

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Михалев Д.Е.¹, Столярова В.А.¹, Черевко Н.А.¹, Сысолятин П.Г.², Байдик О.Д.¹

РОЛЬ TOLL-LIKE РЕЦЕПТОРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Томск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», 630091, Новосибирск, Россия,

Среди заболеваний слизистой оболочки рта красный плоский лишай (КПЛ) составляет до 13%. За последние десятилетия число пациентов с данным дерматозом увеличилось в два раза. В настоящее время этиопатогенетический фактор развития КПЛ остается не установленным, но при этом существует множество теорий развития данного заболевания. Тем не менее, в литературе отсутствует описание общего патогенетического звена. В связи с вышеупомянутым, авторы статьи полагают, что эти теории могут быть объединены новыми научными фактами и представлениями о барьерной роли врожденного и, в частности, мукозального иммунитета. В обзорной статье описана роль представителей мукозального иммунитета слизистых — toll-like рецепторов (TLR), приведен механизм активации иммунной системы через TLR2 и TLR4, показана взаимосвязь триггеров иммунного воспаления — реакции пищевой гиперчувствительности, факторов, способствующих развитию гиперчувствительности в патогенезе КПЛ. Приводится механизм представления аутоантигенов иммунокомпетентным клеткам при участии белков теплового шока. Показаны перспективы для дальнейшего изучения TLRs с целью повышения эффективности лечения КПЛ.

К л ю ч е в ы е с л о в а : обзор; красный плоский лишай; пищевая гиперчувствительность; толл-подобные рецепторы; белки теплового шока.

Для цитирования: Михалев Д.Е., Столярова В.А., Черевко Н.А., Сысолятин П.Г., Байдик О.Д. Роль Toll-like рецепторов в патогенезе красного плоского лишая. Российский стоматологический журнал. 2019; 23 (5): 232-239. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-5-232-239>

Mikhalev D.E.¹, Stolyarova V.A.¹, Cherevko N.A.¹, Sysolyatin P.G.², Baidik O.D.¹

ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTORS IN LICHEN PLANUS PATHOGENESIS

¹«Siberian state medical University», 634050, Tomsk, Russia;

²«Novosibirsk state medical University», 630091, Novosibirsk, Russia

Among diseases of the oral mucosa, lichen planus (LP) is up to 13%. Over the past decade, the number of patients with this dermatosis has doubled. Currently, the etiopathogenetic factor of LP development remains unclear, but there are many theories of the development of this disease. However, in the literature there is no description of a common pathogenetic link. In connection with the above, the authors believe that these theories can be combined with new scientific facts and ideas about the barrier role of innate, and in particular, mucosal immunity. The review article describes the role of mucosal immunity of mucous membranes — toll-like receptors (TLR), describes the mechanism of activation of the immune system through TLR2 and TLR4, shows the relationship of immune inflammation triggers — the reaction of food intolerance, factors that contribute to the development of hypersensitivity in the pathogenesis of LP. The mechanism is presented for the presentation of autoantigens to immunocompetent cells with the participation of heat shock proteins. The prospects for further study of TLR with the aim of increasing the effectiveness of the treatment of LP are presented.

К е y w o r d s : review; lichen planus; food intolerance; toll-like receptors; heat shock proteins.

For citation: Mikhalev D.E., Stolyarova V.A., Cherevko N.A., Sysolyatin P.G., Baidik O.D. Role of toll-like receptors in lichen planus pathogenesis. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2019; 23(5): 232-239. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2019-23-5-232-239>

For correspondence: Mikhalev Dmitry E., graduate student of the Dentistry Department «Siberian State Medical University» E-mail: dm199412@gmail.com.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 18.09.2019

Accepted 16.10.2019

Введение

Красный плоский лишай (КПЛ) относится к группе хронических дерматозов и характеризуется полиморфными высыпаниями в виде папул, поражающих кожу, ногтевые пластины и слизистую рта. Этиологический фактор КПЛ до настоящего времени не установлен. С учетом преимущественной локализации на

слизистой оболочке полости рта (СОПР) без проявлений на коже, этиопатогенез и лечение КПЛ представляют особый интерес для врачей разных специальностей — дерматологов, стоматологов, иммунологов и пр. Тем более, что заболеваемость КПЛ в Российской Федерации среди лиц в возрасте 18 лет и старше составила 12,7 случаев на 100 000 населения [1]. Он встречается у людей в возрасте от 30 до 60 лет, преимущественно у женщин в период менопаузы [2, 3].

Среди современных теорий и обсуждений вопросов патогенеза КПЛ остаются: 1) психоэмоциональ-

Для корреспонденции: Михалев Дмитрий Евгеньевич, аспирант кафедры стоматологии Сибирского государственного медицинского университета E-mail: dm199412@gmail.com

ный, стресс-опосредованный дисбаланс; 2) генетическая детерминированность к поражению кожи и слизистых; 3) эндокринный дисбаланс, как половых (гипоэстрогения), так и гормонов основного обмена (тиреоидные); 4) заболевания желудочно-кишечного тракта; 5) иммунологическая теория дисбаланса клеточного и гуморального иммунитета.

