© Шинкевич В.І., Кайдашев І.П.
УДК:616.31-002.2-02-092(048)

РОЛЬ TOLL-РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА

Шинкевич В.І., Кайдашев І.П.
Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Toll-рецепторы слизестой оболочки полости рта (СОПР), первыми распознают инородные агенты, и принадлежат к врожденному звену иммунитета, предопределяющему последующие защитные события и иммунный ответ. Клетки, экспрессирующие Toll-рецепторы в СОПР это: резидентные клетки, а также субпопуляции циркулирующих лейкоцитов. Сигнализация от Toll-рецепторов в норме обеспечивает индукцию защитных механизмов. В статье приведены современные научные данные о функционировании Toll-рецепторов при физиологических условиях и патологии, а также о значении полиморфизмов генов этих рецепторов в предрасположенности к заболеваниям.

Ключевые слова: Toll-рецепторы, заболевания слизистой оболочки полости рота, врожденный иммунитет.

У порожнині рота виявлено понад 750 [1] видів та філотипів бактерій, близько половини з яких не піддаються культивуванню, та багато з них здатні брати участь у захворюваннях порожнини рота чи системних [2]. Кожний відділ порожнини рота покривають численні бактеріальні комплекси, що формують бактеріальну біоплівку. Певні бактерії викликають карієс та запальні захворювання пародонту, що вважаються найпоширенішими інфекціями людини. Бактерії порожнини рота беруть участь в ініціації системних захворювань, таких як бактеріальний ендокардит, аспіраційна пневмонія [3], остеомієліт [4], можуть зумовлювати серцевосудинні захворювання [5, 6].

Індукція імунної толерантності по відношенню до коменсальної мікрофлори, у поєднанні із здатністю адекватно відповідати на патогенну, становить сутність імунного гомеостазу порожнини рота. Одна з родин рецепторів, що першими специфічно розпізнають та «відрізняють» коменсальні й патогенні мікроорганізми на слизових оболонках рота – це патерн-розпізнаючі рецептори (PRR), зокрема Toll-рецептори – рецептори «похового дзвону» (TLR).

TLR покривних тканин, зокрема слизової оболонки порожнини рота (СОПР), першими розпізнають чужорідні агенти, і належать до вродженої ланки імунітету, яка зумовлює подальші захисні події й імунну відповідь.

TLR2, як показано, передає сигнал від бактеріальних ліпопротеїнів, ліпотейхоєвої кислоти, пептидоглікана та зимозана. Підтверджено, що TLR2 людини взаємодіє з CD14 та формує ЛПС-рецепторний комплекс. TLR2 самостійно, та в поєднанні із TLR1/6, розпізнає грампозитивні пептидоглікани, які належать коменсалам ротової порожнини [7].

TLR2 є рецептором для різних структурно не пов'язаних між собою мікробних патернів, а саме: для ліпопротеїдів, пептидоглікану (як зазначено) гліколіпідів спірохет, для ліпоарабіноманану мікобактерії, порінів *Neisseria*, ліпотейхоєвої кислоти [8]. Хоча останнім часом росте кількість свідоцтв, що бактеріальні ліпопротеїди є основною, якщо не єдиною TLR2-активаторною молекулою грампозитивних бактерій [9].

TLR4 – основний трансдуктор ЛПС, специфічно зв'язує ліпід А в комплексі ЛПС. Прицільна делеція TLR4 відміняє спроможність відповіді на ЛПС у лініях мишей C3H/HeJ і C57BL/10ScCR [10]. TLR4 макрофагів переважно розпізнає ЛПС грамнегативних мікроорганізмів. Протеїн MD2 формує комплекс з TLR4 та потрібен для поверхневої експресії і ЛПС-регулюємої активації TLR4. ЛПС опсонується ЛПС-зв'язуючим протеїном (LBP) та розпізнається молекулою CD14 на макрофагах. CD14 – глікозилфосфатиділ інозитол-анкерний рецептор, який самостійно не здатний генерувати трансмембранний сигнал. Комплекс ЛПС-LBP-CD14 активує TLR4, який передає сигнал через адапторний протеїн MyD88 та серинову кіназу IRAK4 й інший адапторний протеїн TRAF6, що, в кінцевому рахунку, призводить до активації ядерного фактору NF-κB та MAP-кіназ і запускає продукцію цитокінів [11]. Отже, TLR4 з CD14 та іншими адапторними молекулами розпізнає патоген-асоційовані молекулярні патерни, такі як ЛПС грамнегативних бактерій [7].

