

**Л.М.Сківка**

# **Імунологія репродукції**

Зміст

**Від автора**.....

**Список скорочень**.....

**Вступ**.....

**Розділ 1. Загальні поняття імунології репродукції**.....

1.1. Будова репродуктивної системи жінки. ....

1.2. Основні феномени репродукції.....

1.3. Представництво регуляторних систем у статевому тракті.....

1.4. Імунна система в комплексі регуляторних механізмів при  
репродукції.....

Висновок.....

Контрольні запитання.....

**Розділ 2. Імуномодуляторні ефекти гормонів гонадотропної гормональної системи**.....

2.1. Гіпофізарні гормони в імунології репродукції.....

2.1.1. Гіпофізарні гонадотропні глікопротеїни.....

2.1.2. Пролактин.....

2.2. Роль статевих стероїдів в імунології репродукції.....

2.2.1. Андрогени .....

2.2.2. Естрогени .....

2.2.3. Прогестагени.....

Висновок.....

Контрольні запитання.....

**Розділ 3. Імунітет у статевому тракті**.....

3.1. Гуморальна імунна відповідь у репродуктивному тракті.....

3.2. Клітинний імунітет репродуктивного тракту .....

Висновок.....

Контрольні запитання.....

**Розділ 4. Імунорегуляція гаметогенезу** .....

4.1. Вплив тестикулярних макрофагів на сперматогенез.....

4.2. Вплив оваріальних макрофагів на фолікулогенез.....

4.3. Імунологія менструального циклу.....

4.3.1. Загальна характеристика менструального циклу.....

4.3.2. Участь клітин імунної системи в овуляторному процесі.....

4.3.3. Імунорегуляція лютеолізу.....

4.3.4. Менструація – запальний процес.....

Висновок.....

Контрольні запитання.....

**Розділ 5. Імунні механізми, що супроводжують процес запліднення**.....

5.1. Зпочаткування ембріоспецифічної толерантності імунної системи матері на етапі інсемінації.....

5.2. Непліддя імунного генезу. Імуноконтрацепція.....

Висновок.....

Контрольні запитання.....

|                                                                                |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Розділ 6. Імунологія імплантації і децидуалізації.....</b>                  |  |
| 6.1. Експресія антигенів гістосумісності на трофобласті.                       |  |
| 6.2. Біологія NK-клітин при вагітності.....                                    |  |
| Висновок.....                                                                  |  |
| Контрольні запитання.....                                                      |  |
| <b>Розділ 7. Імунологія постімплантаційного розвитку зародка.....</b>          |  |
| 7.1. Основні групи антигенів ембріональних тканин.....                         |  |
| 7.2. Імунорегуляторні механізми трофобласта і плаценти.....                    |  |
| 7.3. Імунорегуляторна роль феталспецифічних антитіл при вагітності.....        |  |
| 7.4. Функціональні особливості макрофагів у децидуальній оболонці.....         |  |
| 7.5. Розподіл механізмів толерантності при вагітності.....                     |  |
| Висновок.....                                                                  |  |
| Контрольні запитання.....                                                      |  |
| <b>Розділ 8. Імунні механізми, задіяні в регуляції процесу пологів.....</b>    |  |
| 8.1. Участь ефекторів імунної системи в підготовці шийки матки до пологів..... |  |
| 8.2. Нейроімуноендокринна регуляція процесу пологів.....                       |  |
| Висновок.....                                                                  |  |
| Контрольні запитання.....                                                      |  |
| <b>Розділ 9. Ембріогенез імунної системи.....</b>                              |  |
| 9.1. Розвиток клітинного субстрату імунної системи.....                        |  |
| 9.2. Розвиток лімфатичної системи.....                                         |  |
| Висновок.....                                                                  |  |
| Контрольні запитання.....                                                      |  |
| <b>Словник термінів .....</b>                                                  |  |
| <b>Список використаної літератури .....</b>                                    |  |

## Від автора

Імунологія розвивається як комплексна медико-біологічна наука. Ряд її напрямків отримав прикладну спрямованість і сформувався в самостійні дисципліни. Одним з таких напрямків є імунологія репродукції.

Феномен гемохоріальної плацентації є абсолютно унікальним і незбагненим з точки зору імунології і, зокрема, імуногенетики. Минуло вже більше півстоліття з того часу, коли сер Пітер Брайан Медавар вперше сформулював концепцію взаємовідносин мати:зародок як хазяїн:алотрансплантат. За період існування ця концептуальна характеристика зазнала істотних змін, але головним питанням, як і раніше, залишається парадокс уникнення напівалогенним зародком імунного нагляду матері.

Стрімкому накопиченню знань у галузі імунології репродукції за останню чверть минулого століття сприяв розвиток методів імунохімії, молекулярної біології і генної інженерії. Високий методичний рівень досліджень дозволив розшифрувати численні молекулярні механізми основних феноменів репродукції. Результати цих досліджень переконливо свідчать про регуляторний вплив імунної системи на перебіг репродуктивної функції. Однак, чим більше з'являється відповідей, тим більше виникає нових питань. Чому більшість пологів відбувається вночі? Чи може подолати непліддя подружня пара з близькоспорідненою будовою головного комплексу гістосумісності? Без відповіді залишається питання про тригерні механізми пологів і менструації, не до кінця досліджена спрямованість імуномодуляторної дії статевих стероїдів при їх різних концентраційних співвідношеннях *in vivo*, на узагальнення та аналіз чекають численні відомості про комплексну дію імуnoreгуляторних компонентів плаценти. Отже, імунологія репродукції – молода дисципліна, теоретична база якої знаходиться на стадії формування.

## Список скорочень

**АКТГ** – адренокортикотропний гормон  
**АПК** – антигенпрезентувальні клітини  
**ГнРГ** – гонадотропін-рилізінг-гормон  
**ГСІК** – гормон, що стимулює інтерстиціальні клітини  
**ДГЕАС** - дигідроепіандростерон  
**ДГТ** - дигідротестостерон  
**ДК** – дендритні клітини  
**ЕР** – рецептори естрогенів  
**ЗКЛ** – змішана культура лімфоцитів  
**ЛГ** – лютеїнізувальний гормон  
**ЛПС** - ліпополісахарид  
**ПЛЛ** – плацентарний лактоген людини  
**ПР**- рецептори прогестерону  
**ПРЛ** – пролактин  
**ПРЛР** – рецептори пролактину  
**ТРГ** - тиротропін-рилізінг гормон  
**ФГА** - фітогемаглютинін  
**ФСГ** – фолікулостимулювальний гормон  
**ХГ** – хоріонічний гонадотропін  
**цАМФ** – циклічний аденозинмонофосфат  
**цГМФ** – циклічний гуанозинмонофосфат  
**ЦНС** – центральна нервова система  
**ЦПМ** – цитоплазматична мембрана  
**ADCC** – antibody- dependent cell-mediated cytotoxicity- антитілозалежна клітинна цитотоксичність  
**AIDS** - acquired immunodeficiency syndrome – синдром набутого імунodefіциту  
**CC**- chemokine – хемокіни, які мають на амінокінці два суміжних залишки цистеїну  
**CCL5**- див. **RANTES**  
**CRH** - corticotropin-releasing hormone – кортикотропін-рилізінг-гормон  
**CRD** - carbohydrate-recognition domains - вуглеводрозпізнавальні домени  
**CRHbp** – corticotropin relising hormone binding protein– білок, що зв’язує Кортикотропін-рилізінг-гормон  
**CRHR** - corticotropin-releasing hormone receptor – рецептор кортикотропін-рилізінг-гормону  
**CSF** – colony stimulating factor – колонієстимулювальний фактор  
**CXC** – хемокіни, які мають на амінокінці два залишки цистеїну, розділені іншим амінокислотним залишком  
**DAF** – decay accelerating factor – фактор акселерації розпаду  
**EGF** – epidermal grows factor – епідермальний фактор росту  
**EGFR** – epidermal grows factor receptor– рецептор до епідермального фактору росту  
**ER** – estradiol receptor – рецептори естрадіолу  
**FOXP3** - forkhead box proteins – регулятор транскрипції і функцій Т-лімфоцитів

**GALT** – gut associated lymphoid tissue – лімфоїдна тканина, асоційована з травним трактом

**GM-CSF** – granulocyte-macrophagal colony stimulating factor-гранулоцит-макрофагальний колонієстимулювальний фактор

**HB-EGF** - heparin-binding epidermal growth factor – гепаринзв'язувальний епідермальний фактор росту

**HIV** - human immunodeficiency virus – вірус імунодефіциту людини

**HLA** - human leukocyte antigen – антигени головного комплексу гістосумісності

**HSP** - Heat shock proteins – білки теплового шоку

**ICAM** – intercellular adhesion molecule – молекула міжклітинної адгезії

**IDO** – indolaminedioxygenase – індоламін-2,3-диоксигеназа

**IEL** – intraepithelial leucocytes- інтраепітеліальні лейкоцити

**IFN** – interferon- інтерферон

**IL** – interleukine – інтерлейкін

**ILGF** - insulin-like growth factor – інсуліноподібний фактор росту

**iNKT** – natural killer T- cells – природні кілерні Т-клітини

**IVF** – in vitro fertilization – in vitro запліднення

**LAK** – lymphokine-activated killers - лімфокінативовані кілери

**LIF** – leukemia inhibited factor – лейкемічний інгібіторний фактор

**LT** – lymphotoxine – лімфотоксин

**KIR** – killer inhibitor receptor – інгібіторний рецептор природних кілерів

**MAdCAM** – mucosal cell adhesion molecule – молекула адгезії на слизових поверхнях

**MALT** – mucosal-associated lymphoid tissue – лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими поверхнями

**MCP** – membrane cofactor of proteolysis – мембранний кофактор протеолізу

**MCP-1** – monocyte chemoattractant protein-1 – моноцитарний хемоатрактант-1

**M-CSF** – monocyte colony stimulating factor – моноцитарний колонієстимулювальний фактор

**MHC** – main histocompatibility complex -головний комплекс гістосумісності

**MIP** - macrophage inflammatory protein – макрофагальний запальний білок

**MMP** – matric metalloproteinase – матриксна металопротеаза

**NK** – natural killers – природні кілери

**PAF** – platelet activating factor – тромбоцитактиваційний фактор

**PDGF**- platelet-derived growth factor – фактор росту тромбоцитів

**PECAM** – platelet endothelial cell adhesion molecule – ендотеліальна молекула адгезії

**PGE** – prostaglandyne E – простагландин E

**PGF2 $\alpha$**  – prostaglandyne F2 $\alpha$  – простагландин F2 $\alpha$

**PGH** – placental grows hormone - плацентарний гормон росту

**PIBF**- progesterone-induced blocking factor – прогестероніндукований блокувальний фактор

**pIg** – полімерна форма імуноглобулінів

**pIgR** – імуноглобуліновий рецептор

**PR** – progesterone receptor - рецептор прогестерону

**PZP** – pregnancy zone protein – зональний білок вагітності  
**RANTES** - Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted (cytokine) – цитокін, який експресується і секретується в нормі Т-клітинами і синтез якого посилюється за активації цих клітин  
**SCF** – stem cells factor – фактор росту стовбурних клітин  
**sIgA** – секреторний імуноглобулін А  
**SOKS** – Silencer Of Cytokine Signalling- глушник цитокінового сигналіngu  
**SP-A** - surfactant protein A – поверхнево-активний білок А  
**STATs** – Signal Transducers and Activators of Transcription – перетворювачі сигналу і активатори транскрипції  
**TCR** – T-cell receptor – Т-клітинний рецептор  
**TGF** – transforming growth factor – трансформувальний фактор росту  
**TLR** – toll-like receptor - toll-like рецептор  
**TLX** – trophoblast lymphocyte cross-reactive determinants – трофобластно-лімфоцитарні перехреснореагуючі антигенні детермінанти  
**TNF** – tumor necrosis factor – фактор некрозу пухлин  
**VEGF** – vascular endothelial growth factor – фактор росту ендотелію судин  
**ZP** – zona pellucida – блискача оболонка.