На наш взгляд, все эти теории могут быть объединены новыми научными фактами и представлениями о барьерной роли врожденного и, в частности, мукозального иммунитета. Нобелевская премия в 2011 г., полученная Брюс Бетлером, Жюлем Хоффманом и Ральфом Стайнманом, привлекла внимание к новым исследованиям роли рецепторов распознавания (Toll-like receptor — TLR, Nod-like Receptor — NLR) врожденного иммунитета и дендритных клеток. С 2015 г. внимание исследователей привлекает иммунорегуляторная роль микробиоты в мукозальном иммунитете и распознавание как симбиотов, так и большинства патогенов TLR 2,4 типов. Появились новые знания об участии врожденного иммунитета и эпителиальных клеток слизистых в контроле толерантности на пищевые антигены (АГ) и общей оси функционирования мозг—тимус—кишечник.

Эти знания вносят новое понимание в развитие дисбалансов иммунного контроля врожденного иммунитета при участии микробиоты, процессов толерантности и распознавания «свое—чужое», включение сети цитокинов с про- или противовоспалительными свойствами, формирование системного хронического воспаления, определяющего коморбидность неинфекционных заболеваний.

Среди основных средовых факторов антигенной нагрузки у современного человека являются, конечно же, пищевые АГ. С одной стороны, иммунная система обязана поддерживать толерантность к пищевым АГ, с другой — последние годы мы все чаще сталкиваемся с процессами пищевой гиперчувствительности и ролью пищевых АГ в запуске неинфекционных патологий [4, 5]. Это связано с изменением качества и состава пищевых продуктов, и чаще с трансформацией иммунного контроля в иерархии иммунной системы кишечника, так как человек все больше принимает антибиотиков, гормонов и т.д. Иммунные механизмы, направленные на элиминацию пищевых АГ, в условиях измененного пищеварения или нарушения их распознавания, запускают эффекторные реакции иммунного воспаления. Многие авторы среди причин КППЛ чаще других отмечали сопутствующие патологии желудочно-кишечного тракта (энтероколиты, холециститы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гепатит С, панкреатит и т.д.) [5, 6].

В исследовании М.А. Титаренко и соавт. [7] показана прямая зависимость между степенью тяжести гастроинтестинальной патологии и формой, и течением КППЛ СОПР. На основании клинико-лабораторных данных авторами построена математическая модель различных форм КППЛ СОПР [7].

Существует целый ряд исследований, показывающих повышение уровня экспрессии TLRs при таких заболеваниях как целиакия, синдром раздраженного кишечника (СРК), которые являются частными случаями пищевой гиперчувствительности, поэтому коморбидность между выше перечисленными патологиями и КППЛ СОПР реализуется через TLRs.

Данная статья представляет обзор литературы об особенностях инициации иммунного воспаления с участием TLRs у пациентов с КППЛ и фокусируется на роли пищевых АГ [8].

Патогенез

Роль иммунного контроля слизистых. Роль TLRs

Наиболее обсуждаемые факторы в патогенезе КППЛ — реакции адаптивного иммунитета, которые являются стартом для запуска аутоиммунных реакций по отношению к собственным мембранным белкам клеток слизистых и кожи. Описано, что КППЛ представляет собой опосредованное Т-лимфоцитами повреждение белков — рецепторов базальных кератиноцитов, которые экспрессируют измененные аутоантигены на своей поверхности [9], что приводит к старту адаптивного иммунитета и запуску циркуляции и миграции Т-лимфоцитов в кожу и слизистые со специфическими рецепторами к аутобелкам. Основными клетками-эффекторами в этих реакциях рассматриваются цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты. Они располагаются в зоне дермоэпидермального соединения кожи или на границе собственной пластинки и базальной мембраны в слизистой оболочке, а также расположены периваскулярно — CD4⁺-Т-лимфоциты-эффекторы ГЗТ. Провоспалительный цитокиновый потенциал последних определяется в основном посредством фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-3, интерферона γ (ИФН-γ), ФНОβ [10].

Однако в последние годы новые исследования запуска КППЛ указывают, что на ключевую роль претендуют структуры врожденного иммунитета: нарушение распознавания АГ рецепторами врожденного иммунитета — TLR2 и TLR4, которые представлены на дендритных клетках, эпителиоцитах, нейтрофилах и макрофагах. Они участвуют также в распознавании и симбиотов, в частности, бифидо- и лактобактерий. Именно эти взаимодействия определяют проницаемость слизистых и активность адгезивных молекул в межклеточных контактах эпителиоцитов, активность сборки в эпителиоцитах sIgA, особенность активации дендритных клеток и клеток эпителия с высвобождением цитокинов, и как следствие, инициацию Т-клеточного толерантного или адаптивного иммунного ответа [11–13].

Основная роль врожденного иммунитета — это распознавание высококонсервативных структурных молекул — сигнал-паттерн-распознающие рецепторы (SPRR): TLR1–15, NOD1–2 NALP1–14 RIG-I, MDA5, LGP2. Наиболее исследованными являются

TLRs. Участие TLRs в распознавании и запуске каскада ответа эндогенно синтезируемых антибактериальных пептидов, направленного на уничтожение, включая фагоцитоз, или стартовую презентацию наивным Т-лимфоцитам первичных АГ и формирование адаптивного иммунного ответа [14,15]. Главными эффекторными клетками врожденного иммунитета являются дендритные клетки, естественные киллеры, эпителиальные клетки, эозинофилы, тучные клетки, макрофаги. Известно, что дендритные клетки являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетами [16, 17]. Реализация функций дендритных клеток осуществляется путем захвата, процессинга и представления антигенов вместе с молекулами главного комплекса гистосовместимости Т-лимфоцитам. Ответ может быть реализован по Th17, Th9, Th22, Th1 или Th2-путям в зависимости от природы антигена, его количества, цитокинового окружения и других иммунных факторов [18,19].