Клітинами, які здатні експресувати Toll-рецептори у СОПР є: резидентні клітини – епітеліоцити, а також макрофаги, дендритні клітини (ДК), циркулюючі моноцити, нейтрофіли та ін.. *Отже, особливості експресії та сигналізації від TLR СОПР становить важливість для розуміння схильності до тих, або інших бактеріальних інфекцій й розвитку захворювань.*

Епітеліоцити СОПР експресують різні типи TLR, сигналізація з яких, за нормальних умов, у відповідь на мікробні молекулярні патерни, призводить до секреції антимікробних факторів, але не прозапальних факторів, що попереджує запалення навіть при бактеріальній інвазії [12].

Сигналізація від Toll-рецепторів забезпечує цілу низку вроджених механізмів захисту покривних тканин, зокрема СОПР. Так, мікробні компоненти здатні стимулювати експресію антимікробних пептидів епітеліоцитами СОПР та ясен – β-дефензинів: hBD-1, hBD-2, та -3 [13]. *Fusobacterium nucleatum* та *Porphyromonas gingivalis*, а також TNF-α, ІЛ-1β стимулюють hBD-2. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, а також ІФН-γ індукують експресію hBD-3 в епітеліоцитах СОПР [14]. Роль hBD-1 може полягати у захисті від коменсальної мікрофлори та опортуністичних патогенів, а роль hBD-2 й hBD-3 може бути важливішою у захисті від інших патогенних мікроорганізмів. Нейтрофіли, моноцити/макрофаги, епітеліоцити СОПР здатні

експресувати кальпротектин або кальгранулін, згадуваний у літературі також як S100A8 і S100A9, який бере участь у міграції лейкоцитів та метаболізмі арахідонової кислоти [15]. У відповідь на мікробну стимуляцію живими грампозитивними та грамнегативними бактеріями, ІЛ-1 та ФНП-α, епітелій СОПР (а також шкіра, епітелій респіраторного и шлункового трактів) виробляє багатофункціональний протеїн із антимікробними властивостями – адреномедулін [16].

Стимуляція епітеліальних Toll-рецепторів патогенами або ендогенними лігандами опосередковує секрецію хемокінів, посилює експресію внутріклітинної адгезивної молекули-1 та запускає відбір лімфоцитів й секрецію цитокінів [17,18].

Епітеліоцити СОПР у спокої рефрактерні до багатьох бактеріальних компонентів, однак, після обробки ІФН-γ, вони набувають здатності експресувати TLR/MyD88 і реагувати. Якщо після обробки ІФН-γ ці клітини стимулювати ЛПС та нейтрофільною протеазою PR3, то вони починають продукувати ІЛ-18, який є критичним для розвитку Тх1/Тх2 відповіді. Ця реакція епітеліоцитів може регулюватися в процесі запалення. *Отже, особливості локального функціонування епітелію мають важливе значення у топічних проявах патологічних процесів.*

Макрофаги СОПР експресують TLR-2 та TLR-4, які розпізнають більшість мікроорганізмів-коменсалів ротової порожнини [19]. У нормі, відповіді з TLR чітко врегульовані, що попереджує запалення слизових оболонок. Активація ж TLR спричиняє негайну відповідь (моноцитів та нейтрофілів), направлену на знешкодження чужорідних патогенів, а саме: індукцію запальних цитокінів, оксиду азоту [20] та вивільнення активних форм кисню [21].

