *Chlamydia trachomatis*/HSV-2 было показано, что IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IDO, лимфотоксин- $\alpha$  и индуцируемая оксидом азота синтетаза не вырабатываются. Эти данные свидетельствуют, что вирус-опосредованная персистенция *Chlamydia trachomatis* не стимулируется вышеуказанными цитокинами. Добавление коинфицированных клеток с избытком аминокислот, насыщенных железом трансферринов, глюкозы или комбинации аминокислот и ионов железа не восстанавливает инфицирующую способность *Chlamydia trachomatis*. Это демонстрирует, что HSV-2-индуцированная персистенция напрямую не истощает эти питательные вещества. Кроме того, присоединения HSV-2 уже вполне достаточно для поддержания персистенции *Chlamydia trachomatis*. Тем не менее, предполагается, что вирусная инвазия не исключает использование макроорганизмом возможностей по ограничению развития *Chlamydia trachomatis* [14].

Микоплазменная инфекция, благодаря молекулярной мимикрии и фенотипичной пластичности, полностью или неэффективно распознается иммунной системой и потому также длительно персистирует в организме хозяина и часто переходит в хроническую форму. Кроме того, установлено, что микоплазмы способны стимулировать опухолевую прогрессию. Известно, что белок *M. fermentans* MALP-2 активирует NF- $\kappa$ B через TLR2/6, липид-ассоциированные мембранные белки (ЛАМБ), *M. penetrans* – через TLR1/2, ЛАМБ *M. pneumoniae* – через оба сочетания Толл-подобных рецепторов (TLR2/6 и TLR1/2), а суперантиген *M. arthritis* – через TLR2- и TLR4-зависимые пути. *M. arginini* активирует транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B в результате взаимодействия с TLR2/6, TLR 2/CD14, TLR1/2. Показана способность микоплазм ингибировать активность транскрипционного фактора p53, который является главным опухолевым супрессором. Установлено, что TLR2-зависимая активация NF- $\kappa$ B микоплазмами и их структурными компонентами способствует подавлению апоптоза и увеличению выживаемости опухолевых клеток (на 25-30%) при действии на них химиотерапевтических препаратов. Также показано, что *M. hominis* обнаруживается в 3 раза чаще у пациентов с раком простаты по сравнению с пациентами, имеющими доброкачественные изменения в простате [4].

С развитием злокачественных опухолей также связана инфекция, вызываемая *Trichomonas vaginalis*, в частности, это рак шейки матки [19]. Кроме этого, трихомониаз способствует распространению вируса иммунодефицита человека 1 типа, преждевременным родам и низкому весу при рождении [19]. Активация местных иммунных клеток *Trichomonas vaginalis* при наличии ВИЧ-1 может привести к увеличению вирусной репликации [20]. Липофосфогликан (LPG) *Trichomonas vaginalis* инициирует экспрессию IL-8, которая способствует адгезии и проникновению нейтрофилов через эндотелий. Также LPG инициирует экспрессию макрофагального воспалительного белка 3 $\alpha$ , который является хемоаттрактантом для клеток иммунной системы и необходимым компонентом для созревания дендритных клеток. Эти оба эффекта дозозависимы и развиваются при отсутствии цитотоксической активности иммунных клеток и высвобождении ИЛ-1 $\beta$ , по крайней мере, в MyD88-независимом сигнальном пути Toll-like/IL-1 [21].

*Toxoplasma gondii* является облигатным внутриклеточным паразитом, который способен блокировать IFN- $\gamma$ -индуцированную экспрессию главного комплекса гистосовместности I и II класса. Это облегчает опосредованное *Toxoplasma gondii* уклонение от Т-клеточного ответа. Гликозилфосфатидилинозитол (GPI) обеспечивает патогенность простейших. Активация главного комплекса гистосовместности с помощью GPI



приводит к ликвидации неинфицированных клеток иммунной системой хозяина, способствуя стратегии выживания *Toxoplasma gondii* [32]. В рецепции простейших участвуют TLR2, TLR4, TLR9. Профилин-подобный белок *Toxoplasma gondii* является лигандом TLR11. TLR11 был найден в геноме мыши, но отсутствует у человека. Кроме того, этот рецептор распознаёт пока неизвестный компонент уропатогенной линии *Escherichia coli*. Это было показано в исследовании по генному таргетингу – TLR11-дефицитные мыши чувствительны к уропатогенной инфекции *Escherichia coli* [10].

Идентификация рецепторов врожденного иммунитета и их лигандов легла в основу получения препаратов антагонистов PRR, в частности, минимальных биологически активных фрагментов (МБАФ).

Известные МБАФ, химические агонисты и их рецепторы [2].