Основные структуры врожденной иммунной системы — TLRs — представляют собой класс белков, играющих ключевую роль во врожденном иммунитете. TLRs относятся к семейству SPRR и распознают молекулярные структуры патогенов и определенные эндогенные лиганды. Данные рецепторы экспрессируются на клетках, осуществляющих первую линию защиты: нейтрофилах, макрофагах, дендритных

клетках, эндотелиальных и эпителиальных клетках слизистых. После взаимодействия патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) с TLRs происходит активация клеток, приводящая к последовательным этапам развития воспалительной реакции и являющаяся основным механизмом реализации врожденного иммунитета. Связывание лигандов с TLRs ведет к быстрому формированию мембранопроксимальных сигнализирующих комплексов, состоящих из TLR-цитоплазматического домена, участка рецептора расположенного внутри клетки, участвующий в белок-белковом взаимодействии и адаптерного белка TRAM /TRIF MyD88/ сериновой/треониновой киназы IRAK/ TIRAP, что определяет судьбу АГ в его элиминации или разрушении. Ключевым событием является активацию различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления посредством синтеза комплекса провоспалительных цитокинов, стимулирующих большинство этапов воспаления [20]. Одни события приводят к выработке, пролиферации и выживанию цитокинов, другие — к включению адаптивного иммунитета [21]. Лиганд-патоген может быть фагоцитирован и переварен, если он является бактериальным фактором, с дальнейшим представлением антигенов CD4⁺ Т-клеткам. Ниже приведена таблица с описанием TLRs и их лигандов.

Классификация TLR и их лигандов

Рецептор	Экзогенные лиганды	Патогены	Эндогенные лиганды	Адаптерные белки	Тип клеток
Мембранные					
TLR-2, TLR-1	Пептидогликан, тейхоевые кислоты, триацил-липopeптиды, липоарабиноманнан, зимозан, порин, липотейхоевые кислоты,	Грамположительные бактерии, грибы, микобактерии, спирохеты, трипаносомы, нейссерии, лептоспиры, дрожжи, цитомегаловирус	Белки теплового шока (Hsp70, Hsp96), образы опасности (DAMP), липопротеины,	MyD88/ TIRAP	Моноциты/макрофаги Подтип дендритных клеток В-лимфоциты Миелоидные дендритные клетки Тучные клетки
TLR-1, TLR-6	Диацил-липopeптиды, пептидогликан, тейхоевые кислоты, липотейхоевые кислоты, зимозан, липоарабиноманнан	Грамположительные бактерии, микоплазма	Образы опасности (DAMP)	MyD88/ TIRAP	Моноциты/макрофаги Подтип дендритных клеток В-лимфоциты Тучные клетки
TLR-4	Респираторно-синцитиального вируса, флаволипид, таксол, липотейхоевая кислота липополисахарид, F-белок, фимбрии 1-го и Р-типа	Грамотрицательные бактерии, хламидии, флавобактерии, респираторно-синцитиальный вирус	HMGB-1, фибронектин, гиалуронан, белки теплового шока (Hsp60, Hsp70), β-дефензины,	MyD88/ TIRAP/ TRIF/ TRAM	Миелоидные дендритные клетки Тучные клетки Эпителий кишечника Моноциты/макрофаги
TLR-5	Флагеллин	Сальмонеллы, жгутиковые бактерии	Не описаны	MyD88	Эпителий кишечника Моноциты/макрофаги Подтип дендритных клеток
TLR-11	Профилин	Уропатогенная кишечная палочка	Не описаны	MyD88	Моноциты/макрофаги Эпителий мочевого пузыря Почки Клетки печени
Внутриклеточные					
TLR-3	Двуспиральная РНК, поли(I:C)	Вирусы	Ауто-РНК	TRIF	Дендритные клетки В-лимфоциты
TLR-7	Аналоги нуклеозидов (имидазохинолины), бромиримин, локсоринбин, односпиральная РНК вирусов	Вирусы	Ауто-РНК, рибонуклеопротеины	MyD88	Моноциты/макрофаги В-лимфоциты Плазмациитоидные дендритные клетки
TLR-8	Аналоги нуклеозидов, односпиральная РНК вирусов,	Вирусы	Рибонуклеопротеины, ауто-РНК, рибонуклеопротеинсодержащие иммунокомплексы	MyD88	Моноциты/макрофаги Тучные клетки Подтип дендритных клеток
TLR-9	Олигодезоксинуклеотиды, ДНК микроорганизмов и синтетические, содержащие метилированные CpG-тандемы	Бактерии, вирусы	Хроматин и хроматинсодержащие иммунокомплексы HMGB-1, ауто-ДНК,	MyD88	Моноциты/макрофаги Плазмациитоидные дендритные клетки В-лимфоциты

Роль пищевых антигенов (пАГ) как основных триггеров в нарушении мукозального иммунитета (врожденного иммунитета)

Развитие пищевой гиперчувствительности к пищевым АГ представляет собой сложный механизм исключительно иммунной защиты, направленный на элиминацию, попавших пищевых АГ в подслизистый слой кишечника. Среди данных реакций выделяют простые причины высвобождения медиаторов базофилами и тучными клетками на пищевые продукты — гистаминолиберация.