Моноцити/макрофаги людини відповідають за початкові стимули від ЛПС, зокрема, Porphyromonas gingivalis, який вважається одним з головних пародонтопатогенів [22], розпізнаючи їх через TLR2 й TLR4. В результаті чого, в моноцитах індукується мРНК ІЛ-1β та реалізується секреція протеїнів ФНП-α, ІЛ-10, ІЛ-6 і ІЛ-8, [23], що веде до запальної відповіді.

Зв'язування TLR4 на клітинах Лангерганса (КЛ) СОПР має роль не лише у розпізнаванні антигену, але і робить внесок у підтримання толерогенного стану ротової слизової [24]. Дослідження Allam J.P., Peng W.M., Appel T. et al. (2008) уточнили механізм толерогенної дії при сублінгвальній імунотерапії (СЛІТ). Так, показано, що зв'язування TLR4 КЛ СОПР агоністом – моносфорил-ліпідом А, посилює експресію коінгібіторних молекул B7-H1 та B7-H3, у той час, як експресія костимуляторної молекули – CD86, одночасно знижується. Зв'язування TLR4 на КЛ СОПР також посилювало вивільнення клітинами Лангерганса протизапального цитокіну ІЛ-10, та знижувало стимуляторну здатність епітеліоцитів по відношенню до Т-клітин. TLR4-зв'язування на КЛ призводило до індукції трансформуючого фактору росту (ТФР-β1), Forkhead box protein 3, ІФН-γ, а також до продукції ІЛ-2 Т-клітинами.

Сигналізація від TLR залежить від виду клітин, їх функціонального стану, але також і від локалізації в специфічних анатомічних відділах. Стимуляція TLR4 на КЛ й епітеліоцитах СОПР, як зазначено вище, веде до посилення вивільнення протизапального цитокіну ІЛ-10, й до зниження стимуляторної здатності епітеліоцитів по відношенню до Т-лімфоцитів [24]. А от активація TLR на ДК моноцитарного походження призводить до прискорення фагосомального визрівання через формування та злиття лізосом із фагосомами й наступним процесингом й завантаженням антигенних пептидів в ГКГС II класу, сприяючи індукції імунних відповідей [26]. Далі, кістково-мозкові $CD11c^{+}$ДК експресують достатні рівні TLR4 та його корецептору MD-2 [25] для швидкого розпізнавання небезпечних патогенів, а $CD11c^{+}$ДК власної пластинки кишечнику підтримують низький рівень TLR4 для розпізнання безпечних ЛПС у вмісті кишечнику.

Таким чином, порушення експресії TLR на резидентних й імунних клітинах слизових оболонок може спричиняти розвиток патології, пов'язаної із запаленням.

Багато захворювань СОПР, а також хронічні форми пародонтиту, мають зв'язок з більшістю патологічних процесів в органах і системах організму, системною імунною патологією, тощо. Зміни СОПР нерідко є першими та/або єдиними клінічним симптомом гіповітамінозів, захворювань крові, шкірних, венеричних захворювань. Тож існують спільні механізми патогенезу захворювань порожнини рота із системними. TLR, як доведено у ряді досліджень, можуть бути кандидатами цього загального патогенезу. Наприклад, доведено, що порушена регуляція експресії TLR2, TLR4 і CD14 на клітинах кишечника, становить ланку патогенезу неспецифічного виразкового коліту та хвороби Крона [27], які можуть маніфестуватися ХРАС [28].

Хвороба Бехчета є прикладом єдиного плану ураження слизових оболонок порожнини рота, статевих органів та шкіри. У пацієнтів з цією хворобою периферичні лімфоцити мають підвищений рівень експресії мРНК TLR4, що свідчить про надмірну активацію вроджених механізмів імунітету в патогенезі цієї хвороби [29]. Це відображає, що стимуляція мікроорганізмами може надмірно активувати вроджені ланки імунітету, що зумовлює клініку хвороби Бехчета.