## Вступ

Живородіння – унікальна відмінна риса ссавців. Благополучне завершення вагітності, яке включає уникнення дефектів розвитку плоду при збереженні резистентності матері до інфекційних хвороб протягом вагітності, плацентарне живлення зародка без провокування материнської імунної відповіді, досягається надзвичайно складною інтеграцією і координацією дій багатьох функціональних систем: метаболічної, нервової, ендокринної, васкулярної та імунної. Незважаючи на структурну подібність материнсько-фетального інтерфейсу (поверхні розділу тканин), анатомія і клітинна біологія фето-плацентарної одиниці у різних видів ссавців різна. Імовірно, це є відображенням видових особливостей перебігу гестації (вагітність у ссавців ділиться на два етапи: **прогестацію** – період, коли зародок знаходиться в неприкріпленому, вільному стані в статевих шляхах, і **гестацію** – період, коли зародок прикріплений до стінки матки за допомогою плаценти): різна маса зародка, різна кількість зародків при вагітності, різний термін гестації та ін. Найбільш досконалою з них і найменше поясненою з точки зору імунології є гемохоріальна плацентація, притаманна деяким гризунам, приматам і людині, при якій материнські і зародкові тканини не розділені мембранами.

В аутбредній популяції мати і зародок не можуть бути ідентичними з точки зору генетики, оскільки зародок містить набір генів, успадкованих від обох батьків. Навіть при інбредному спарюванні мати і плід не ідентичні, адже в Y-хромосомі знаходяться гени, які кодують специфічний для чоловічих осіб трансплантаційний антиген H-Y. У більшості комбінацій спарювання велика кількість тканинних антигенів у матері і зародка відрізняються і є потенційними алоантигенами для материнських Т-лімфоцитів. Хоча багато генетичних відмінностей є імунологічно інертними, оскільки вони не змінюють білоккодуєчі послідовності і, крім того, не всі змінені білкові послідовності розпізнаються імунною системою, тому що необхідною умовою алорозпізнавання є зв'язок зміненого пептиду з білками головного комплексу гістосумісності (МНС), відторгнення материнською імунною системою чужорідного зародка мало б бути неминучим. Однак протягом всього гестаційного періоду мати і зародок успішно співіснують, і при цьому стан імунної системи матері не можна назвати імуносупресивним або імунодефіцитним. Незважаючи на те що зародок *de facto* є тканинним алотрансплантатом для матері, спонтанні аборти є винятком з правил перебігу вагітності. Навпаки, саме за умови дисфункції імунних механізмів в організмі матері виникають численні патології репродукції. Яким же чином існує безпечний тандем алогенного зародка з імунною системою матері протягом багатьох місяців? Дослідження останніх 10-15 років дозволили отримати, принаймні частково, відповідь на це питання. Як з'ясувалося імунна компонента є надзвичайно важливою складовою частиною функціонування статевої системи і при відсутності запліднення.

Розшифровка молекулярних імунних механізмів, залучених у забезпечення тривалого співіснування імунологічно чужорідних матері і зародка, досі є предметом дослідження широкого кола науковців у всьому світі.

Зростаюча зацікавленість фахівців у галузі біології, медицини, ветеринарії та біотехнології в дослідженні імунних аспектів репродуктивної функції спонукала формування наукового напрямку, який останнім часом набув статусу самостійної дисципліни – імунологія репродукції. Результати досліджень у цій галузі активно використовуються як у фундаментальній імунології і молекулярній біології, так і в практичній медицині. У першу чергу це пов'язано з профілактикою і лікуванням розладів репродуктивної функції у людини і тварин. Крім того, з'ясування шляхів формування толерантності при вагітності сприяє розробці методів лікування аутоімунних захворювань.

Цілий ряд аспектів репродуктивної імунології мають важливе загальнобіологічне значення. З позицій імунології репродукції імунну систему можна розглядати як одну з регуляторних систем (крім нервової і ендокринної) організму.

## Розділ 1. Загальні поняття імунології репродукції

Відтворення виду – одна з основних функцій живих організмів. Це обумовлює її постійний контроль і регуляцію з боку нервової і ендокринної систем організму. Імунні реакції, задіяні в процесі репродукції, також проходять у тісній взаємодії з регуляторними системами. Для усвідомлення шляхів взаємодії між репродуктивною, нервовою, ендокринною та імунною системами в процесі репродукції необхідно ознайомитись з представництвом регуляторних систем у статевому тракті. Більш детально розглянемо будову, а також нейро-, крово- та лімфозабезпечення статевого тракту жінки, оскільки більшість феноменів репродуктивної функції відбувається саме тут.

### 1.1. Будова репродуктивної системи жінки

Жіноча статева система складається з парних яєчників і фаллопієвих труб, матки, піхви і зовнішніх статевих органів (рис.1).

**Яєчники (лат. ovarium)** прикріплені до стінки черевної порожнини за допомогою складки очеревини і виконують дві функції: виробляють жіночі гамети і секретують жіночі статеві гормони. Яєчник має мигдалеподібну форму, складається із зовнішнього кіркового та внутрішнього мозкового шарів і міститься в сполучнотканинній оболонці, яка називається білковою оболонкою. Зовнішній шар кіркової речовини складається з клітин зачаткового епітелію, з якого утворюються гамети. Кіркова речовина утворена фолікулами, що розвиваються, а мозкова речовина – стромою, що містить у своєму складі сполучну тканину, кровоносні судини і зрілі фолікули.

**Фаллопієва труба (ostium uterinum tubae Fallopii)** – це м'язова трубка завдовжки близько 12 см, по якій жіночі гамети, що виходять з яєчника, потрапляють у матку. Отвір фаллопієвої труби закінчується розширенням, край якого утворює бахромку, що наближається під час овуляції до яєчника. Просвіт фаллопієвої труби вистелений війчастим епітелієм; переміщенню жіночих гамет до матки сприяє перистальтичний рух м'язової стінки фаллопієвої труби.

**Матка (uterus)** являє собою товстостінний мішок завдовжки приблизно 7,5 см і завширшки 5 см, що складається з трьох шарів. Зовнішній шар називається серозною оболонкою, або периметрієм. Під нею знаходиться найтовстіший середній шар – міометрій; його утворюють пучки гладких м'язових клітин, які під час пологів чутливі до окситоцину. Внутрішній шар – слизова оболонка, або ендометрій - м'який і гладкий; він складається з епітеліальних клітин, простих трубчастих залоз і спіральних артеріол, які забезпечують клітини кров'ю. Під час вагітності порожнина матки може збільшуватись у 500 раз – від 10 до 5000 см<sup>3</sup>. Нижнім входом у матку служить її **шийка (cervix uteri)**, яка сполучає матку з **піхвою (vagina)**. Вхід у піхву, зовнішній отвір сечовивідного каналу і клітор прикриті двома шкірними складками – великими і малими статевими губами, що утворюють вульву.

### 1.2. Основні феномени репродукції

До основних феноменів репродукції належать гаметогенез (який супроводжується фолікулогенезом у жінок), овуляція, менструація, запліднення, децидуалізація, імплантація, пологи.

**Гаметогенез** – це процес, під час якого диплоїдні або гаплоїдні попередники клітин підлягають поділу і диференціюванню з утворенням зрілих гаплоїдних гамет. Залежно від особливостей біологічного життєвого циклу організму утворення гамет може відбуватись при мейотичному поділі диплоїдних гаметоцитів або шляхом мітотичного поділу гаплоїдних гаметогенних клітин. Наприклад, у рослин гамети утворюються шляхом мітотичного поділу гаплоїдних гаметофітів. У тварин (у тому числі і в людини) гамети утворюються при мейотичному поділі клітин-попередників у спеціалізованих органах – гонадах. Процес гаметогенезу у чоловіків називається **сперматогенезом**, а у жінок – **оогенезом**. Незважаючи на відмінності в перебігу сперматогенезу і оогенезу, обидва ці процеси включають однакові стадії (табл.1). Першою стадією гаметогенезу є утворення гаметогоній – нащадків примордіальних зародкових клітин. Під час ранніх етапів ембріонального розвитку примордіальні (первинні) зародкові клітини з дорсальної поверхні жовткового мішка через ембріональну кишкову трубку мігрують до уrogenітальної складки для формування первинних гонад - гаметогоній.

**Таблиця 1. Стадії гаметогенезу**

| Тип клітин          | Плоїдність /кількість хромосом | Назва процесу           |
|---------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Гаметогонії         | Диплоїдні /46                  | Гаметоцитогенез (мітоз) |
| Первинні гаметоцити | Диплоїдні /46                  | Гаметидогенез (мейоз 1) |
| Вторинні гаметоцити | Гаплоїдні/ 23                  | Гаметидогенез (мейоз 2) |
| Гаметиди            | Гаплоїдні/ 23                  |                         |
| Гамети              | Гаплоїдні/ 23                  |                         |

У жінок гаметогенез супроводжується **фолікулогенезом** – процесом дозрівання оваріального фолікула: щільної оболонки із соматичних клітин, яка містить незрілий ооцит. По завершенні фолікулогенезу відбувається **овуляція** – етап менструального циклу, що характеризується розривом зрілого оваріального фолікула і вивільненням у перитонеальну порожнину яйцеклітини (або яйця). Овуляція відбувається і під час еструсу, однак має істотні відмінності від аналогічного процесу в структурі менструального циклу.

**Менструація** – стадія менструального циклу, яка супроводжується втратою поверхневого шару ендометрія в кінці нефертильного менструального циклу. Менструальний цикл притаманний лише людині і деяким приматам. Решті плацентарних ссавців притаманний еструс, який у кінці кожного репродуктивного циклу завершується реабсорбцією ендометрія. Менструації передують **лютеоліз** – процес структурної і функціональної деградації жовтого тіла (лат. **corpus luteum**), який відбувається наприкінці лютеальної стадії менструального циклу при відсутності вагітності.

**Запліднення** - процес поєднання двох гамет, яйця і сперматозоїда. Коли яйцеклітина і сперматозоїд ссавців вступають в контакт у фалопієвій трубці виникає серія реакцій, результатом якої є запліднення і розвиток нового

організму. Заплідненню передуює **інсемінація** – введення сперми в матку особи жіночої статі у ссавців при спарюванні (копуляції).

**Децидуалізація** – процес пристосування матки для імплантації ембріона, відбувається у ранні терміни вагітності. У преімплантаційній фізіології децидуалізація являє собою процес, під час якого ендометріальна строма трансформується в щільний клітинний матрикс, у результаті чого утворюється децидуальна оболонка. Функція децидуальної оболонки полягає в контролі інвазії трофобласта. Ця структура необхідна не лише для створення фізичного бар'єру для запобігання ненормованій інвазії трофобласта, а і для продукції цитокінів, які сприяють адгезії трофобластів.

**Імплантація** – процес прикріплення ембріона до стінки матки на ранній стадії вагітності. На цьому етапі пренатального розвитку ембріон знаходиться на стадії бластоцисти. У результаті імплантації в стінку матки зародок отримує доступ до кровоносної системи матері, чим забезпечує собі дихання і живлення. Імплантація ембріона в структуру децидуалізованого ендометрія приводить до інтеграції тканини зародкового походження - трофобласта - з тканинами материнського походження з утворенням плаценти – спеціалізованої структури для забезпечення дихання і живлення зародка, а також для створення механічної ізоляції напівалогенного зародку від імунної системи матері.

**Пологи** – кінцевий етап вагітності (або гестації) у людини, який супроводжується народженням однієї дитини або кількох дітей. Процес пологів поділяють на три стадії. На першій підготовчій стадії розслаблюється і розширюється шийка матки. На другій стадії відбуваються перейми (ритмічні зростаючі скорочення тіла матки), які закінчуються вивільненням плоду. На третій стадії плацента відшаровується від матки і виштовхується назовні через пологовий канал.

### **1.3. Представництво регуляторних систем у статевому тракті**

Репродуктивна система жінки має добре розвинуті шляхи забезпечення зв'язку з регуляторними системами організму. Важливий регуляторний вплив на процеси відтворення виду чинить нервова система. Надходженню сигналів з нервової системи сприяє добре розвинена інервація статевого тракту (**рис.2**).

Піхва ніби вкладена в сітку нервових волокон, у точках перетину якої розміщені вузли. Цікаво, що на піхві відсутні окремі довгі стовбури. Вони складаються з гілочок вузлів лише в області її склепіння і зразу піднімаються на матку. Верхній відділ піхвового сплетення анастомозує з нервами матки, яєчників і фаллопієвих труб, нижній – з нервами сечового міхура.