Тип препарата	Химические агонисты	Рецепторы
МБАФ (пептидогликан)	ГМДП (препарат Ликопид)	NOD2
МБАФ (пептидогликан)	GM-Tridap	NOD1
МБАФ (липополисахарид)	MPL (препарат Церварикс), [22]	TLR-4
МБАФ (бактериальная ДНК)	CpG (препараты CpG-ОДН 1018, CpG-ОДН 7909), [23].	TLR-9
Химические агонисты	CRX-675, E5564, Ribi529	TLR-4
Химический агонист	имиквимод	TLR-7 и -8
Химический агонист	изатарибин	TLR-7 и -8

Уже первые экспериментальные результаты данного направления свидетельствуют о его перспективности и возможности получения нового класса иммуносупрессивных и противовоспалительных лекарственных препаратов для терапии аутоиммунных, атопических и хронических воспалительных заболеваний.

Лишь прицельное и более глубокое изучение процессов формирования ответа врожденной иммунной системой, взаимосвязи с адаптивными механизмами, расшифровка тактики взаимодействия микроорганизмов в дальнейшем позволит разработать наиболее эффективные диагностические системы, фармакологические препараты и схемы лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

### Литература

1. Ахматова, Н.К. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противои инфекционный / Н.К. Ахматова, М.В. Киселевский // М. : Практическая медицина, 2008.
2. Козлов, И.Г. Иммуноterapia: вчера, сегодня, завтра/ И.Г. Козлов, Н.А. Тимаков // Педиатрия. – 2009. –Т. 87, № 4. – С. 140-149.
3. Железнякова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон / Г.Ф. Железнякова // Медицинская иммунология. – 2006. –Т. 8, № 5-6. – С. 597-614.
4. Логунов, Д.Ю. Липид-ассоциированные мембранные белки M.arginini активируют NF-kB, взаимодействуя с TLR2/1, TLR2/6 и TLR2/CD14 / Д.Ю. Логунов, Д.В. Щедляков, М.М. Шмаров и др. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2009. – № 2. – С. 25-28.
5. Мухоедова, Т.В. Протеины теплового шока в противои инфекционной и полиорганной защите / Т.В. Мухоедова, О.В. Жидкова. // Патология кровообращения в кардиохирургии. – 2010. – № 4. – С. 69-73.
6. Плехова, Н.Г. Современное представление о роли клеток врожденного иммунитета при инфекционных болезнях / Н.Г. Плехова, Л.М. Сомова. // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31. – № 4.
7. Клиническая гинекология. Избранные лекции / под ред. проф. В.Н. Прилепской. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2008.