Toll-рецептори здатні зв'язувати ендогенні молекули такі як білки теплового шоку (HSP) [30]. HSP – це так звані, молекули стресу, які відіграють важливу роль в імунних та запальних процесах. При плескатому лишаю СОПР епітеліоцити експресують підвищені рівні HSP-60 та HSP-70 [31]. HSP-60 є лігандом для TLR2 [32]. Однак, молекулярний аналіз СОПР показав різке зниження експресії мРНК TLR2 в епітеліоцитах. Це може відображати порушене співвідношення грампозитивної/грамнегативної мікрофлори порожнини рота при захворюванні та імуномодуляцію внаслідок цього, що бере участь в патогенезі [19].

Дослідження при хронічному пародонтиті показали, що моноцити людини in vitro, у відповідь на початкову стимуляцію ЛПС, походженням від Porphyromonas gingivalis (PgЛПС), або ЛПС від Escherichia coli (ЕсЛПС) посилюють експресію мРНК і протеїни TLR2 й TLR4; також, посилюють експресію мРНК ІЛ-1β і секрецію протеїнів ФНП-α, ІЛ-10, ІЛ-6 і ІЛ-8. Повторна ж стимуляція моноцитів і PgЛПС, і ЕсЛПС пригнічує експресію мРНК і протеїнів TLR2 і TLR4 та мРНК ІЛ-1β, й призводить до зниження секреції ФНП-α приблизно у 10 разів, що є свідоцтвом індукції толерантності до ендотоксину ліпополісахаридами зазначених бактерій. Менш чутливими до толерантності, порівняно із ФНП-α, були ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-

8. Повторні стимуляції моноцитів/макрофагів ЛПС також призводять до пригнічення експресії TLR на цих клітинах – розвивається толерантність до ендотоксину [23]. Однак, наразі не встановлено остаточно, чи є ці механізми переважно захисними, чи вони мають переважно патогенетичне значення при розвитку пародонтиту.

Генетичні поліморфізми TLR можуть обумовлювати розвиток патології слизових оболонок. Встановлено зв'язок між поліморфізмами TLR2 та TLR4 з хронічним запаленням слизових оболонок при астмі, атопії та коліті [33, 34].

При плескатому лишаї СОПР відзначена відсутність окремих поліпептидів TLR2 та TLR4 у ротовій рідині, що також може бути наслідком генетичних поліморфізмів TLR-2 та/або TLR4 [19].

Ряд генетичних дефектів, що впливають на функцію TLR, пов'язані із рецидивуючими та/або обтяженими інфекціями [35].

Відомо про ряд генетичних поліморфізмів в межах гену TLR2 людини. Їх клінічне значення ще не встановлено, окрім як для варіанту Arg753Gln. TLR2 є основним рецептором ссавців, який розпізнає ЛПС таких бактерій як *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum* та *Mycoplasma fermentans*. Дослідження функціонального значення поліморфізму TLR2 Arg753Gln показали достовірне зниження рівню відповіді на бактеріальні пептиди *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*. Ще більшу важливість становлять дані, що всі особи із поліморфізмом TLR2 Arg753Gln страждають на стафілококові інфекції. Це свідчить, що мутація гену TLR2 може відповідати за індивідуальну пожиттєву схильність до бактеріальних інфекцій [36].

Інша мутація TLR2 – Arg447stop, – призводить до передчасної зупинки кодону в позаклітинній порції рецептору. Специфічна стимуляція TLR2 клітин цільної крові, отриманої від гетерозиготних донорів по цій мутації, характеризувалася зниженими рівнями секреції прозапальних цитокінів [37]. Поширеність поліморфізму серед європейської популяції складає 9,4%.