На противагу нервовій системі піхви, яка утворюється із сітки вузлів, нервова система матки являє собою сітку розміщених по її довжині стовбурів. Ці стовбури лежать як на поверхні тіла матки, так і в товщі її стінки.

Доступ медіаторів ендокринної системи – гормонів - у статевий тракт забезпечується добре розвинутою системою кровопостачання (**рис.3**).

Ефекторні клітини імунної системи в статевому тракті знаходяться як у структурі епітелію, так і в сполучній тканині власної пластини слизових поверхонь вагіни, піхви, матки, фаллопієвої труби і яєчників. Вони можуть розташовуватись дифузно, утворюючи так звані ефекторні зони, або формувати

угруповання – організовані лімфоїдні структури. Організовані лімфоїдні структури в межах статевого тракту присутні лише в трансформаційній зоні шийки матки. Для забезпечення міграції клітин у процесі імунної відповіді, а також для хомінгу резидентних клітин статевий тракт має сітку лімфатичних судин (рис.4).

Лімфатичні капіляри присутні на зовнішній поверхні піхви. Існує безпосереднє сполучення лімфатичних капілярів піхви і зовнішніх статевих органів, а також шийки матки. Лімфатичні судини нижньої частини піхви з'єднані із судинами зовнішніх статевих органів і впливаються в поверхневі пахові лімфовузли. У жінок, що не народжували, у складках слизової оболонки матки знаходяться тривимірні петлі лімфатичних капілярів, які вливаються в одношарову сітку. У тих, що народжували, слизова оболонка містить лише одношарову сітку. Лімфатичні капіляри, що супроводжують спіралеподібні артеріальні судини, розширені. У м'язовій оболонці також міститься тривимірна сітка лімфатичних капілярів. У серозній оболонці матки дві сітки лімфатичних капілярів. Відтік лімфи з матки відбувається в трьох напрямках: через з'єднання з яєчниковими лімфатичними судинами до поперекових лімфовузлів, а також до внутрішніх і нижніх клубових лімфовузлів. У кожному шарі стінки макової труби є сітка лімфатичних капілярів, що анастомозують з капілярами матки. Лімфатичні судини труби входять у широку макову зв'язку і поєднуються з лімфатичними судинами дна і тіла матки.

Така впорядкована і добре розвинена система комунікацій у статевому тракті забезпечує всебічну регуляцію процесів, пов'язаних з репродуктивною функцією. Імунна система, у взаємодії з іншими регуляторними системами, бере активну участь у перебігу практично всіх феноменів репродукції. Крім того, у ряді випадків саме розлад функції імунної системи призводить до розвитку патологій репродукції.

#### **1.4. Імунна система в комплексі регуляторних механізмів при репродукції**

Жодну з фізіологічних систем організму не можна розглядати відокремлено від інших, оскільки всі вони є складовими інтегрального цілого і працюють у тісній взаємодії. Репродуктивна функція на всіх своїх етапах активно мобілізує регуляторні системи організму з метою забезпечення оптимальних умов для відтворення виду. У тварин є дві головні регуляторні (або комунікаційні) системи: 1) **нервова система** з усіма її розгалуженнями, аналогічна складній телеграфній сітці, яка за допомогою проводів сполучає джерело інформації з місцем її отримання і дії; 2) **ендокринна система** (точніше взаємозв'язана група функціональних підсистем), яка використовує кровообіг для передачі інформації у формі високоспеціалізованих хімічних речовин, що називаються гормонами, ця система є “бездротовою”. Нервова і ендокринна системи разом забезпечують “постійність внутрішнього середовища”. Залучаючи кровоносну систему, нервова і ендокринна системи здійснюють інтеграцію і координацію багатьох фізіологічних функцій. Ендокринна система впливає на функції нервової системи за допомогою транспортованих з кровотоком гормонів. Нервова система безпосередньо і опосередковано регулює функції більшості ендокринних залоз. Первинним місцем взаємодії нервової і ендокринної систем є **гіпоталамус**, який одночасно являє собою структурну частину центральної нервової системи (ЦНС) і

ендокринну залозу. У гіпоталамусі містяться нейросекреторні нейрони, що синтезують пептиди і катехоламіни, які виділяються в кровотік і діють, як гормони. Одні гіпоталамічні гормони вивільняються в системний кровотік і діють на віддалені тканини, інші вивільняються в портальну циркуляцію і потрапляють у передню частку гіпофіза, де чинять інгібіторний або стимулювальний вплив на синтез і секрецію гіпофізарних гормонів (табл.2). За хімічною природою всі гормони гіпоталамуса – пептиди, за винятком дофаміну (катехоламіну).

**Таблиця 2. Гіпоталамічні гормони та їх дія.**

| <b>Гормони</b>                                    | <b>Дія</b>                                                                             |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Гормони, що діють на передню долю гіпофізу</b> |                                                                                        |
| Гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ)               | Стимулює секрецію лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулювального гормону (ФСГ) |
| Рилізінг-гормон гормону росту (РГГР)              | Стимулює секрецію гормону росту (соматотропін)                                         |
| Соматостатин                                      | Інгібує секрецію соматотропіну                                                         |
| Тиротропін-рилізінг-гормон (ТРГ)                  | Стимулює секрецію тиротропін-рилізінг-гормону і пролактину (ПРЛ)                       |
| Дофамін (пролактинінгібуючий гормон)              | Інгібує синтез ПРЛ                                                                     |
| Кортикотропін-рилізінг-гормон (CRH)               | Стимулює секрецію адренокортикотропного гормону (АКТГ)                                 |
| <b>Гормони, що діють на віддалені тканини</b>     |                                                                                        |
| Антидіуретичний гормон (вазопресин)               | Регулює осмолальність біологічних рідин, осмотичний тиск                               |
| Окситоцин                                         | Регулює лактацію і скорочення гладкої мускулатури матки                                |

Гіпоталамус, на відміну від відділів нервової системи, що лежать нижче, виявляє коригувальний вплив на різні процеси у вісцеральній сфері і, таким чином, регулює не лише реакції окремих органів, а й вегетативне забезпечення різних видів діяльності.

Гіпоталамус називають “внутрішнім оком” організму, оскільки ця ділянка мозку отримує різноманітну інформацію про стан внутрішнього середовища. Нейрони підгорбової зони здатні сприймати коливання рівня ряду хімічних і фізичних констант: температури тіла, осмотичного тиску, цукру, гормонів, нейропептидів та решти біохімічно активних факторів крові.

Особливості кровопостачання гіпоталамуса і відносно висока проникність гематоенцефалічного бар’єру в цій ділянці мозку визначають можливість потрапляння в нього сигналів про зміни фізико-хімічних властивостей крові.

Таким чином, гіпоталамус являє собою своєрідний колектор, в який нервовими і гуморальними шляхами потрапляє інформація про стан внутрішнього і зовнішнього середовища. З урахуванням отриманої інформації гіпоталамус генерує адекватну відповідь. Ця відповідь опосередковується нейроендокринними та ендокринними сигналами, які надходять з гіпоталамо-гіпофізарної осі. Наприклад, у випадку зневоднення людини в пустелі інформація про підвищення осмотичного тиску в позаклітинній рідині потрапляє в гіпоталамус. Інформація про втрату міжклітинного об'єму, яка супроводжує зневоднення, також надходить в гіпоталамус. Отримана сумарна інформація спонукає специфічну відповідь гіпоталамуса: посилюється секреція антидіуретичного гормону. Крім того, у відповідь на зневоднення як стрес-фактору виділяється CRH, досягає гіпофіза і спонукає виділення АКТГ.

Гіпофіз – це комплекс залоз, який складається з гормонопродукуючих аденоїдних (залозистих) клітин (передня частина) і закінчень аксонів нейросекреторних клітин гіпоталамуса (задня частина). Ключем до інтеграції гіпоталамо-гіпофізарної осі є організація кровопостачання гіпофіза. Кров до гіпофіза потрапляє по верхній і нижній гіпофізарних артеріях. Верхня відповідає за кровопостачання задньої частки гіпофіза, а нижня забезпечує кров'ю нейрогіпофізарну зону (передню частку). Оскільки задня частина гіпофіза являє собою аксони нейросекреторних клітин гіпоталамуса, в цій ділянці гіпофіза секретуються два гормони: антидіуретичний гормон і окситоцин. У передній частці гіпофіза синтезується шість гормонів: АКТГ, ТСГ, ФСГ, ЛГ, соматотропін і ПРЛ. Ці гормони об'єднані у три родини: глікопротейнові гормони, родина соматотропін/пролактин, похідні проопіомеланокортину. До родини глікопротейнових гормонів належать чотири гормони, які за структурою являють собою глікозилізовані пептиди: ЛГ, ФСГ, ТСГ та хоріонічний гонадотропін. Останній – єдиний глікопротейновий гормон, який продукується не в гіпофізі, а в плацентарному трофобласті. Соматотропін з пролактином об'єднані завдяки наявності спільних властивостей. Родина похідних проопіомеланокортину об'єднує молекули, які утворюються в результаті протеолітичного процесингу проопіомеланокортину: АКТГ,  $\beta$ -ліпотропін,  $\beta$ -меланоцитстимулювальний гормон та  $\beta$ -ендорфін.

Нейроендокринна взаємодія полягає насамперед у взаємній регуляції синтезу і секреції біологічно активних медіаторів. Крім того, гормони діють як посередники нейрорегуляторних реакцій.

Порушення в роботі регуляторних систем (гормональний дисбаланс, різні види стресу) призводять до патологій вагітності, а, в багатьох випадках- до її втрати. Для того щоб з'ясувати імунні механізми, які супроводжують процес репродукції, необхідно проаналізувати взаємозв'язки імунної системи, у тому числі її представництва в репродуктивному тракті, з регуляторними системами організму (нервовою і ендокринною), що є предметом досліджень у галузі імунофізіології. Імунофізіологія вивчає, з одного боку, механізми екстраімунної (нервової, ендокринної і т.д.) регуляції функцій імунної системи, а з іншого – роль імунних механізмів в реалізації роботи мозку та інших регуляторних систем.

**Нервовій і імунній системі властивий ряд загальних характеристик і функцій:** як нервова, так і імунна системи забезпечують взаємодію організму з навколишнім світом, тільки вони мають здатність сприймати сигнали із зовнішнього і внутрішнього середовища; при цьому нервова система сприймає сенсорні сигнали, імунна – генетично чужорідні сигнали. Однак кінцева мета, або завдання, для цих систем принципово подібні – підтримка постійності внутрішнього середовища організму, збереження його гомеостазу, властивих йому констант, забезпечення можливості виживання. Виконання цих функцій реалізується в обох системах приблизно однаковою кількістю клітин –  $10^{12}$ , причому при всій різниці в будові, розподілі, міжклітинній взаємодії нейронів і ефektorних клітин імунітету лише ці системи здатні сприймати інформацію, обробляти її і формувати певну для даної ситуації і системи відповідь. Лише нервова і імунна системи можуть зберігати отриману інформацію і використовувати її в подальшій життєдіяльності, тобто мають пам'ять. У нервовій і імунній системах працюють спільні білки, хімічно ідентифіковані. Багато регуляторних пептидів функціонально значущі для обох систем: вони не тільки працюють у цих системах, велика кількість їх продукується в нейроендокринній і імунній системах. Наприклад, інтерлейкіни продукуються гліальними клітинами і навіть нейронами. Клітини глії – це резидентні клітини імунної системи в структурі мозку. Ретикулоепітеліальні клітини тимуса та циркулюючі лімфоцити синтезують і секретують нейропептиди та гормони, такі як соматотропін, АКТГ, ТСТ, ПРЛ, ендорфіни та ін.

Нейрони і клітини імунної системи мають подібний рецепторний апарат, тобто ці клітини реагують на аналогічні ліганди.