8. Прошин, С.Н. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия / С.Н. Прошин, Р.И. Глушаков, П.Д. Шабанов и др. // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6. – № 1. – С. 91-97.
9. Симбирцев, А.С. Толл-белки: специфические рецепторы неспецифического иммунитета / А.С. Симбирцев // Иммунология. – 2005. – № 6. – С. 368-377.
10. Phillip West, A. Recognition and Signaling by Toll-Like Receptors/ A. Phillip West, Anna Alicia Koblansky and Sankar Ghosh Annu // *Rev. Cell Dev. Biol.* – 2006. – V. 22. – P. 409-37.
11. Medzhitov, R. Innate immune induction of the adaptive immune response / R. Medzhitov, Jr. Janeway // *Cold spring Harb. Symp. Quant. Biol.* – 2002. – V. 64. – P. 429-435.
12. Xiao-Dan, Y. Herpes simplex virus type 2 virion host shutoff protein suppresses innate dsRNA antiviral pathways in human vaginal epithelial cells/ Y. Xiao-Dan, K. Lee Rosenthal // *J. Gen. Virol.*, Sep. – 2011. – V. 92. – P. 1981-1993.
13. Wang, B. Toll-Like Receptor-3 Ligation-Induced Indoleamine 2, 3-Dioxygenase Expression in Human Trophoblasts / B. Wang, K. Koga, Y. Osuga, I. Cardenas // *Endocrinology*, Dec. – 2011. – V. 152. – P. 4984-4992.
14. Vanover, J. Herpes simplex virus co-infection-induced Chlamydia trachomatis persistence is not mediated by any known persistence inducer or anti-chlamydial pathway / J. Vanover, J. Sun, S. Deka // *Microbiology*, Mar. – 2008. – V. 154. – P. 971-978.
15. Oludare, A. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections / A. Oludare, A. Odumade, A. Kristin // *Clin. Microbiol. Rev.*, Jan. – 2011. – V. 24. – P. 193-209.
16. Shang, T. Toll-Like Receptor-Initiated Testicular Innate Immune Responses in Mouse Leydig Cells / T. Shang, Z. Xiaoyan, T. Wang // *Endocrinology*, Jul. – 2011. – V. 152. – P. 2827-2836.
17. Kawai, T. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition / T. Kawai, A. Shizuo // *Int. Immunol.*, Apr. – 2009. – V. 21. – P. 317-337.
18. Байракова, А.Л. Роль клеточных TOLL-подобных рецепторов в формировании колонизационной резистентности урогенитального тракта при хламидиозе : автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.Л. Байракова. – 03.00.07, 14.00.36. – 17 с.
19. Fichorova, R.N. Trichomonas vaginalis Lipophosphoglycan Triggers a Selective Upregulation of Cytokines by Human Female Reproductive Tract Epithelial Cells / N.R. Fichorova. // *Infect. Immun.*, Oct. – 2006. – V. 74. – P. 5773-5779.
20. Patricia, C. Trichomonas vaginalis-Induced Epithelial Monolayer Disruption and Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Replication: Implications for the Sexual Transmission of HIV-1 / C. W. Patricia C, .W. Guenther, E. Secor // *Infect. Immun.*, Jul. – 2005. – V. 73. – P. 4155-4160.
21. Fichorova, R.N. Trichomonas vaginalis Lipophosphoglycan Triggers a Selective Upregulation of Cytokines by Human Female Reproductive Tract Epithelial Cells / R. N. Fichorova, R. T. Trifonova // *Infect. Immun.*, Oct. – 2006. – V. 74. – P. 5773-5779.
22. Oblak, A. Toll-Like Receptor 4 Activation in Cancer Progression and Therapy/ A. Oblak, R. Jerala // *Clinical and Developmental Immunology*. Volume 2011 (2011), Article ID 609579, 12 pages.
23. Олишевский, С.В. Иммуностимулирующая CpG-ДНК: перспективы клинического применения / С.В. Олишевский, В.В. Козак, Ю.В. Яниш // *Онкология*. – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 209-217.
24. Ariza, M. E. The EBV-encoded dUTPase activates NF-kappa B through the TLR2 and MyD88-dependent signaling pathway / M. E. Ariza, R. Glaser, P. T. Kaumaya // *J. Immunol.* 2006. – V. 182. – P. 851-859.
25. Iwakiri, D. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded small RNA is released from EBV-infected cells and activates signaling from Toll-like receptor 3 / D. Iwakiri // *J. Exp. Med.* 2003. – V. 206. – P. 2091-2099.
26. Tabeta, K. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection / K. Tabeta, P. Georgel, E. Janssen // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. – 2004. – V. 101. – P. 3516.
27. Zhang, S.Y. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis / S.Y. Zhang, E. Jouangu, S. Ugolini // *Science*. – 2007. – V. 317. – P. 1522.
28. Andrejeva, J. The V proteins of paramyxoviruses bind the IFN-inducible RNA helicase, mda-5, and inhibit its activation of the IFN-beta promoter / J. Andrejeva, K.S. Childs // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2004. – V. 101. – P. 17264-17269.
29. Yoneyama, M. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses / M. Yoneyama, M. Kikuchi, T. Natsukawa // *Nat Immunol.* – 2004. – V.5. – P. 730-737.
30. Kata, H. Cell type-specific involvement of RIG-I in antiviral response/ H. Kata, S. Sato, M. Yoneyama, M. Yamamoto // *Immunity*. – 2005. – V.23. – P. 19-28.



31. Honda, K. Selective contribution of IFN-alpha/beta signaling to the maturation of dendritic cells induced by double-stranded RNA or viral infection / K. Honda, S. Sakaguchi, C. Nakajima // Proc Natl Acad Sci USA. – 2003. – V. 100. – P. 10872-10877.

32. Debierre-Grockiego, F. Toxoplasma gondii glycosylphosphatidylinositols up-regulate major histocompatibility complex (MHC) molecule expression on primary murine macrophages / F. Debierre-Grockiego, N. Molitor, R. T. Schwarz // Innate Immunity. – 2009. Feb. – V. 15. – P. 25-32.

33. Deka, S. An early event in the herpes simplex virus type-2 replication cycle is sufficient to induce Chlamydia trachomatis persistence / S. Deka, J. Vanover, J. Sun, J. Kintner, J. Whittimore // Cell Microbiol. – 2007. – V. 9. – P. 725-737.

## **DETECTION OF PATHOGENS SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS OF THROUGH THE SYSTEM OF THE SIGNAL RECEPTORS**

**M.S. SELIVERSTOVA**

**T.K. TARASOVA, O.P. LEBEDEVA**

**S.P. PAKHOMOV, M.I. CHURNOSOV**

*Belgorod National  
ReserchUniversity*

*e-mail:*

*SeliverstovaMS@yandex.ru*

The review considers the characters of the interaction with the immune system of Toll-like receptors in various sexually transmitted infections.

Key words: sexually transmitted infections, toll-like receptors, innate immunity.