Гистамин, как природное вещество, которое находится в пище может вызвать реакцию, похожую на аллергическую. Некоторые продукты, такие как баклажаны, томаты, пиво, пивные дрожжи, красное вино, алкоголь, авокадо, бананы, клубника, ананас, шоколад, какао, белок яйца, сосиски, сыры (рокфор, камамбер, бри, чеддер, плавленые), рыба свежая и замороженная, креветки и другие морепродукты, салатами, квашеная капуста, консервированная пища, хлебные злаки, особенно пшеница, свиная печень, маринованная сельдь, обладают гистаминовой токсичностью. Таким образом, если употребить их в пищу в достаточном количестве, можно получить реакцию, напоминающую аллергическую.

Другим фактором, способствующим развитию пищевой гиперчувствительности на пищевые продукты, является повышенное содержание биорегулятора щитовидной железы — тирамина — в организме. Как правило, увеличение уровня данного вещества обусловлено избыточным употреблением в пищу продуктов, содержащих большое количество тирамина (сыры, цитрусовые, пиво), недостаточным разрушением эндогенного тирамина при дефиците фермента моноаминоксидазы; избыточное образование эндогенного тирамина кишечной флорой, повышение всасывания тирамина на фоне патологии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [22, 23].

Еще одной причиной формирования пищевой гиперчувствительности и отмены механизмов пищевой толерантности к антигенам молочного ряда продуктов, является дефицит фермента лактазы, который синтезируется эпителием тонкой кишки.

По данным исследований данной ферментопатией страдает 65% всего населения планеты, от 5 % европейцев, проживающих на севере, до 90% населения в некоторых странах Азии [18]. Человек не может переварить лактозу, содержащуюся в большинстве молочных продуктов при недостаточном содержании лактазы в стенке тонкой кишки. Как правило, данное состояние сопровождается метеоризмом, болями в животе, диареей, реже рвотой. Непереносимость лактозы может быть врожденной, т. е. обусловленной геном LCT, расположенным на длинном плече хромосомы 2 в 21-м локусе и геном MCM6, контролирующим его экспрессию, и приобретенной — в результате приема антибиотиков, контрацепти-

вов, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов или перенесенной острой кишечной и даже респираторной вирусной инфекции [24].

Другой вид пищевой гиперчувствительности с нарушением пищевой толерантности к современным пищевым антигенам — реакция на конкретные компоненты, добавляемые в продукт для придания цвета, улучшения вкуса, или предотвращения развития в еде микроорганизмов. К данным соединениям относятся желтый краситель, глутамат натрия и сульфиты. Вышеуказанные факторы могут приводить к изменению микробиоты, нарушению состава биопленки и способствовать нарушению проницаемости кишечника с формированием СРК у пациентов. Существуют доказательства, демонстрирующие положительную роль диетотерапии при лечении пациентов с КПП СОПР [3].

Классическим примером иммунного воспаления с участием мукозального иммунитета является СРК — это хроническое функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, характеризующееся хронической болью в животе дискомфортом, вздутием и нарушениями в работе кишечника при отсутствии органического заболевания [25].

В 1950 г. G. Stewart провел исследования, доказывающие связь острых кишечных инфекций и последующего формирования СРК. В частности, он установил, что у 24—32% пациентов через 3 месяца после кишечной инфекции формируется СРК-подобный синдром, в дальнейшем получивший название постинфекционный СРК. Позднее V. Chadwic и соавт. [26] при изучении микропрепаратов тонкой кишки описали признаки воспаления напряжение местного иммунитета у пациентов СРК. Дальнейшие исследования в этой области показали активацию Т-лимфоцитов и тучных клеток у пациентов, распространение воспаления на нервную и мышечную ткань, а также изменения профиля цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови, характерные для провоспалительного состояния. Изменения качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, инициируемые кишечной инфекцией и проводимой в дальнейшем антибиотикотерапией, приводят к воспалению слизистой кишечника. В итоге увеличивается длительность экспрессии антигенов в просвете кишечника и выработка местных медиаторов воспаления.

Предрасположенность больных к развитию СРК подтверждается наличием увеличенных титров антител к флагеллину в сыворотке крови, а также полиморфизмом генов, кодирующих синтез противовоспалительных цитокинов у пациентов. Повышенные уровни дефенсинов в фекальной жидкости и увеличение экспрессии TLR 4, TLR2 также подтверждают наличие иммунного ответа в патогенезе СРК [27—30].

Другим заболеванием, при котором нарушается иерархия мукозального иммунитета и биопленки

кишечника, является отмена иммунологической толерантности на глютен, белки клейковины. Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает при употреблении соответствующих проламинов или глютена пациентами, страдающими широкими комбинациями глютен-зависимых клинических проявлений. Данное заболевание генетически детерминировано и характеризуется наличием специфических антител (антител к тканевой 6 трансглутаминазе TG2, антител к эндомизию (EMA), антител к деамидированным пептидам глиаина (DGP), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов для развития энтеропатии.

Целиакия характеризуется повреждением ворсинок тонкого кишечника пищевыми продуктами, содержащими глютен и близкие к нему белки злаков. Проведенные исследования показали, что глиадин — гликопротеин, получаемый из пшеницы и являющийся одним из составляющих глютена, способен вызвать избыточную экспрессию ядерного фактора каппа В (NF-κB) через специфический путь TLR-2 и TLR-4 и секрецию провоспалительных цитокинов, таких как IP-10—/—CXCL10 и ФНО-α, в итоге приводящую к активации Т-клеточного ответа на слизистой оболочке тонкой кишки [31].

Одними из ведущих симптомов при целиакии — диарея и мальабсорбция, которые приводят к анемии и гипоальбуминемии [32]. Выше перечисленные факторы ведут к снижению местного иммунитета, в частности, иммуноглобулинов А, G (IgA, IgG) [33].