На сьогодні абсолютно не підлягає сумніву той факт, що генетичні потенції лімфоїдних клітин у цілому організмі коригуються, тобто інтенсивність імунних процесів неспецифічно регулюється нейрогуморально. Пусковим елементом для імунних реакцій є вплив антигену – генетично чужорідної субстанції. Кінцевий етап цих реакцій – утворення захисних факторів: клітинних і гуморальних, специфічних для даного антигену. Тобто даний процес є специфічним. Однак якщо якісна характеристика імунної відповіді визначається властивостями антигену, то інтенсивність – не лише його якістю і кількістю, а й рядом інших факторів, у тому числі і нейрогуморальних, які є неспецифічним компонентом, що модулює специфічні (імунні) процеси.

Ще у 60-х роках минулого сторіччя було доведено, що ушкодження або руйнування певних (але не всіх) зон мозку впливає на перебіг імунної відповіді. Ці роботи в 1972 році були оцінені як відкриття. Результати дослідження функцій мозку в ході реалізації відповіді на антиген показали, що в природних умовах мозок включається в процес у перші 20-30 хв після імунізації (виникають зміни в електричній активності певних структур) і в цій ситуації відбувається динамічна взаємодія між нервовою і імунною системами. Імунізація, крім того, викликає появу додаткової ритмічної зміни рівня нейромедіаторів у лімфоїдних органах (який збігається за часом з перебігом імунної відповіді), яка модулює циркадну зміну балансу нейромедіаторних факторів.

Аналіз зміни імунних процесів при локальному ушкодженні глибоких структур мозку показав найбільш дієву і диференційовану участь у регуляції функцій імунної системи **гіпоталамуса**. Локальне ушкодження або руйнування окремих зон цього органа спричиняє численні імуномодуляторні впливи. Травмування **задньої частки гіпоталамуса** призводить до пригнічення антитілоутворювальної функції В-лімфоцитів, зміни перебігу клітинних реакцій у лімфовузлах, сповільнення перебігу алергічних і аутоімунних реакцій, гальмування анафілактичного шоку і пролонгації життя алогенного трансплантата. При травмуванні **передньої частки гіпоталамуса** знижуються загальна кількість Т- і В-лімфоцитів, їх мітогенна активність та показник колонієутворення в селезінці.

Значний вплив з боку гіпоталамуса відмічено по відношенню до макрофагів. При локальному ушкодженні окремих зон гіпоталамуса відбувається пригнічення дії лізосомного апарату макрофагів, зниження їх ферментативної активності і зменшення проникності мембран у цих клітинах. Цікаво, що при вилученні макрофагів з організму, в якому було проведено ушкодження зон гіпоталамуса, і їх культивуванні *in vitro* функціональні порушення, індуковані травмою гіпоталамуса, зберігаються.

Стимуляція окремих зон гіпоталамуса призводить до таких самих наслідків, що і ушкодження цих зон.

Реалізація нейрогенних впливів на функції імунної системи може відбуватися двома шляхами. Перший – нейрогормональний механізм, значною мірою обумовлений функціями **гіпоталамо-гіпофізарно-адrenalової (надниркової) системи**. У цьому випадку в ролі ефекторів виступають циркулюючі в крові гормони. Другий шлях пов'язаний з процесами активації внутрішньоорганного нервового апарату лімфоїдних органів і з нейроефекторними відношеннями на рівні відкритих синапсів і мембранних рецепторів лімфоїдних клітин. Лімфоїдні клітини мають рецептори для багатьох нейропептидів і гормонів.

**Взаємозв'язок нервової і імунної системи має реципрокний характер.** Найвірогіднішими носіями інформації від імунної до нервової системи є пептидно-білкові біорегулятори, які функціонують як у нервовій, так і в імунній системі. Найважливіша роль при цьому належить цитокінам.

Існує два шляхи надходження інформації від імунної системи до нервової при дії антигенного стимулу. Перший – це долання медіаторними молекулами імунної системи гематоенцефалічного бар'єру і дія безпосередньо на структури мозку (одна з найбільш проникних частин гематоенцефалічного бар'єру- *lamina vasculosa*). Другий полягає в тому, що антиген, діючи на антигенпрезентувальні клітини (АПК)(макрофаги, клітини Лангерганса), ініціює продукцію і виділення цими клітинами комплексу цитокінів та інших біологічно активних речовин. У безпосередній близькості від цих клітин знаходяться аферентні закінчення вагуса (в черевній порожнині); чутливі нервові закінчення практично підходять до клітин Лангерганса, розташованих у шкірі. Таким чином, передача інформації про потрапляння антигену в мозок відбувається через нервові шляхи – аферентні нервові волокна.

Існує припущення про те, що в мозок може потрапляти інформація не лише про антиген взагалі, а й про даний конкретний (характерний) антиген.

Отже, нервова і імунна системи тісно пов'язані і взаємозалежні. Патологічні зсуви в одній з них неминуче спричиняють порушення роботи іншої. Стресові стани (гострі і хронічні) значною мірою модулюють імунологічну реактивність організму. Вікові зміни концентрації нейромедіаторів і гормонів позначаються на структурі органів імунної системи: при старінні відбувається інволюція тимуса. Продуковані гліальними клітинами прозапальні цитокіни беруть участь у етіопатогенезі таких нейродегенеративних захворювань, як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, а також у порушеннях мозкового кровообігу та інсульті. Активовані клітини глії здатні започатковувати запальні реакції в мозку. Це може призвести до послаблення гематоенцефалічного бар'єру, індукції апоптозу нейронів і олігодендроцитів, ушкодження мієліну. Натомість, протизапальні цитокіни і ростові фактори того ж походження задіяні в процесах розвитку і репарації в нервовій системі.

У процесі репродукції нервова та імунна система також працюють у тісній взаємодії. На ранніх стадіях вагітності як у тварин, так і у людини збільшується маса тимуса. Доведено, що саме нервова регуляція процесу спарювання у тварин спричиняє це явище, оскільки спарювання вазектомованих (з видаленими яєчками) самців так само супроводжувалось гіперплазією тимуса самиць на ранніх термінах гестації. Варто, однак, зазначити, що реалізація нейроімуномодуляторних реакцій здебільшого опосередковується імуномодуляторною дією статевих стероїдних гормонів, синтез і секреція яких регулюються гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою віссю. Зі свого боку процеси в імунній системі позначаються на нейрорегуляції процесів репродукції. Наслідком запальної активації імунної системи є гальмування синтезу і секреції ГнРГ і ЛГ, що призводить до негативних змін у репродуктивній системі.

Не менш тісні зв'язки існують між імунною і ендокринною системами. Ендокринну і імунну систему поєднує ряд аналогій. Зокрема, розчинні медіатори імунної системи – цитокіни, хемокіни і ростові фактори – так само, як і гормони, належать до категорії інформативних речовин. Медіатори імунної системи, як і гормони, діють на клітини-мішені шляхом лігандспецифічної взаємодії. Часто гормони характеризують як речовини, що діють на віддалені від місця своєї продукції мішені, до яких вони приносяться кров'ю (**телекринний ефект**). Речовини, які секретуються однією клітиною і спричиняють біологічну дію шляхом місцевої дифузії, називають **паракринними**, речовини, які діють на секретуючі їх клітини- **аутокринними**. Між цими поняттями важко провести чітку межу, оскільки, наприклад, гормони гіпоталамуса проходять до зустрічі зі своїми мішенями дуже короткий шлях, тоді як **тестостерон** і естроген характеризуються як телекринним, так і паракринним впливом. Інформативні речовини в імунній системі теж характеризуються телекринним (IL-1), паракринним (IL-10) і аутокринним (IL-2) ефектами. Як гормони, так і цитокіни опосередковують свою дію на клітини-мішені із залученням так званих **вторинних месенджерів** (цАМФ, цГМФ, фосфатидилінозитулу). Механізм реакцій відповіді, наприклад, тучних клітин на лімфокіни, лімфоцитів на мітогени і відповідних клітин на гормони дуже подібний. Головні ефекторні молекули

ендокринної системи – гормони – розглядаються як специфічні або неспецифічні імунomodulatory.

**Гормони** – це хімічні посередники, або месенджери, які секретуються безпосередньо в кровотік спеціалізованими клітинами, здатними синтезувати і вивільняти гормони у відповідь на специфічні сигнали. Фізіологічні концентрації більшості гормонів коливаються в межах  $10^{-7}$  –  $10^{-12}$ , тобто вони ефективні у вкрай низьких концентраціях.

Існує ще один клас хімічних речовин, які умовно називають модуляторами дії гормонів – це **простагландини**. Особливість їх (крім убіквітарності) полягає в тому, що вони, як правило, синтезуються у відповідь на вплив гормонів і нейромедіаторів, коригуючи їх дію. Такий самий модуляторний ефект простагландини здійснюють і на синтез та секрецію цілого ряду медіаторів імунної системи.

Гормони вже були розглянуті вище як медіатори нейроімунomodulatory. Надлишок або нестача більшості гормонів позначаються на функціях імунної системи. Особливе значення гормонів в імунології репродукції пояснюється тим, що переважна більшість функцій гормонів пов'язана саме з процесом репродукції:

- Диференціювання: у ембріона, що розвивається, гормони відіграють роль у диференціюванні статевих трактів (тестостерон) і ЦНС (тироксин);
- Розмноження: присутність гормонів необхідна для успішного становлення репродуктивних функцій; запліднення, імплантація, вагітність і лактація потребують участі гормонів як для жіночого організму, так і для чоловічого;
- ріст і розвиток потребують участі соматотропіну, тиреоїдних гормонів і інсуліну, причому в чітко визначених пропорціях;
- адаптація: гормони беруть участь у процесах адаптації до зміни кількості та якості їжі, тривалості світлового дня і т.д.;
- старіння супроводжується зниженням рівнів статевих гормонів, причому у жінок більш виразно.

За хімічною природою гормони поділяють на аміни (норадреналін), йодтироніни (мелатонін), невеликі пептиди (окситоцин), білки (пролактин, плацентарний лактоген), глікопротеїни (ФСГ, ЛГ, хоріонічний гонадотропін (ХГ)) і стероїди (естрогени, прогестини, андрогени).

Гормональні системи можуть включати гормони різних класів. Гонадотропна система у жінок включає:

1. один або декілька нейромедіаторів ЦНС;
2. пептидергічні нейрони гіпоталамуса, що секретують гонадотропін-релізінг (гонадоліберин) і гонадотропінінгібіторний (гонадостатин) фактори;
3. клітини передньої частки гіпофіза, які секретують ФСГ, ЛГ і ПРЛ;
4. стероїдні гормони, що виробляються специфічними клітинами яєчників і жовтого тіла (естрогени і прогестерон);
5. тканини-мішені (органи розмноження, молочні залози, мозок);
6. інгібітор ФСГ, що продукується яєчниками.

До якого б класу не належали гормони, вони характеризуються рядом загальних властивостей:

1. Гормони не ініціюють нових реакцій у клітині, а прискорюють або уповільнюють фізіологічні для неї реакції.

2. Секреція гормонів підпорядковується тим чи іншим біологічним ритмам (імпульсна секреція з періодом у хвилини, добові (циркадні) коливання, циклічні зміни з періодом у місяць (менструальний цикл), вікові (геронтологічні) коливання (статеве дозрівання – репродукція (вагітність-лактація) - старість).

3. Гормони безперервно елімінуються з організму в результаті метаболічного знешкодження і (або) екскреції. Цей процес повинен компенсуватись їх своєчасним синтезом, і тому процеси екскреції і синтезу гормонів тісно взаємозв'язані.

4. Гормони функціонують у межах закритих систем передачі інформації зі зворотним зв'язком. Це означає, що, як тільки гормон починає діяти на чутливі клітини, одночасно виникає сигнал, який гальмує його дію.

Термін дії гормонів різний: нейромедіаторів – мілісекунди; пептидів – секунди-хвилини; білків і глікопротеїнів – хвилини-години; стероїдів – години; йодтиронінів – дні. При цьому треба враховувати, що пептидні або білкові гормони, результат дії яких можна спостерігати вже через декілька хвилин, можуть спричиняти і більш тривалу дію, якщо не видаляються з реакційної суміші.

Гормональна керованість імунних реакцій є відмінною ознакою імунології репродукції. Вплив гормонів гонадотропної системи на імунну систему загалом і на лімфоїдні структури і клітини в статевому тракті зокрема надзвичайно багатогранний, складний і досліджений недостатньо.