Епітеліоцити ясен, гетерозиготні за поліморфізмом TLR4 Asp299Gly, мають функціонально знижену здатність до відповіді на *Porphyromonas gingivalis*, про що свідчила різниця в експресії мРНК BD-2, та продукція протеїнів і мРНК прозапальних цитокінів і хемокінів [38]. Це може зумовлювати схильність до інфекції зазначеним мікроорганізмом, а отже, і до генералізованих рефрактерних форм пародонтиту.

Генетичні поліморфізми при хронічному пародонтиті досліджуються досить широко: окрім ряду поліморфізмів різних цитокінів, при цьому захворюванні обговорюється роль поліморфізмів генів TLR2 і TLR4 [39]. Два поліморфізми TLR4 – Asp299Gly і Thr399Ile, стосуються позаклітинного домена протеїну TLR4, й призводять до ослаблення сигналізації від ЛПС та зниження рівня подальшого запалення [40]. Поліморфізм гену TLR4 Asp299Gly корелює із сепсисом та інфекціями, викликаними грамнегативними бактеріями [41]. Ці поліморфізми досліджувалися декількома групами вчених на предмет асоціації із хронічним пародонтитом, однак, не дивлячись на функціональну важливість, достовірного зв'язку із пародонтиом не було встановлено [42-47].

Дев'ять однонуклетидних поліморфізмів в генах TLR 2 і TLR4 були досліджені у японській популяції [48] та встановлено, що поліморфізм TLR4 +3725 асоційований із хронічним пародонтитом.

Важливим є поширення тих або інших поліморфізмів серед різних популяцій. Так, локус TLR2 677 не є поліморфним серед європейської та японської популяцій [48-50], але гетерозиготний фенотип було виявлено у 100% серед китайської популяції [51]. Поліморфізми TLR2 753 та TLR4 мають невелике поширення або не поширені взагалі серед азіатської популяції. А серед європейців TLR4 299 та 399 поширеність більш рідкісної алелі становить від 4% до 25%. Таким чином, наразі не виявлено чітких зв'язків між поліморфізмами Toll-рецепторів та схильністю до хронічного пародонтиту.

Отже, топічність патологічних процесів зумовлюється особливостями будови та функції бар'єрних покривних тканин. Ці особливості включають по-перше: характеристику резидентних клітин, з яких складається тканина; та особливості молекул, що опосередковують міжклітинні зв'язки й взаємодії, а також взаємодії з імунними клітинами, ціла низка таких молекул є унікальними для кожного відділу слизових оболонок. По-друге, це особливості, безпосередньо, імунних клітин, що забезпечують первинний контакт з антигеном на локальному рівні та здатні реагувати на особливості й зміни умов мікроорточення. З огляду на те, що Toll-подібні рецептори забезпечують початкові взаємодії СОПР з будь-яким мікроорганізмом, дослідження їх особливостей і поліморфізмів можуть мати визначну роль у подальшому розумінні патогенезу захворювань СОПР.

Висновки

1. Toll-подібні рецептори СОПР першими розпізнають молекулярні патерни мікроорганізмів, що зумовлює подальші захисні події й імунну відповідь.

2. Сигналізація від Toll-рецепторів забезпечує секрецію антимікробних пептидів епітеліоцитами СОПР.

3. Стимуляція епітеліальних Toll-рецепторів патогенними мікроорганізмами, на відміну від коменсальних, стимулює секрецію хемокінів й цитокінів, що призводить до локального залучення лейкоцитів й розвитку запалення.

4. Зв'язування TLR4 на клітинах Лангерганса СОПР бере участь у підтримання толерогенного стану ротової слизової оболонки.

5. Порушення експресії Toll-рецепторів, встановлені при виразковому коліті, хворобі Крона, хворобі Бехчета, є прикладом єдиного плану ураження слизових оболонок, включаючи СОПР.

6. Поліморфізми генів, які кодують рецептори TLR2 та TLR4 можуть зумовлювати схильність до інфекції певними мікроорганізмами.