Гипотетически, повышенная экспрессия TLR2 и TLR4 на дендритных клетках, эпителии кишечника в результате нарушения механизмов распознавания и поддержания пищевой толерантности при наличии местного фактора, нарушающего целостность базальной мембраны, формируют условия для связывания лигандов с TLRs на иммунокомпетентных клетках и активации адаптивного Т-клеточного иммунитета относительно белков рецепторов базальных кератиноцитов. При повреждении последних высвобождаются белки теплового шока (HSPs), которые помимо того, что являются эндогенными активаторами TLR2 и TLR4, также участвуют в связывании антигенов разрушенной клетки и доставке их антигенпредставляющим клеткам [34,35]. Данная цепочка событий объясняет реализацию аутоиммунных механизмов, а также возникновение и развитие КПЛ в участках, подвергающихся травмирующему фактору.

TLRs участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, где они могут быть активированы лигандами [36—38], которые индуцируют секрецию цитокинов, способны подавлять специфическую супрессорную функцию Т-регуляторных клеток (Treg) [39]. При исследовании эффекта стимуляции TLR2 на Treg-лимфоциты человека отмечено, что супрессорная активность Treg ингибируется лигандом TLR2 Pam3Cys (синтетический бактериальный липопротеин), что приводит к большей пролиферации эф-

фекторных Т-клеток. Активация TLR2 побуждает Treg-лимфоцитов секретировать ИЛ-6, который, в свою очередь, уменьшает функцию Treg-лимфоцитов и индуцирует дифференцировку эффекторных клеток в Т-хелперы -17 [40].

В дополнение к экзогенным лигандам, TLR2 также участвует в восприятии эндогенных сигналов, генерируемых во время повреждения ткани. Одним из эндогенных лигандов для TLR2 являются HSPs. HSP60, HSP70, HSP90, HSP90B1 распознаются TLR2 и TLR4 [41]. Амфотерин, белок алармин, выделенные из некротических клеток, индуцируют выработку провоспалительных цитокинов через активацию TLR2 и TLR4 [42]. Фрагменты гиалуроновой кислоты небольшой молекулярной массы, бигликан и версикан, продуцируемые опухолевыми клетками, могут вызывать активацию TLR2 и TLR4. Как бигликан, так и фрагменты гиалуроновой кислоты накапливаются при повреждении тканей и активируют макрофаги, производя воспалительные хемокины и цитокины через TLR2 и TLR4 [43]. Исследования показали, что эндогенные лиганды, могут передавать сигналы через TLRs для инициирования воспалительных заболеваний без участия микробных агентов [43].

В последнее время дисбаланс во взаимосвязи между дендритными клетками, регулятором развития и функционирования регуляторных Т-клеток Foxp3⁺, Treg, TLRs и ИФН-α были признаны ключевым элементом в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний [44—46].

Дефицит или дисфункция Treg-лимфоцитов может приводить к развитию реакций аутоиммунитета. Элиминация периферической популяции CD4⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов у крыс способствует широкому спектру органоспецифических и системных аутоиммунных заболеваний, а также отторжению трансплантата, тогда как восстановление этой популяции клеток предотвращает развитие аутоиммунитета [47]. Высокая и стабильная экспрессия Foxp3 необходима для подавления активности Treg-лимфоцитов. При этом снижение экспрессии Foxp3 способствует потере супрессивной способности Treg-лимфоцитов [48]. Х.А. Тао и соавт. в 2009 г. [49] при использовании иммуногистохимии и полимеразной цепной реакции в реальном времени, установили большее количество клеток Foxp3⁺ у пациентов с КПЛ СОПР, чем в контрольной группе. Данные результаты показали, что имеется обратная корреляция количества Foxp3⁺, Treg-лимфоцитов и активности заболевания.

Заключение

Несомненно, что TLRs могут претендовать на ключевую роль в патогенезе КПЛ. Обобщая результаты исследований рецепторов, следует сказать, что они фрагментированы, недостаточно систематизированы и не дают полное представление об изменении иммунной системы при КПЛ, а также нуждаются в более детальном изучении. Необходимо понять