### **Висновок**

Відтворення виду – одна з основних функцій живих організмів. Це обумовлює всебічну (нейро-, ендокринну та імуно-) керованість усіх основних феноменів репродукції. Регуляторні впливи з боку нервової, ендокринної та імунної систем забезпечуються завдяки обширному представництву регуляторних систем у статевому тракті. У процесі репродукції регуляторні системи перебувають у тісній взаємодії. Нейрогенні впливи на процеси репродукції виявляються в зміні рівнів синтезу медіаторів ендокринної та імунної систем у статевому тракті. Зміна активності імунної системи в межах статевого тракту позначається на функціях ЦНС. Потужну імуномодуляторну дію чинять гормони гонадотропної гормональної системи.

### **Контрольні запитання**

1. Назвіть основні органи статевої системи жінки та дайте їх структурно-функціональну характеристику.
2. Дайте визначення основних феноменів репродукції: гаметогенезу, фолікулогенезу, овуляції, менструації, лютеолізу, запліднення, децидуалізації, імплантації, плацентації, пологів.
3. Які ознаки поєднують імунну систему з регуляторними системами організму (нервовою та ендокринною)?
4. Охарактеризуйте взаємозв'язок нервової системи з імунною.
5. Дайте характеристику взаємозв'язків між ендокринною та імунною системами.

## Розділ 2. Імуномодуляторні ефекти гормонів гонадотропної гормональної системи

У багатьох видів, у тому числі і в людини, цілий ряд аспектів імунологічної реактивності мають відмінності між особами жіночої і чоловічої статі. У жінок підвищені, в порівнянні з чоловіками, плазматичні рівні антитіл, особливо в пубертатний період; більш потужний синтез антитіл і більша інтенсивність клітинних імунних реакцій за наявності антигенного стимулу; вищі значення співвідношення  $CD4^+:CD8^+$  у периферичній крові через порівняно невелику кількість циркулюючих  $CD8^+$  Т-лімфоцитів.

На значний вплив гормонів гонадотропної системи на імунну систему вказує статевий диморфізм цілого ряду аутоімунних патологій, таких, зокрема, як системні колагенози (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, системна склеродермія), базедова хвороба, тиреоїдит Хашімото та ін. Існують численні докази підвищеної захворюваності на ці патології серед жінок. Схеми лікування ряду аутоімунних патологій базуються на застосуванні замісної гормональної терапії.

Різні гормони у складі гонадотропної гормональної системи чинять імуномодуляторну дію різної інтенсивності і спрямованості. Відрізняються також механізми імуномодуляторної дії різних гонадотропних гормонів.

### 2.1. Гіпофізарні гормони в імунології репродукції

Статевий диморфізм притаманний функціонуванню гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Наприклад, для жінок характерна більш висока інтенсивність процесів кортикостероїдогенезу і, як наслідок, вищі рівні кортикостероїдів. Статева диверсифікація нейроендокринної взаємодії формується на етапі онтогенезу під впливом статевих стероїдів. Отже, розвиток нервової, ендокринної і статевої системи є взаємозалежними процесами. Значний вплив чинять гормони гіпоталамо-гіпофізарної осі і на онтогенез імунної системи. Крім того пептидним гормонам гіпофіза властива потужна імуномодуляторна дія на клітини імунної системи на периферії.

До складу гонадотропної гормональної системи з числа гіпофізарних гормонів входять ФСГ, ЛГ і ПРЛ. Однак решта гормонів гіпофіза також безпосередньо або опосередковано беруть участь у перебігу репродуктивної функції і характеризуються здатністю модулювати імунні реакції.

**2.1.1. Гіпофізарні гонадотропні глікопротеїни.** У процесі репродукції активно задіяні три глікопротеїнових гормони: гіпофізарні ФСГ (фолітропін) і ЛГ (лютропін), а також плацентарний ХГ.

**Будова.** ЛГ, ХГ, ФСГ (а ще тиреотропний гормон) складаються з двох нековалентно зв'язаних субодиниць:  $\alpha$  і  $\beta$ . ЛГ і ХГ мають  $\alpha$ -субодиницю (мол.маса 14 000 Да) ідентичної структури, а специфічності даним гормонам надає особлива для кожного з них  $\beta$ -субодиниця. Кожна із субодиниць самостійно неактивна. Димеризація субодиниць – обов'язкова умова біологічної активності глікопротеїнових гормонів. З поліпептидними ланцюгами обох субодиниць

з'єднані вуглеводні залишки. Мол. маса ЛГ становить близько 28 000 Да, ФСГ – близько 33 000 Да.

Одна із структурних особливостей ФСГ, ЛГ і ХГ – це залишки сіалових кислот, розміщені на кінцях асоційованих з гормонами вуглеводних ланцюгів. Якщо за допомогою нейрамінідази відщепити ці цукри, то період напіврозпаду гормонів різко зменшиться. Позбавлені сіалових кислот, вони впізнаються, зв'язуються і руйнуються печінкою. Функція сіалової кислоти і полягає в тому, щоб захистити гормони від інактивації. До складу вуглеводного компонента ЛГ, крім сіалових кислот, входять маноза, галактоза, фукоза, глюкозамін і галактозамін. У складі олігосахаридів ФСГ ті ж самі цукри, однак кількість залишків сіалової кислоти у цих гормонів різна: у ЛГ – 1 або 2, у ФСГ – 5, у ХГ – 20. Це обумовлює різний період напіврозпаду даних гормонів у крові: у ЛГ – 25-30 хв, а у ФСГ – 55-60 хв.

**Синтез.** Основні клітини, які продукують глікопротеїнові гормони - це базифільні клітини **гонадотрофи** в передній частці гіпофіза. Їх вміст у цій частині гіпофіза становить близько 15%. Розташовуються вони поблизу лактотрофів. Крім того, синтез цих гормонів притаманний астрогліальним клітинам, а також деяким клітинам імунної системи. Усі гіпофізарні гормони накопичуються в характерних для них гранулах. Наявні два пули гранул: одні, вірогідно, знаходяться поблизу плазматичної мембрани і легко мобілізуються; інші мобілізуються повільно. Вивільнення гормонів з обох пулів стимулюється відповідним рилізінг-фактором або зняттям тонічного гальмування.

**Регуляція синтезу.** Синтез і секреція гіпофізарних глікопротеїнів знаходяться під контролем ГнРГ, статевих стероїдів і інгібіну. ГнРГ (гонадоліберин, люліберин) виробляється в гіпоталамусі. Секреція імпульсна (1 пульс на годину, 1-2 пульси на добу). Контроль секреції гонадоліберину здійснюється статевими та іншими гормонами, численними нейротрансмітерами ЦНС, включаючи катехоламіни, опіатні гормони та ін. Гонадоліберин взаємодіє з рецепторами, розташованими на мембранах гонадотрофів. Припускається, що цей рилізінг-гормон має декілька ізоформ. Одна з ізоформ відповідає за регуляцію синтезу ФСГ (ФСГ-рилзінг-фактор), інша керує синтезом ЛГ (ЛГ-рилзінг-гормон). Інгібін так само, як і статеві стероїди, продукується у чоловіків і жінок у гонадах. Місцем дії інгібіторів синтезу ФСГ і ЛГ (статеві стероїди, інгібін) за принципом зворотного зв'язку є мозок. Вагомий вплив на секрецію гонадотропінів справляють також деякі пахучі речовини. Чутливі аференти в даному випадку посиляють сигнал до ЦНС, з якої через систему ворітних судин гіпофіза до останнього надходить гуморальний сигнал.

**Екскреція.** В елімінації гонадотропінів беруть участь печінка і нирки. Незважаючи на те що з сечею виводиться лише 10% ЛГ, його екскреція є надійним показником сумарної секреторної активності гіпофіза.

**Вікова динаміка.** До настання пубертатного періоду рівень гонадотропінів у крові осіб обох статей низький. При цьому у хлопчиків гіпофіз містить більше ЛГ, а у дівчаток – ФСГ. У осіб обох статей препубертатне зростання рівня ФСГ випереджає таке для ЛГ. У пубертатному періоді обом статям властива імпульсна зміна вмісту гонадотропінів, пов'язана зі сном. У кінці цього періоду встановлюються коливання, характерні для дорослих і не зв'язані зі сном. У

постменопаузі або після кастрації рівень гонадотропінів, особливо ФСГ, різко зростає, хоча коливальний характер секреції його при цьому зберігається. Під час вагітності спостерігається значна супресія синтезу гіпофізарних гонадотропінів, особливо ФСГ під впливом підвищених у цей період рівнів стероїдних гормонів.

**Рецептори.** Рецептори до ФСГ і ЛГ належать до групи мембранних рецепторів, які мають 7 трансмембранних фрагментів і позаклітинний домен, що відповідає за зв'язування з гормоном. Основна локалізація рецепторів до гіпофізарних гонадотропних глікопротеїнів – клітини мікрооточення гамет. У жінок – клітини гранульозної оболонки, у чоловіків – клітини Сертолі. При цьому рецептори ФСГ характерні лише для клітин гранульозної оболонки, а рецептори ЛГ знаходяться на клітинах тек, інтерстиціальних клітинах, клітинах жовтого тіла, а також (іноді) на клітинах гранульозної оболонки. У міру набуття останніми рецепторів ЛГ вони втрачають частину рецепторів ФСГ, а разом з ними і здатність на нього реагувати. Присутність рецепторів до ЛГ доведена також на астрогліальних клітинах у мозку, на поверхні ретикулоепітеліальних клітин тимуса і деяких циркулюючих Т-лімфоцитах.

**Ефекти в репродуктивній системі.** ФСГ відіграє істотну роль у фізіології обох статей, оскільки впливає на клітини, що забезпечують мікрооточення для зародкових клітин (клітини гранульозної оболонки і клітини Сертолі). Естрогени стимулюють поділ клітин гранульозної оболонки, які попередньо зазнали впливу з боку ФСГ, і сумісно з ФСГ індують у цих клітинах ароматазу, яка перетворює тестостерон на естрадіол. Крім того, ФСГ, разом з естрогенами, бере участь в індукції як власних рецепторів, так і рецепторів до ЛГ. Найважливіший ефект ЛГ – стимуляція продукції стероїдних гормонів, друга його функція пов'язана з овуляцією. Він стимулює синтез прогестерону і простагландинів, які задіяні в цьому процесі.

**Імуномодуляторна дія.** Гіпофізарні глікопротеїни чинять модифікуючий вплив на процес статевого диморфізму імунної системи в онтогенезі. Відомо, що розвиток і диференціювання тимоцитів контролюються ретикулоепітеліальними клітинами тимуса, а розвиток В-клітин регулюється стромальними клітинами кісткового мозку. Як ретикулоендотеліальні клітини тимуса, так і стромальні клітини кісткового мозку містять рецептори до цілого ряду гіпофізарних гормонів, а також здатні продукувати гіпофізарні гормони і гіпоталамічні нейропептиди: рилізінг-фактор для ЛГ, ПРЛ, АКТГ, ТСГ та деякі інші. Продукція цих біологічно активних медіаторів властива також деяким циркулюючим клітинам імунної системи. За умов розвитку ембріона чоловічої статі тестостерон спричиняє підвищення рівня рилізінг-фактора ЛГ, внаслідок чого зростає рівень ЛГ і посилюється експресія рецепторів ЛГ в органах імунопоезу. У такий спосіб ЛГ обумовлює вибіркиму активацію генів тих чи інших гормонів та біологічно активних медіаторів в органах імунопоезу, які впливають на розвиток і диференціювання лімфоцитів, що розвиваються. У результаті в осіб чоловічої статі вже в онтогенезі менша кількість В-лімфоцитів, більша кількість CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів і вища їх мітогеніндукована проліферативна активність, ніж у осіб жіночої статі.