Література

1. Jenkinson H.F., Lamont R.J. Oral microbial communities in sickness and in health // Trends Microbiol.-2005.-Vol.13.-P. 589–595.
2. Defining the Normal Bacterial Flora of the Oral Cavity / J.A. Aas,B.J. Paster, L.N. Stokes et al. // J Clin Microb.-2005.-Vol.43, No. 11.-P.5721-5732.
3. Scannapieco F.A. Role of oral bacteria in respiratory infection // J. Periodontol.-1999.-Vol.70.-P.793-802.
4. Dodman T., Robson J., Pincus D. Kingella kingae infections in children // J. Paediatr. Child. Health.-2000.-Vol.36.-P.87-90.

5. Periodontal disease and cardiovascular disease / J.Beck, R. Garcia, G. Heiss et al. // J. Periodontol.-1996.-Vol. 67.-P.1123-1137.
6. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study / T. Wu, M. Trevisan, R.J. Genco et al. // Arch. Intern. Med.-2000.-Vol.160.-P.2749-2755.
7. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components / O. Takeuchi, K. Hoshino, T. Kawai et al. // Immunity.-1999.-Vol.11.-P.443-451.
8. The Staphylococcus aureus Lipoprotein SitC Colocalizes with Toll-Like Receptor 2 (TLR2) in Murine Keratinocytes and Elicits Intracellular TLR2 Accumulation / P. Müller, M. Müller-Anstett, J. Wagener et al. // Infection and Immunity.-2010.-Vol. 78, No. 10.-P.4243-4250.
9. The triacylated ATP binding cluster transporter substrate-binding lipoprotein of Staphylococcus aureus functions as a native ligand for Toll-like receptor 2 / K. Kurokawa, H. Lee, K.B. Roh et al. // J. Biol. Chem.- 2009. –Vol.284.-P.8406-8411.
10. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4) / S.T. Qureshi, L. Lariviere, G. Leveque et al. // J Exp Med.-1999.-Vol.189.-P.615–625.
11. Kawai T., Akira S. TLR signaling // Cell Death Differ .-2006.-Vol.13.-P.816-825
12. Innate immune responses in oral mucosa / Sugawara S, Uehara A, Tamai R, Takada H. // J Endotoxin Res.-2002.-Vol.8, N 6.-P.465-468.
13. Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease // Curr Issues Mol Biol.-2005.-Vol.7, N 2.-P.119–133.
14. Identification of a novel, multifunctional beta-defensin (human beta-defensin 3) with specific antimicrobial activity. Its interaction with plasma membranes of Xenopus oocytes and the induction of macrophage chemoattraction / J.R. Garcia, F. Jaumann, S. Schulz et al. // Cell Tissue Res.-2001.-Vol.306.-P.257– 264.
15. S100A9/S100A8: Myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players in innate immunity / W. Nacken, J. Roth, C. Sorg, C. Kerkhoff // Microsc Res Tech.-2003.-Vol.60.-P.569–580.
16. Adrenomedullin expression in pathogen-challenged oral epithelial cells / S. Kapas, A. Bansal, V. Bhargava et al. // Peptides.-2001.-Vol.22.-P.1485–1489.
17. Dutz J.P. T-cell-mediated injury to keratinocytes: insights from animal models of the lichenoid tissue reaction // J Invest Dermatol.-2009.-Vol.129, N 2.-P.309-314.
18. Yamamoto T., Nakane T., Osaki T. The mechanism of mononuclear cell infiltration in oral lichen planus: the role of cytokines released from keratinocytes // J Clin Immunol.-2000.-Vol.20.-P.294–305.
19. Soluble forms of Toll-like receptor 4 are present in human saliva and modulate tumour necrosis factor-alpha secretion by macrophage-like cells / S.L. Zunt, L.V. Burton, L.I. Goldblatt et al. // Clin Exp Immunol.-2009.-Vol.156, N 2.-P.285-293.
20. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian toll-like receptor / S. Thoma-Uszynski, S. Stenger, O. Takeuchi et al. // Science.-2001.-Vol.291.-P.1544-1547.
21. Remer K.A., Brcic M., Jungi T.W. Toll-like receptor-4 is involved in eliciting an LPS-induced oxidative burst in neutrophils // Immunol. Lett.-2003.-Vol.85.-P.75-80.
22. New Bacterial Species Associated with Chronic Periodontitis / P.S. Kumar, A.L. Griffen, J.A. Barton et al. // J Dent Res.-2003.-Vol.82, N 5.-P.338-344.
23. Muthukuru M., Jotwani R., Cutler C.W. Oral Mucosal Endotoxin Tolerance Induction in Chronic Periodontitis // Infect Immun.-2005.-Vol.73, N 2.-P. 687–694.
24. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells / J.P. Allam, W.M. Peng, T. Appel et al. // J Allergy Clin Immunol.-2008.-Vol. 121, N 2.-P.368-374.