четкие механизмы активации иммунитета при КПЛ и связь с реакциями пищевой гиперчувствительности. Поэтому определение функции TLRs при КПЛ целесообразно и позволит в перспективе понять патогенез заболевания, тем самым улучшив эффективность проводимой терапии данной патологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Кубанова А.А. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Федеральные клинические рекомендации. Москва. 2016; 5: 768.
- Al-Hashimi I., Schifter M., Lockhart P.B., Wray D., Brennan M., Migliorati C.A., Axell T., Bruce A.J., Carpenter W., Eisenberg E., et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103(25): 1—12. DOI: 10.1016/j.tripleo.2006.11.001.
- Farhi D., Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2010; 28: 100—8. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2009.03.004.
- Ронь Г.И., Епишова А.А. Влияние характера питания на течение красного плоского лишая. *Проблемы стоматологии.* 2015; 2: 19—23.
- Лукиных Л.М., Тиунова Н.В. Современные представления об этиопатогенезе красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Современная стоматология.* 2013; 2: 18—20.
- Сурдина Э.Д., Цимбалитов А.В., Кравчук Ю.А., Каспина А.И. Современные представления о ведущих факторах развития и лечения красного плоского лишая с проявлениями на слизистой оболочке полости рта. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2011; 4: 112—8.
- Титаренко М.А., Столярова В.А., Сысолятин П.Г., Байдик О.Д. Роль гастроинтестинальной патологии в развитии и тяжести течения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. *Бюллетень сибирской медицины.* 2018; 17(3): 151—6. <https://doi.org/10.20538/1682—0363—2018—3-151—156>.
- Salem A., Mustafa R., Listyarifah D., Al-Samadi A., Barreto G., Nordström D., Eklund K.K. Altered expression of toll-like receptors in human oral epithelium in oral lichenoid reactions. *American Journal of Dermatopathology.* 2017; 39 (11): 811—8. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000807.
- Alrashdan M.S., Cirillo N., Mccullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch. Dermatol. Res.* 2016; 308(8): 539—51. DOI: 10.1007/s00403—016- 1667—2
- Чикин В.В., Минеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с красным плоским лишаем. Москва; 2013: 6.
- Ohno S., Tateishi Y., Tatemoto Y., Morishita K., Sasabe E., Yamamoto. Enhanced expression of Toll-like receptor 2 in lesional tissues and peripheral blood monocytes of patients with oral lichen planus. *J. Dermatol.* 2011; 38(4): 324—33. DOI: 10.1111/j.1346—8138.2010.00956.x.
- Srinivasan M., Kodumudi K.N., Zunt S.L. Soluble CD14 and toll-like receptor-2 are potential salivary biomarkers for oral lichen planus and burning mouth syndrome. *Clinical Immunology.* 2008; 126(1): 31—7. DOI: 10.1016/j.clim.2007.08.014.
- Siponen M., Kauppila J.H., Soini Y., Salo T. TLR4 and TLR9 are induced in oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 2012; 41(10): 741—7. DOI: 10.1111/j.1600—0714.2012.01169.x.
- Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2011; 2(2): 18—25.
- Кубанов А.А., Абрамова Т.В. Распознавание рецепторов врожденного иммунитета (Toll-подобные рецепторы) в патогенезе кожных заболеваний. *Цитокины и воспаление.* 2015; 14(1): 11—7.
- Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противомикробный. *Практическая медицина.* 2008; 254.
- Bhan U., Lukacs N.W., Osterholzer J.J., Newstead M.W., Zeng X., Moore T.A., McMillan T.R., Krieg A.M., Akira S., Standiford T.J. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells. *J. Immunol.* 2007; 179(6), 3937—46. DOI: 10.4049/jimmunol.179.6.3937.
- Егорова Н.Б., Курбатова Е.А. Иммунотерапевтическая концепция применения микробного антигена при атопии и расстройствах, связанных с факультативной микрофлорой, на примере многокомпонентной вакцины Immunovac VP4. *Медицинская иммунология.* 2008; 10(1): 13—20. doi: 10.15789 / 1563—0625—2008—1-13—20.
- Renn C.N., Sanchez D.J., Ochoa M.T., Legaspi A.J., Oh C.K., Liu P.T., et al. TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J. Immunol.* 2006; 177(1): 298—305. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4701.
- Сорокина Е.В. Toll-подобные рецепторы и распознавание первичного патогена при инфекционной и неинфекционной патологии кожи. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2012; 2: 6—15.
- Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature.* 1997; 388(6640): 394—7. doi:10.1038/41131.
- Hanusková E., Plevková J. Histamine intolerance. *Alergie.* 2013; 4: 245—52.
- Caballero B. Food Intolerance. *Encyclopedia of Human Nutrition.* 2012; 2—4: 315—21.
- Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2012; 5: 113—21. DOI:10.2147/CEG.S32368.
- Wald A. Irritable Bowel Syndrome. *Conn's Current Therapy.* Elsevier 2019; 240—3.
- Chadwick V.S., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A., Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2002; 122: 1778—83.
- Буторова Л.И., Токмулина Г.М. Синдром раздраженного кишечника: основные принципы диагностики и лечение в поликлинической практике. *Учебное пособие.* Москва; 2014: 45—7.
- Guo W.T., Liu P., Dong L.N., Wang J.P. The correlation study between the changes of intestinal mucosa predominant bacteria and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4 gene expressions in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Zhonghua nei ke za zhi.* 2016; 55(7): 541—3. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578—1426.2016.07.011.
- Koçak E., Akbal E., Köklü S., Ergül B., Can M. The colonic tissue levels of TLR2, TLR4 and nitric oxide in patients with irritable bowel syndrome. *Internal Medicine.* 2016; 55(9): 1043—8. DOI:10.2169/internalmedicine.55.5716.
- Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N., Antonietti M., Lecleire S., Zalar A., et al. Differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS ONE.* 2012; 7(8). DOI:10.1371/journal.pone.0042777.
- Herrera M.G., Pizzuto M., Loney C., Rott, K., Hütten A., Sewald N., Ruysschaert J.-M., Doderio V.I. Large supramolecular structures of 33-mer gliadin peptide activate toll-like receptors in macrophages. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine.* 2018; 14(4): 1417—27 DOI:10.1016/j.nano.2018.04.014.
- Read N., Krejs G., Read M., Santa Ana C., Morawski S., Fordtran J. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology.* 1980; 78(2): 264—71. PMID 7350049.
- Pecoraro A., Nappi L., Crescenzi L., D'Armiento F.P., Genovese A., Spadaro G. Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and Review of the Literature. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38(1): 67—76. DOI:10.1007/s10875—017—0461-z.
- Wallin R.P., Lundqvist A., Moré, S.H., von Bonin A., Kiessling R., Ljunggren H.-G. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2002; 23: 130—5.
- Nishikawa M., Takemoto S., Takakura Y. Heat shock protein derivatives for delivery of antigens to antigen presenting cells. *Int. J. Pharm.* 2008; 354(1—2): 23—7. DOI:10.1016/j.ijpharm.2007.09.030 PMID 17980980.

36. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2010; 42: 506—18.
37. Ermercan aT, Öztürk F, Gündüz K. Toll-like receptors and skin. *Journal of the Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2011; 25: 997—1006.
38. Blanco P, Paluckad A. K, Pascual V, Banchereaud J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2008; 19: 41—52.
40. Lal G., Yin N., Xu J., Lin M., Schroppel S., Ding Y. et al. Distinct inflammatory signals have physiologically divergent effects on epigenetic regulation of Foxp3 expression and Treg function. *Amer. J. Trans.* 2011; 11: 203—14.
41. Nyirenda M.H., Sanvito L., Darlington P.J., O'brien K., Zhang G.X., Constantinescu C.S., et al. TLR2 stimulation drives human naive and effector regulatory T cells into a Th17-like phenotypewith reduced suppressive function. *J. Immunol*. 2011; 187: 2278—90.
42. Wallin R.P., Lundqvist A., Moré S.H., von Bonin A., Kiessling R., Ljunggren H.-G., Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol*. 2002; 23: 130—5.
43. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805—20. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.022.
44. Jiang D., Liang J., Fan J., Yu S., Chen S., Luo Y., et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat. Med*. 2005; 11: 1173—9.
45. Wenzel J., Scheler M., Proelss J., Bieber T., Tu"ting T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J. Cutaneous Pathol*. 2006; 33: 672—8. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070281.
46. Zhou X., Bailey-Bucktrout S., Jeker L.T., Bluestone J.A. Plasticity of CD4+ FoxP3+ T cells. *Curr. Opin Immunol*. 2009; 21: 281—5. DOI: 10.1016/j.coi.2009.05.007.
47. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2010; 42: 506—18. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.10.009.
48. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J. Immunol*. 2011; 186: 3808—21.
49. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. Foxp3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol*. 2010; 10: 490—500. DOI:10.1038/nri2785.
50. Tao X.A., Xia J., Chen X.B., Wang H., Dai Y.H., Rhodus N.L., et al. Foxp3 T regulatory cells in lesions of oral lichen planus correlated with disease activity. *Oral Dis*. 2010; 16: 76—82. DOI:10.1111/j.1601-0825.2009.01608.x.
51. Salem A., Mustafa R., Listyarifah D., Al-Samadi A., Barreto G., Nordström D., Eklund K.K. Altered expression of toll-like receptors in human oral epithelium in oral lichenoid reactions. *Am. J. Dermatopathol*. 2017; 39 (11): 811—8. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000807.
51. Alrashdan M.S., Cirillo N., Mccullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch. Dermatol. Res*. 2016; 308(8): 539—51. DOI: 10.1007/s00403—016- 1667—2
52. Chikin V.V., Mineeva A.A. *Federal clinical guidelines for the management of patients with lichen planus*. Moscow. 2013:6. (in Russian)
53. Ohno S., Tateishi Y., Tatemoto Y., Morishita K., Sasabe E., Yamamoto. Enhanced expression of Toll-like receptor 2 in lesional tissues and peripheral blood monocytes of patients with oral lichen planus. *J. Dermatol*. 2011; 38(4): 324—33. DOI: 10.1111/j.1346—8138.2010.00956.x.
54. Srinivasan M., Kodumudi K.N., Zunt S.L. Soluble CD14 and toll-like receptor-2 are potential salivary biomarkers for oral lichen planus and burning mouth syndrome. *Clin. Immunol*. 2008; 126(1): 31—7. DOI: 10.1016/j.clim.2007.08.014.
55. Siponen M., Kauppi J.H., Soini Y., Salo T. TLR4 and TLR9 are induced in oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med*. 2012; 41(10): 741—7. DOI: 10.1111/j.1600—0714.2012.01169.x.
56. Katunina O.R. Functions of Toll-like receptors as an inborn immunity component and their participation in the pathogenesis of dermatoses of different etiologies. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 2(2): 18—25. (in Russian)
57. Kubanov A.A., Abramova T.V. Recognition receptors of innate immunity (Toll-like receptor) in the pathogenesis of skin diseases. *Citokiny i vospaleniye*. 2015; 14(1): 11—7. (in Russian)
58. Akhmatova N.K., Kiselevskii M.V. Innate immunity: anti-tumor and anti-infectious. *Prakticheskaya meditsina*. 2008; 254. (in Russian)
59. Bhan U., Lukacs N.W., Osterholzer J.J., Newstead M.W., Zeng X., Moore T.A., et al. TLR9 is required for protective innate immunity in Gram-negative bacterial pneumonia: role of dendritic cells. *J. Immunol*. 2007; 179(6): 3937—46. DOI: 10.4049/jimmunol.179.6.3937.
60. Egorova N.B., Kurbatova E.A. «An immunotherapeutic concept of microbial antigen application in atopy and disorders associated with facultative microflora, as exemplified by a polycapillary Immunovac VP4 vaccine. *Meditsinskaya immunologiya*. 2008; 10(1): 13—20. doi: 10.15789/1563—0625—2008—1-13—20 (in Russian)
61. Renn C.N., Sanchez D.J., Ochoa M.T., Legaspi A.J., Oh C.K., Liu P.T., et al. TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J. Immunol*. 2006; 177(1): 298—305. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4701.
62. Sorokina E.V. Tolllike receptors and primary pathogen recognition in infectious and noninfectious cutaneous pathology. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2012; 2: 6—15. (in Russian)
63. Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640): 394—7. doi:10.1038/41131.
64. Hanusková E., Plevková J. Histamine intolerance. *Alergie*. 2013; 4: 245—52.
65. Caballero B. Food Intolerance. *Encyclopedia of Human Nutrition*. 2012; 2—4: 315—21.
66. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2012; 5: 113—21. DOI:10.2147/CEG.S32368.
67. Wald A. Irritable Bowel Syndrome. *Conn's Current Therapy*. Elsevier 2019; 240—3.
68. Chadwick V.S., Chen W., Shu D., Paulus B., Bethwaite P., Tie A., Wilson I. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002; 122: 1778—83.
69. Butorova L.I., Tokmulina G.M., *Sindrom razdrazhennogo kishechnika: osnovnyye printsiy diagnostiki i lecheniya v poliklinicheskoy praktike*. Study Guide. Moscow. 2014: 45—7 (in Russian)
70. Guo W.T., Liu P., Dong L.N., Wang J.P. The correlation study between the changes of intestinal mucosa predominant bacteria and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4 gene expressions in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *Zhonghua nei ke za zhi*. 2016; 55(7): 541—3. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578—1426.2016.07.011.
71. Koçak E., Akbal E., Köklü S., Ergül B., Can M. The colonic tissue levels of TLR2, TLR4 and nitric oxide in patients with irritable bowel syndrome. *Int. Med.*. 2016; 55(9): 1043—8. DOI:10.2169/inter-nalmedicine.55.5716.