Імунорегуляторний вплив гіпофізарних гонадотропінів на периферії частіше реалізується опосередковано – через регуляцію синтезу і секреції статевих стероїдів. Найбільша кількість досліджень стосуються реципрокних взаємовідносин між гіпофізарними гонадотропінами і цитокінами. Відомо, що ФСГ, ХГ і ЛГ посилюють синтез і секрецію **IL-1 $\beta$** , **IL-6** і **TNF**. Деякі цитокіни, у свою чергу, характеризуються відчутним впливом на нейроендокринну секрецію гормонів. Наприклад, IL-1 у певній концентрації спричиняє індукцію секреції гонадотропінів. IL-6 розглядається як гормоноподібний чинник у процесах старіння ендокринної системи у жінок, який блокує синтез стероїдних гормонів з віком, що позначається і на синтезі гіпофізарних гонадотропінів. Інтерферони (IFN)- $\alpha$  і - $\gamma$  інгібують продукцію естрадіолу слабкодиференційованими клітинами гранульозної оболонки малих фолікулів, але не впливають на таку у високодиференційованих клітин гранульозної оболонки великих фолікулів.

Вплив гормонів гонадотропної системи (є тому числі і гіпофізарних гонадотропінів) на синтез і секрецію окремих цитокінів є особливо ілюстративним у жінок у постменопаузальний період. Відомо, що з віком рівень синтезу більшості статевих гормонів знижується. У зв'язку з цим в сироватці крові жінок у постменопаузальний період відбуваються зміни рівня окремих цитокінів. Найвідчутнішими є зміни концентрації IL-6 і IL-18, а також TNF і лімфотоксину. При застосуванні жінкам у постменопаузальний період гормональної терапії (естроген, естроген + прогестин тощо) цитокінний баланс Th1/Th2 частково відновлюється. Однак необхідно дуже ретельно добирати дозу лікування, бо неконтрольоване посилення ФСГ-індукованого синтезу IL-6 може бути причиною виникнення кардіоваскулярних патологій.

**2.1.2. Пролактин.** До 1970 р. існування специфічного лактогенного гормону людини залишалось під сумнівом. Вважалось, що цю функцію виконує гормон росту людини, і лише з появою радіоімунного методу аналізу вдалося ідентифікувати і охарактеризувати ПРЛ. Цей гормон отримав свою назву завдяки здатності екстракту гіпофіза корови сприяти лактації. Однак згодом з'ясувалося, що ПРЛ спричиняє близько 300 різноманітних біологічних ефектів, не пов'язаних з лактацією. Більше того, синтез і секреція ПРЛ не обмежуються гіпофізом і притаманні іншим органам і тканинам. Це спонукало фахівців до перегляду назви гормону. Були запропоновані назви «омніпотин» або «версатилін», але найбільш прийнятною визнали назву ПРЛ, яка і залишається по сьогодні. ПРЛ є членом родини гормонів, до якої, крім нього, належать соматотропін і плацентарний лактоген. Гени, що кодують ці гормони, еволюціонували із загального попередника шляхом дуплікації. Дивергенція генів відбулася близько 400 млн років тому.

**Будова.** ПРЛ являє собою ланцюг амінокислот, що містить три внутрішньомолекулярних дисульфідних зв'язки, які надають йому форму  $\alpha$ -спіралі. За фізико-хімічними і структурними характеристиками належить до надродини цитокінів. Синтезується у вигляді прогормону (40 000 Да). Існує декілька ізоформ ПРЛ. Більшість молекул ПРЛ мають мол. масу 23 000 Да. Існування ізоформ є результатом альтернативного сплайсингу первинних

транскриптів, протеолітичного розпаду або інших посттрансляційних модифікацій амінокислотного ланцюга. У результаті означених модифікацій утворюються ізоформи з мол. масами 14, 16 і 22 кДа. Усі вони характеризуються меншою біологічною активністю в порівнянні з ПРЛ з мол.масою 23 кДа. Іноді має місце полімеризація молекул ПРЛ. Внаслідок цього утворюються гігантські комплекси ПРЛ, які також характеризуються зниженою біологічною активністю.

**Синтез.** Основне місце синтезу ПРЛ – спеціалізовані клітини передньої частки гіпофіза – лактотрофи. У новонароджених тварин у передній частці гіпофіза ПРЛ секретують клітини-попередники – мамосоматотрофи, які згодом диференціюють у лактотрофи під дією естрогенів. Продукція ПРЛ притаманна також клітинам гіпоталамуса, плаценти, матки, децидуальної оболонки, молочних залоз, а також тимічним, спленічним і циркулюючим у периферичній крові лімфоцитам.

**Регуляція синтезу.** Синтез і секреція ПРЛ регулюються пролактин-релізінг-фактором і пролактинінгібіторним фактором гіпоталамічного походження за умов надходження зовнішніх стимулів. Основним стимулом секреції ПРЛ є годування груддю. У даному випадку має місце типовий нейроендокринний рефлекс з нервовою аферентною (від грудного соска в ЦНС) і ендокринною еферентною (секреція ПРЛ) ланками. Зв'язок між дитиною і матір'ю, що її годує, можна подати у вигляді послідовних сигналів, джерелом яких є пустий шлунково-кишковий тракт у новонародженого :

- 1- сигнали голоду у дитини;
- 2- крик;
- 3- відповідний викид окситоцину у матері і виділення молока;
- 4- підготовка грудей до годування;
- 5- акт ссання;
- 6- аферентні сигнали від соска, що викликають секрецію ПРЛ, який стимулює секрецію молока і окситоцину, який забезпечує безперервне його відділення;
- 7- інтеграція вказаних сигналів у гіпоталамусі; секреція релізінг- і інгібіторних факторів у певному співвідношенні;
- 8- гіпофізарна секреція ПРЛ і окситоцину;
- 9- насичення дитини, зупинка ссання;
- 10- відновлення швидкості секреції гормонів.

Максимальне підвищення концентрації ПРЛ у сироватці (до 200-400 нг/мл), яке викликається годуванням, реєструється приблизно через 30 хв після початку стимуляції. Після 3-4 місяців після пологів, незважаючи на продовження годування, концентрація ПРЛ у плазмі вже істотно не збільшується.

Виділення ПРЛ може інгібувати секрецію ГнРГ і тому частково обумовлювати ановуляторність циклів у період грудного вигодовування (з цієї причини широке розповсюдження штучного годування замість грудного могло б сприяти збільшенню народжуваності в країнах, де використання штучних методів контрацепції непопулярне).

Концентрація ПРЛ зростає у відповідь на стрес (причому різного типу: хімічний, іммобілізаційний, термічний і навіть стрес у вигляді соціального конфлікту), а також підвищення рівнів естрогенів і ТРГ. Концентрація ПРЛ зростає при наявності 70% гіпофізарних пухлин і, таким чином, може бути

важливим діагностичним показником. Підвищені концентрації ПРЛ спостерігаються також при гінекомастії (розвиток молочних залоз) у чоловіків.

**Екскреція.** Як і більшість пептидних гормонів, ПРЛ при внутрішньосудинному введенні швидко розпадається (період напіврозпаду – 15-20 хв). Як і решта гормонів гіпофіза, ПРЛ секретується епізодично з інтервалами між піками 30-90 хв. Концентрація його в плазмі зазнає добових коливань, досягаючи максимуму через 6-8 годин після початку сну.

**Вікова динаміка.** Концентрація ПРЛ у плазмі крові жінок становить 8-10 нг/мл, а у чоловіків – 5-8 нг/мл. У новонароджених немовлят обох статей концентрація ПРЛ у крові (100-500 нг/мл) вища, ніж у вагітних жінок і навіть у матерів, що годують дітей грудним молоком. Однак вже через 2-3 місяці концентрація цього гормону в немовлят знижується до рівня дорослої людини. Причина такої високої концентрації гормону в новонароджених невідома. Незначне підвищення рівня ПРЛ спостерігається по завершенні пубертатного періоду.

**Рецептори.** Рецептори ПРЛ (ПРЛР) належать до родини мембраноасоційованих цитокінових рецепторів, які не мають власної тирозинкіназної активності. За умови лігандзв'язування відбувається димеризація ПРЛР і трансдукція сигналу опосередковується залученням внутрішньоклітинних молекул, таких як тирозинкіназа Янус (JAK2) і члени STAT-родини STAT-1, STAT-3, STAT-5.

ПРЛР присутні на клітинах молочних залоз, яєчників, ЦНС, а також на клітинах цілого ряду органів, таких як серце, легені, тимус, селезінка, печінка, підшлункова залоза, нирки, надниркові залози, матка, скелетні м'язи і шкіра. ПРЛР виявлені на всіх типах лімфоїдних клітин, але концентрація цих рецепторів на мембрані лімфоцитів надто низька – на межі чутливості радіоімунного методу (близько 300 рецепторів на клітину), тоді як рівень рецепторів, наприклад, IL-2 і IL-7 становить у середньому  $10^4$  на клітину. На додачу до цього у мишей з дефіцитом ПРЛ у всіх тканинах не виявлено істотних порушень імунологічної реактивності. У зв'язку з цим ПРЛ розглядається як неспецифічний імуномодулятор.

**Біологічні ефекти.** Основна фізіологічна функція ПРЛ полягає в стимуляції секреції молока. Крім цього, ПРЛ може виконувати роль лютеотрофного і лютеолітичного факторів (тобто регулювати функції жовтого тіла). Спрямованість впливу ПРЛ на функції жовтого тіла характеризується видоспецифічністю. Відомо, що у гризунів ПРЛ як лютеотрофний фактор спричиняє посилення синтезу прогестерону. Ця його дія реалізується двома шляхами: через посилення дії ЛГ, а також шляхом інгібування синтезу ферменту 20 $\alpha$ -гідроксистероїддегідрогенази, яка відповідає за деградацію молекул прогестерону.

Лютеолітична дія ПРЛ опосередковується CD3<sup>+</sup> лютеальними лімфоцитами. При дії ПРЛ ці клітини посилюють експресію мембраноасоційованої форми Fas-ліганду, який, зв'язуючись з Fas-рецептором на поверхні клітин жовтого тіла, активує їх апоптоз.

Механізм біспрямованої дії ПРЛ невідомий. Висловлюється припущення щодо дозової залежності спрямованості впливу ПРЛ на функції жовтого тіла.

Підвищені концентрації ПРЛ знижують статевий потяг і активують «батьківську поведінку» - опіку над потомством.

ПРЛ стимулює також транспорт розчинних речовин крізь мембрану клітин і тому є осморегулятором. Помірну супресорну дію чинять похідні ПРЛ на ангіогенез.

**Імуномодуляторна дія.** ПРЛ у фізіологічних концентраціях регулює процес дозрівання Т-лімфоцитів у тимусі. ПРЛР присутні як на тимоцитах, так і на ретикулоепітеліальних клітинах тимуса. Що стосується ретикулоепітеліальних клітин, ПРЛ посилює експресію високомолекулярних цитокератинів і стимулює проліферацію цих клітин, а також синтез ними гормону **тимуліну**. ПРЛ сприяє відновним процесам у тимусі, стимулюючи диференціювання CD4-CD8- клітин у CD4+CD8+ і посилюючи міграцію тимоцитів. На периферії ПРЛ у фізіологічних концентраціях **стимулює** експресію **CD25** (посилюючи тим самим реакцію Т-лімфоцитів на IL-2 і їх мітогенез), еритропоєтинового рецептора і своїх власних рецепторів. ПРЛ **стимулює** киснезалежний метаболізм макрофагів, синтез IFN- $\gamma$  і IL-2, що робить його дієвим учасником активації Th1-імунної відповіді. Дія ПРЛ у фізіологічних концентраціях на НК-клітини викликає їх диференціювання на пролактинактивовані кілери з посиленою цитотоксичною активністю. При цьому підвищені концентрації ПРЛ призводять до гальмування цитотоксичності природних кілерів. ПРЛ за певних умов підвищує антитілопродукцію зрілими В-клітинами. ПРЛ у фізіологічних концентраціях інгібує апоптоз Т-лімфоцитів. Варто зазначити, що як гіпопролактинемія, так і гіперпролактинемія супроводжуються імуносупресією. Біологічно активні медіатори імунної системи також чинять регуляторний вплив на синтез ПРЛ: в умовах запальної імунної відповіді продукція ПРЛ посилюється. При цьому підвищується продукція гормону не лише гіпофізом, а й активованими Т-лімфоцитами, що свідчить про телекринно-паракринно-аутокринну дію ПРЛ.