25. Yanagawa Y., Onoe K. Enhanced IL-10 production by TLR4- and TLR2-primed dendritic cells upon TLR restimulation // J Immunol.-2007.-Vol.178.-P.6173– 6180.
26. Blander J.M., Medzhitov R. Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors // Science.-2004.-Vol.304.-P.1014-1018.
27. Cario E., Gerken G., Podolsky D.K. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function // Gastroenterology.-2007.-Vol.132, N 4.-P.1359-1374.
28. Шинкевич В.І., Труфанова В.П. Актуальность этиологии и патогенеза хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Обзор литературы // Современная стоматология.-2009.-№ 5.-С.32-37.
29. Association of reduced heme oxygenase-1 with excessive Toll-like receptor 4 expression in peripheral blood mononuclear cells in Behçet's disease / Y. Kirino, M. Takeno, R. Watanabe et al. // Arthritis Research & Therapy.-2008.-Vol.10.-P.R16.
30. Asea A. Heat shock proteins and Toll-like receptors // Handb Exp Pharmacol.-2008.-Vol.111.-P.27.
31. Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins (HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis / P. Chaiyarit, A.H. Kafrawy, D.A. Miles et al. // J Oral Pathol Med.-1999.-Vol.28.-P.210–215.
32. Kirschning C.J., Schumann R.R. TLR2: cellular sensor for microbial and endogenous molecular patterns // Curr Top Microbiol Immunol.-2002.-Vol.270.-P.121–144.
33. The C-159T polymorphism in the CD14 promoter is associated with serum total IgE concentration in atopic Chinese children / T.F. Leung, N.L. Tang, Y.M. Sung et al. // Pediatr Allergy Immunol.-2003.-Vol.14.-P.255–260.
34. Common human Toll-like receptor 4 polymorphisms – role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance / S.C. Paulus, A.F. Hirschfeld, R.E. Victor et al. // Clin Immunol.-2007.-Vol.123.-P.252–257.
35. Deering R.P., Orange J.S. Development of a Clinical Assay To Evaluate Toll-Like Receptor Function // Clinical and Vaccine Immunology.-2006.-Vol. 13, No. 1.-P 68-76.
36. A Novel Polymorphism in the Toll-Like Receptor 2 Gene and Its Potential Association with Staphylococcal Infection / E. Lorenz, J.P. Mira, K.L. Cornish et al. // Infection and Immunity.-2000.-Vol.68, No. 11.-P.6398-6401.
37. Characterization and investigation of single nucleotide polymorphisms and a novel TLR2 mutation in the human TLR2 gene / S. Merx, M. Neumaier, H. Wagner et al. // Clinical and Vaccine Immunology.-2006.-Vol.13, N 1.-P.68-76.
38. Gingival epithelial cells heterozygous for Toll-like receptor 4 polymorphisms Asp299Gly and Thr399ile are hyporesponsive to Porphyromonas gingivalis / D.F. Kinane, H. Shiba, P.G. Stathopoulou et al. // Genes Immun.-2006.-Vol.7, N 3.-P.190-200.
39. Laine M.L., Loos B.G., Crielaard W. Gene Polymorphisms in Chronic Periodontitis // Int J Dent.-2010.Vol.2010.-ID324719.-22p.
40. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans / N.C. Arbour, E. Lorenz, B.C. Schutte et al. // Nature Genetics.-2000.-Vol.25, N 2.-P.187–191.
41. Human Toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections / D.M. Agnese periodontitis / P.M. Brett, P. Zygogianni, G.S. Griffiths et al. // Journal of Dental Research.-2005.-Vol.84, N 12.-P.-1149–1153.
42. Polymorphisms in the CD14 and IL-6 genes associated with periodontal disease / T. Tervonen, T. Raunio, M. Knuuttila, R. Karttunen // Journal of Clinical Periodontology.-2007.-Vol.34, N 5.-P.377–383.
43. CD14 and TLR4 gene polymorphisms in adult periodontitis / M.L. Laine, S.A. Morré, L.S. Murillo et al. // Journal of Dental Research.-2005.-Vol.84, N 11.-P.1042–1046.
44. Polymorphisms of TLR4 but not CD14 are associated with a decreased risk of aggressive periodontitis / J.A.James, K.V. Poulton, S.E. Haworth et al. // Journal of Clinical Periodontology.-2007.-Vol.34, N 2.P.111–117.
45. Impact of genetic variants of CD14 and TLR4 on subgingival periodontopathogens / S. Schulz, N. Zissler, W. Altermann et al. // International Journal of Immunogenetics.-2008.-Vol.35, N 6.-P.457–464.
46. Lack of association between chronic periodontitis and the Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in a Czech population / L.I. Holla, D. Buckova, A. Fassmann et al. //