REFERENCES

32. Belmonte L., Beutheu Youmba S., Bertiaux-Vandaële N., Antonietti M., Lecleire S., Zalar A., et al. Differential mucosal immune activation according to the disease subtype. *PLoS ONE*. 2012; 7(8). DOI:10.1371/journal.pone.0042777.
33. Herrera M.G., Pizzuto M., Loney C., Rott K., Hütten A., Sewald N., et al. Large supramolecular structures of 33-mer gliadin peptide activate toll-like receptors in macrophages. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2018; 14(4): 1417—27 DOI:10.1016/j.nano.2018.04.014.
34. Read N., Krejs G., Read M., Santa Ana C., Morawski S., Fordtran J. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology*. 1980; 78(2): 264—71. PMID 7350049.
35. Pecoraro A., Nappi L., Crescenzi L., D'Armiento F.P., Genovese A., Spadaro G. Chronic Diarrhea in Common Variable Immunodeficiency: a Case Series and Review of the Literature. *J. Clin. Immunol.* 2018; 38(1): 67—76. DOI:10.1007/s10875-017-0461-z.
36. Wallin R.P., Lundqvist A., Moré, S.H., von Bonin A., Kiessling R., Ljunggren H.-G. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2002; 23: 130—5.
37. Nishikawa M., Takemoto S., Takakura Y. Heat shock protein derivatives for delivery of antigens to antigen presenting cells. *Int. J. Pharm.* 2008; 354(1—2): 23—7. DOI:10.1016/j.ijpharm.2007.09.030 PMID 17980980.
38. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42: 506—18.
39. Ermerican aT, O` ztu` rk F, Gu`ndu` z K. Toll-like receptors and skin. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2011; 25: 997—1006.
40. Blanco P., Paluckad A.K., Pascuald V., Banchereaud J. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2008; 19: 41—52.
41. Lal G., Yin N., Xu J., Lin M., Schroppel S., Ding Y. et al. Distinct inflammatory signals have physiologically divergent effects on epigenetic regulation of Foxp3 expression and Treg function. *Am. J. Transpl.* 2011; 11: 203—14.
42. Nyirenda M.H., Sanvito L., Darlington P.J., O'brien K., Zhang G.X., Constantinescu C.S., et al. TLR2 stimulation drives human naive and effector regulatory T cells into a Th17-like phenotypewith reduced suppressive function. *J. Immunol.* 2011; 187: 2278—90.
43. Wallin R.P., Lundqvist A., Moré S.H., von Bonin A., Kiessling R., Ljunggren H.-G., Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol.* 2002; 23: 130—5.
44. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805—20. DOI:10.1016/j.cell.2010.01.022.
45. Jiang D., Liang J., Fan J., Yu S., Chen S., Luo Y., et al. Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nat. Med.* 2005; 11:1173—9.
46. Wenzel J., Scheler M., Proelss J., Bieber T., Tu`ting T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J. Cutaneous Pathol.* 2006; 33: 672—8. DOI: 10.2353/ajpath.2007.070281.
47. Zhou X., Bailey-Bucktrout S., Jeker L.T., Bluestone J.A. Plasticity of CD4+ FoxP3+ T cells. *Cur. Opin. Immunol.* 2009; 21: 281—5. DOI: 10.1016/j.coi.2009.05.007.
48. Drexler S.K., Foxwell B.M. The role of toll-like receptors in chronic inflammation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42: 506—18. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.10.009.
49. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Asano M., Itoh M., Toda M. Pillars article: immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 2011; 186: 3808—21.
50. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A. Foxp3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10:4 90—500. DOI:10.1038/nri2785.
51. Tao X.A., Xia J., Chen X.B., Wang H., Dai Y.H., Rhodus N.L., et al. Foxp3 T regulatory cells in lesions of oral lichen planus correlated with disease activity. *Oral Diseases*. 2010; 16: 76—82. DOI:10.1111/j.1601—0825.2009.01608.x.

Поступила 18.10.2019
Принята в печать 16.10.2019