Під час вагітності особливу роль в ендокринній регуляції репродуктивної функції і пов'язаних з нею імунних реакцій відіграє плацента, яка на період гестації перетворюється на плюрипотентну ендокринну систему, здатну продукувати широкий спектр біологічно активних речовин, у тому числі і гормонів. Серед цих гормонів є і представники гіпофізарних гонадотропінів. Це ХГ і плацентарний лактоген – соматомаотропін. Плацентарні аналоги гіпофізарних гормонів продукуються головним чином **синцитіотрофобластом**. Головним джерелом плацентарного лактогена є гігантські клітини трофобласта. Локальні регулятори цих гормонів – активін, інгібін і ГнРГ – експресуються сусідніми цитотрофобластами. Крім того, плацентарний синтез і секреція ХГ і соматомаотропіну регулюється локально продукованими цитокінами. Епідермальний фактор росту (**EGF**), колонієстимулювальний фактор-1 (**CSF-1**) і гранулоцит-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (**GM-CSF**) сприяють диференціюванню трофобласта і секреції ХГ і соматомаотропіну, тоді як трансформівний фактор росту  $\beta$  (**TGF- $\beta$** ) інгібує означені процеси.

Крім ГнРГ, клітини плаценти синтезують і секретують ТРГ, CRH і соматостатин. Гігантські трофобласти експресують ще релізінг-гормон для ростових факторів, роль якого у фізіології вагітності і плацентації досліджена

недостатньо, а в імунній системі вона зводиться до індукції синтезу і секреції ростових факторів клітинами-продуцентами.

Серед означених нейропептидів особливої уваги заслуговує вплив на імунну систему CRH, який чинить модуляторну дію на продукцію цитокінів. В умовах *in vitro* CRH інгібує синтез і секрецію IL-1 і, опосередковано, IL-6, супресує мітоген-індуковану антитілопродукцію, що дозволяє розглядати його як імунодепресант. У фетоплацентарній циркуляції дія CRH значною мірою блокується відповідним зв'язувальним білком.

Характер впливу гіпофізарних гормонів, гіпоталамічних нейропептидів та їх плацентарних аналогів на функції лімфоїдних клітин у периферичній крові і материнсько-плодовому інтерфейсі досі знаходиться на стадії активного дослідження.

## **2.2. Роль статевих стероїдів в імунології репродукції**

Існує три основних класи статевих стероїдів: естрогени, прогестагени і андрогени. До естрогенів належать естрадіол і естрон. Клас прогестагенів включає природний гормон прогестерон та його синтетичні аналоги – прогестини. Клас андрогенів складають тестостерон, андростендіон, гідротестостерон, дигідроепіандростерон та анаболічні стероїди. Саме статевим стероїдам належить визначальна роль в опосередкуванні статевого диморфізму показників імунологічної реактивності. Статеві стероїдні гормони спричиняють сповільнений темп інфекційного процесу у жінок у порівнянні з таким у чоловіків, що зумовлює нижчу смертність серед жінок від інфекційних хвороб. У той же час саме статеві стероїди є етіопатогенетичним фактором у виникненні ряду аутоімунних патологій, які уражають переважно осіб жіночої статі. Численні епідеміологічні та імунологічні дослідження доводять участь жіночих статевих стероїдних гормонів в етіології і патогенезі хронічних запальних хвороб. Залежно від рівня цих гормонів, який відрізняється на різних стадіях менструального циклу, під час вагітності і в постменопаузальний період перебіг означених захворювань варіює. Статеві стероїдні гормони чинять потужну імуномодуляторну дію, оскільки більшість клітин імунної системи експресують специфічні для них рецептори.

**2.2.1. Андрогени.** Андрогенні гормони об'єднують групу чоловічих стероїдних гормонів, які стимулюють або контролюють розвиток і функціонування чоловічих статевих органів, а також підтримання вторинних статевих ознак у осіб чоловічої статі, діючи через специфічні рецептори та клітинах-мішенях. Уперше ці гормони були відкриті у 1936 році і названі андрогенами, або тестостероїдами. Андрогени є основними попередниками всіх естрогенів – жіночих статевих стероїдів.

Основним андрогенним гормоном є **тестостерон**. Крім тестостерону клас андрогенів включає:

- дигідроепіандростерон (ДГЕАС) – первинний попередник природних естрогенів, який ще називають дигідроізоандростероном або дигідроандростероном;
- андростендіон – метаболічний попередник тестостерону та інших андрогенів;
- андростендіол – стероїдний метаболіт, який регулює синтез гіпофізарних гонадотропінів;

- андростерон – побічний продукт, який утворюється при розпаді андрогенів або прогестерону і характеризується низькою андрогенною активністю;
- дигідротестостерон (ДГТ)- метаболіт тестостерону з більш потужною андрогенною дією, який характеризується більшою афінністю при взаємодії з андрогенними рецепторами.

Андрогенну дію чинить також гормон класу естрогенів – естрен.

**Будова.** Стероїдні гормони – це терпеноїдні ліпіди, які характеризуються вуглеводним скелетом, у складі якого містяться чотири з'єднаних бензольних кільця. Стероїди мають у своїй структурі різні бічні функціональні групи. Статеві стероїди містять різну кількість атомів вуглецю: естрогени – 18, андрогени – 19, прогестагени – 22.

**Синтез.** Андрогени синтезуються і секретуються клітинами адреналового кортексу (зовнішній шар надниркових залоз), клітинами Лейдіга в сім'янику, а також клітинами тек в яєчниках. У сім'яниках клітини Сертолі секретують невелику кількість  $5\alpha$ -ДГТ. У ліпідних краплях клітин Лейдіга зберігається основний попередник тестостерону – ефір холестеролу. Тестостерон утворюється з андростендіону під дією  $17\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази або з андростендіолу при дії  $3\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази. У жінок невелика кількість тестостерону синтезується в надниркових залозах (м'язах, нирках, жировій тканині). Тестостерон у жіночому організмі характеризується низькою андрогенною активністю.

**Регуляція синтезу.** Синтез і секреція тестостерону клітинами Лейдіга стимулюється гіпофізарним ЛГ, який у осіб чоловічої статі іноді називають як ГСІК – гормон, що стимулює інтерстиціальні (проміжні) клітини. Стимулювальна дія ЛГ на клітини Лейдіга може відтворюватись ХГ.

**Екскреція.** У процесі метаболізму (головним чином у печінці) андрогени перетворюються на сполуки з меншою андрогенною активністю або зовсім без неї. Ці сполуки виводяться із сечею у вигляді 17-кетостероїдів. У жінок екскреція 17-кетостероїдів на 30% менша, ніж у чоловіків. Але цей показник не відображає впливу андрогенів. Його, натомість, відображає загальна концентрація тестостерону в плазмі крові. У чоловіків вона становить 0,73 мкг/100 мл, а у жінок – 0,037 мкг/100 мл. Переноситься тестостерон за допомогою специфічного транспортного глобуліну.

**Вікова динаміка.** Концентрація тестостерону в периферичній крові новонароджених хлопчиків вища, ніж у дівчаток. Однак вже наприкінці першого тижня тестостерон зникає з крові новонароджених обох статей. У період з 1 до 4-7 місяців концентрація цього гормону у хлопчиків значно підвищується і досягає майже половини концентрації, характерної для дорослих чоловіків. У цей час концентрація ЛГ також є високою. Після 7 місяців концентрація тестостерону в периферичній крові хлопчиків знижується аж до настання пубертатного періоду. Підвищення рівня гормонів у першому півріччі життя відоме під назвою інфантильного викиду. Його біологічне значення поки що невідоме. У пубертатному періоді, починаючи з 6-10 років, поступово зростають рівні продукції мелатоніну (головного ритмоводія) епіфізом. Услід за цим зростає концентрація гонадотропінів (ФСГ і ЛГ) у крові і до 17 років ці рівні як у

хлопчиків, так і у дівчаток досягають значень як у дорослих. У цей же час спостерігаються нічні сплески секреції гонадотропінів, пов'язані зі сном. Таким же чином зі сном пов'язані сплески й інших гіпофізарних гормонів, секреція яких зазнає добових коливань. Різниця полягає лише в тому, що добові коливання решти гормонів гіпофіза зберігаються протягом життя, тоді як нічні сплески гонадотропінів зникають після завершення пубертатного періоду. Механізм підвищеної секреції гонадотропінів у період статевого дозрівання до кінця не з'ясований.

Приблизно за 2 роки до активації системи гіпофіз-гонади в осіб обох статей відбувається підвищення секреції андрогенів, що супроводжується підвищенням чутливості клітин Лейдіга до ЛГ. Перестають ділитися і активуватися клітини Сертолі. Послідовно завершується розвиток сім'яників і вторинних статевих ознак. Відбувається стимуляція поділу сперматогоніїв і продукція зрілих сперматозоїдів.

**Рецептори.** Існує два типи рецепторів стероїдних гормонів: ядерні рецептори і мембраноасоційовані. Перші опосередковують геномну дію стероїдів, другі – негеномну. Ядерні рецептори стероїдів – велика суперродина рецепторів, яка включає рецептори глюкокортикоїдів, прогестинів, естрогенів, андрогенів, мінералкортикоїдів та ін. Ці рецептори мають доменну будову. Залежно від типу клітини-мішені вони можуть локалізуватися в ядрі або в цитоплазмі. Взаємодія таких рецепторів з їх специфічними лігандами відбувається таким чином: 1) вільний стероїд потрапляє в клітину-мішень шляхом пасивної дифузії крізь плазматичну мембрану, далі проникає крізь ядерну мембрану (у випадку ядерної локалізації рецептора) і з високою афінністю зв'язується зі специфічним рецептором; 2) комплекс стероїд-рецептор активується, що приводить до конформаційних змін, які дозволяють приєднатися комплексу до сайту зв'язування на хроматині; 3) активований комплекс стероїд-рецептор взаємодіє зі специфічною послідовністю ДНК, яка розташовується вище гена, транскрипція якого активується стероїдом; 4) активований комплекс стероїд-рецептор діє як транскрипційний фактор, модулюючи синтез мРНК і білків, відповідальних за кінцевий ефект стероїду. Реалізація геномної дії стероїдів у часі відбувається досить повільно. Негеномна дія стероїдів реалізується набагато швидше (від декількох секунд до декількох хвилин). Ці процеси відбуваються із залученням рецепторів, які розташовані на мембрані клітин-мішеней і перебувають у комплексі з рядом цитоплазматичних білків. Оскільки мембраноасоційовані рецептори стероїдів не характеризуються власною тирозинкіназною активністю, трансдукція сигналу при взаємодії з лігандом відбувається через комплекс цитоплазматичних білків, до якого входять G-білки, білок теплового шоку (HSP) 90, кавеолін-1, матриксні металопротеази (MMP), Shc, модулятор негеномної активності рецепторів стероїдів і c-Scr.

Андрогенні рецептори присутні на клітинах репродуктивного тракту як у чоловіків, так і у жінок. Ідентифіковані рецептори до андрогенів і на клітинах імунної системи, як у складі первинних лімфоїдних органів, так і на периферії. Андрогенний рецептор (**NR3C4**) взаємодіє з високою афінністю з тестостероном і

ДГТ. Андрогенні рецептори гомологічні рецепторам прогестерону, тому прогестини у високих концентраціях здатні блокувати ці рецептори.

**Біологічні ефекти. Вплив андрогенів на процеси диференціювання.** У ссавців зачаткова гонада за відсутності Y-хромосоми запрограмована на розвиток жіночого статевого тракту. Однак навіть при наявності Y-хромосоми у чоловічого зародка людини у віці приблизно 6 тижнів починає розвиватися нейтральна гонада. Статеве диференціювання за чоловічим типом здійснюється між 6 і 16 тижнями.

Утворення сім'яників відбувається за участю антигену гістосумісності Y (H-Y), який являє собою поверхневий глікопротеїн. Його синтез залежить від активності гена, розміщеного на Y-хромосомі.

Після формування примітивних сім'яних каналців зародкові клітини, які завершили за допомогою псевдоподій свій тривалий шлях з жовткового мішка в урогенітальний гребінець, захоплюються агрегуючими пресертолієвими і прелейдіговими клітинами. Таким чином, усі клітинні елементи, необхідні для подальшого розвитку сім'яного каналця, виявляються на своєму місці вже на дуже ранній стадії ембріогенезу. Природа хемотактичних сигналів, які спрямовують міграцію зародкових клітин точно до місця, де вони можуть включатися в утворений каналець, вивчена недостатньо, але припускається, що цей феномен аналогічний такому при міграції лейкоцитів у місце запалення.