Journal of Periodontal Research.-2007.-Vol.42, N 4.-P.340–344.
47. Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphism and moderate/severe periodontitis in the Japanese population / T. Fukusaki, N. Ohara, Y. Hara et al. // Journal of Periodontal Research.-2007.-Vol.42, N 6.-P.541–545.
48. TLR2 Arg753Gly, TLR4 Asp299Gly and Thr399Ile gene polymorphisms are not associated with chronic periodontitis in a Turkish population / A. Berdeli, G. Emingil, B. Han Saygan et al. // Journal of Clinical Periodontology.-2007.-Vol.34, N 7.-P.551–557.
49. Toll-like receptor (TLR) 2 and 4 mutations in periodontal disease / M. Folwaczny, J. Glas, H.-P. Torok et al. // Clinical and Experimental Immunology.-2004.-Vol.135, N 2.-P.330–335.
50. Toll-like receptors 2 and 4 gene polymorphisms in a Chinese population with periodontitis / G. Zhu, C. Li, Z. Cao et al. // Quintessence International.-2008.-Vol.39, N 3.-P.217–226.

Summary

THE ROLE OF TOLL-RECEPTORS IN ORAL MUCOSA DISEASE PROCESS
Shinkevich V., Kaidashev I.
Key words: Toll-like receptors (TLRs), diseases of oral mucosa, innate immunity.

Oral mucosa Toll-receptors (TLRs) are the first to recognize the heterogeneous agents and belong to the innate immunity which presupposes the consequent defence actions and immune responses. The cells expressing TLRs in oral mucosa are the resident cells, as well as the circulating leukocytes subpopulations. The signalling from TLRs ensures the induction of defence mechanisms. The article reviews the present-day knowledge of TLRs functioning at physiologic conditions and pathologies, as well as the significance of TLRs' gene polymorphisms in diseases susceptibility.
Ministry of Public Health of Ukraine
Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 04.10.2010 р.