Під час формування примітивного сім'яника гіпофіз плоду ще не продукує ЛГ. У цей час на зародок обох статей діє ХГ плацентарного походження. Він стимулює клітини Лейдіга до продукції тестостерону, який бере участь (пряму або непряму) у розвитку інших структур чоловічого статевого тракту. Формування ряду структур чоловічого статевого тракту залежить від ДГТ (в андрогензалежних тканинах тестостерон діє головним чином у вигляді своєї 5 $\alpha$ -відновленої похідної – ДГТ).

Що стосується впливу андрогенів на диференціювання ЦНС, то між формуванням ЦНС і статевої системи існує великий ступінь аналогії: в обох випадках відсутність андрогену приводить до розвитку за жіночим типом, а його присутність – за чоловічим (маються на увазі ті структури мозку, які пов'язані з регуляцією секреції гіпофізарних гонадотропінів і статевої поведінки). Тестостерон пов'язаний з чоловічою агресією і лібідо.

У дорослому чоловічому організмі андрогени разом з ФСГ чинять регуляторну дію на клітини Сертолі, беручи таким чином участь у **сперматогенезі**.

У чоловіків, як правило, менший питомий відсоток жирової тканини. Андрогени **блокують здатність адипоцитів** (клітин жирової тканини) **накопичувати ліпіди**.

Чоловіки характеризуються більшою загальною м'язовою масою в порівнянні з жінками. **Андрогени сприяють збільшенню маси м'язів**.

**Андрогени в жіночому організмі** виробляються у своїй більшості наднирковими залозами і лише в незначній кількості яєчниками. Андрогени надниркових залоз характеризуються набагато меншою андрогенною активністю, ніж яєчникові. При підвищенні продукції андрогенів можуть виникати різні

прояви віліризму – оволосіння обличчя, кліторомегалія, порушення менструального циклу, облісіння скронь, гіпертрофія м'язів та ін.

У вагітних експериментальних тварин зростання рівня тестостерону зареєстровано на 10-ту і 40-ву добу гестаційного періоду і його зниження в подальшому. Повільне зростання рівня тестостерону відбувається на пізніх термінах вагітності (приблизно за 15 діб до пологів), а значний його стрибок – безпосередньо перед пологами. Порушення механізму трансформації тестостерону в естрадіол у процесі репродукції пов'язане з дефіцитом його ендометріального метаболізму під час початкових термінів вагітності.

**Імуномодуляторна дія:** Статеві стероїди справляють вплив на імунну систему на всіх її рівнях, включаючи центральні лімфоїдні органи. Більше 100 років тому було доведено, що статеві стероїдні гормони модулюють розміри тимуса у дорослих тварин. Підвищення рівня андрогенів призводить до інволюції тимуса. Зменшення розмірів тимуса може відбуватись за рахунок принаймні трьох подій: інгібування клітинної проліферації, підвищення рівня клітинної загибелі або посилення транспорту тимоцитів на периферію. Андрогени опосередковують інволюцію тимуса шляхом інгібування клітинного циклу в тимоцитах (табл.3).

**Таблиця 3. Вплив статевих стероїдів на тимус**

| Клас гормонів | Результат впливу на тимус | Можливі механізми, що опосередковують дію на тимус                                                                                                   | Рецепція на клітинах тимуса               |
|---------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Андрогени     | Інволюція тимуса          | Антипроліферативний ефект (+)*<br>Стимуляція апоптозу (?)**<br>Контроль міграції тимоцитів на периферію (?)                                          | Тимоцити (+)<br>Епітеліальні клітини (+?) |
| Естрогени     | Інволюція тимуса          | Антипроліферативний ефект (?)<br>Стимуляція апоптозу (?)<br>Контроль міграції тимоцитів на периферію (+?)<br>(стимуляція екстратимічного дозрівання) | Тимоцити (+)<br>Епітеліальні клітини (+)  |
| Прогестини    | Інволюція тимуса          | Дія, синергічна дії естрогенів                                                                                                                       | Тимоцити (+)<br>Епітеліальні клітини (+)  |

Примітка: \*- підтверджено численними експериментальними дослідженнями;

\*\*- результати експериментальних досліджень мають суперечливий характер.

Основні зміни, які відбуваються при видаленні андрогенів (або зниженні їх рівнів), стосуються співвідношення субпопуляцій тимоцитів. Відомо, що залежно від розподілу CD4 і CD8 маркерів серед тимоцитів розрізняють чотири основних

субпопуляції: CD4-CD8- - більшість незрілих тимоцитів; CD4+CD8+ - тимоцити, які підлягають апоптозу під час інтратимічної селекції; CD4+CD8- - фенотип зрілих хелперів; CD4-CD8+ - фенотип, який характеризує зрілі супресори/цитотоксичні або популяцію незрілих тимоцитів – попередників CD4+CD8+ клітин. При видаленні андрогенів шляхом кастрації саме популяція тимоцитів з фенотипом CD4-CD8+ незначно, але достовірно зменшується в кількості.

Андрогени чинять модуляторний вплив на розвиток і функціональну активність В-клітин (табл.4). Андрогени індукують інволюцію бурси Фабріціуса у птахів і гальмують розвиток В-клітин, інгібуючи проліферацію популяції пре-В-клітин у кістковому мозку. У кастрованих самців на 40% збільшується маса селезінки за рахунок експансії В-клітинної популяції. Якщо в інтактних мишей-самців кількість В-лімфоцитів у селезінці становить 45%, то у кастрованих – 56%. Серед цих В-лімфоцитів переважають CD5- клітини. Функціональне значення цього явища пояснене недостатньо.

**Таблиця 4. Вплив статевих стероїдів на розвиток і функціональну активність В-лімфоцитів.**

| Клас гормонів | Результат впливу на кістковий мозок                                                             | Рецепція в кістковому мозку                                   | Результат впливу на В-клітини на периферії                               | Рецепція на периферичних В-лімфоцитах |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Андрогени     | Видалення пре-В-клітин                                                                          | В-лімфоцити, що розвиваються (?)**<br>Стромальні клітини (+)* | Чисельне зменшення В-клітин<br>Супресія аутоантитілопродукції            | Присутня                              |
| Естрогени     | Рівномірне зменшення в кількості всіх субпопуляцій В-клітин, що розвиваються, крім про-В-клітин | В-лімфоцити, що розвиваються (?)<br>Стромальні клітини (+)    | Відсутність змін у кількості В-клітин<br>Посилення аутоантитілопродукції | Присутня                              |
| Прогестини    | Виконують роль синергістів дії естрогенів                                                       |                                                               |                                                                          |                                       |

Примітка: \*- підтверджено численними експериментальними дослідженнями;

\*\*\_- результати експериментальних досліджень мають суперечливий характер.

Андрогени регулюють функціональну активність Т-лімфоцитів на периферії. Андрогенотерапія посилює функціональну активність CD8+ цитотоксичних/супресорних Т-лімфоцитів і знижує рівень антитілоутворення. Тестостерон і ДГЕАС посилюють продукцію IL-2 стимульованими Т-лімфоцитами і інгібують синтез і секрецію IL-4, IL-5 та IFN-γ. Зі свого боку цитокіни також регулюють синтез і секрецію тестостерону. IFN-γ і TNF

гальмують процес синтезу андрогенів, а IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF, TGF- $\beta$  і PDGF – посилюють.

**2.2.2. Естрогени.** Основний естроген, який продукується яєчниками багатьох тварин і людини, – це **17 $\beta$ -естрадіол**. Він знаходиться в рівновазі з естроном, який у печінці і плаценті може перетворюватись на естріол – головний естроген, що секретується плацентою. Усі ці речовини характеризуються естрогенними властивостями. Найактивнішим з них є 17 $\beta$ -естрадіол. Естріол синтезується плацентою із стероїдного попередника (ДГЕАС), який надходить з надниркових залоз плоду.

**Будова.** див.п.2.2.1. «Будова андрогенів».

**Синтез.** Естрогени продукуються у фолікулах яєчників, у жовтому тілі і плаценті. Невелика кількість естрогенів виробляється в печінці, надниркових і молочних залозах. Ці джерела естрогенів є особливо значущими в постменопаузальний період у жінок. Синтез естрогенів починається в клітинах внутрішньої оболонки фолікула, що розвивається (**theca interna**) з утворення андростендіону з депонованих крапель холестеролу. Андростендіон дифундує далі в оточуючі клітини гранульозної оболонки, де перетворюється на естрадіол або естрон безпосередньо або через стадію утворення тестостерону. Перетворення тестостерону на естрадіол і андростендіону на естрон каталізується ферментом ароматазою.

**Регуляція синтезу.** Синтез естрогенів регулюється ФСГ і ЛГ і ХГ.

**Екскреція.** Природні естрогени, як і андрогени, дуже швидко метаболізуються в печінці.

**Вікова динаміка.** У **препубертатний** період концентрація естрогенів дуже низька, але достатня для інгібування секреції гонадотропінів на рівні ЦНС. У **період статевого дозрівання** чутливість відповідних центрів ЦНС до естрогенів різко знижується. У результаті починається посилена секреція гонадотропінів і т.д.

Протягом приблизно 35-річного **репродуктивного періоду** у жінок продукція естрогенів зазнає циклічних коливань у межах менструального циклу. Середня тривалість життя жінок становить близько 75 років. Якщо від цього терміну відняти роки до статевої зрілості і після менопаузи, то вийде, що лише половина життя характеризується циклічністю функції яєчників і здатністю до дітонародження. Починаючи з 15 років і до 35 років середня тривалість менструального циклу поступово зменшується. Це відбувається цілком за рахунок скорочення фолікулярної фази циклу, тривалість лютеальної фази в нормі залишається постійною. Приблизно в 45 років фолікулярна фаза ще більше скорочується, а секреція гонадотропінів у середині циклу характеризується підвищеним викидом ФСГ, але не ЛГ. Це може бути пов'язано зі зниженням секреції інгібіну старіючими яєчниками, в яких починаючи з ембріональної стадії і протягом усього репродуктивного періоду відбувається атрезія фолікулів. Секреція естрадіолу теж прогресивно знижується до дуже малих концентрацій (20 пг/мл у сироватці, тоді як у нормі в молодих жінок вона становить 120 пг/мл).

Циклічні зміни концентрації естрогенів припиняються на період вагітності. Якщо запліднення відбулося, то секреція статевих стероїдів жовтим тілом не зменшується і дія їх на матку продовжується.

У деяких видів тварин жовте тіло продукує естрогени і прогестерон протягом усієї вагітності, а у людини – лише на ранніх стадіях. Надалі цю функцію бере на себе плацента (хоча жовте тіло на ранніх етапах вагітності і не деградує, бо його стимулює плацентарний гонадотропін – ХГ). Збереження жовтого тіла обумовлене тим, що хоріон починає продукувати ХГ вже через 2 тижні після овуляції. Поява ХГ в сечі лежить в основі майже всіх тестів на вагітність. У міру росту плацента починає продукувати все більшу кількість естрогенів і прогестерону, що супроводжується зниженням концентрації ХГ.

**Рецептори.** Рецептори естрогенів, як і рецептори андрогенів, існують у формі ядерних і мембраноасоційованих рецепторів. Відомі дві ізоформи мембраноасоційованих естрогенових рецепторів (ER) на мембрані чутливих клітин: ER $\alpha$  і ER $\beta$ . Залежно від фізіологічного стану організму в цілому і тканин статевого тракту зокрема, на поверхні чутливих клітин переважає та чи інша ізоформа ER. В умовах запалення, а також в умовах гіпоксії переважають ER $\beta$ . Рецептори естрогенів експресовані на широкому спектрі клітин і тканин, включаючи клітини імунної системи.

**Біологічні ефекти.** Естрогени здійснюють локальний вплив на яєчники, подібний тому, який здійснює на сім'яники тестостерон, тобто сприяють формуванню вторинних жіночих статевих ознак. У матці естрогени стимулюють ріст залозистого епітелію і служать гормонами росту для гладкої мускулатури. Епітелій піхви настільки чутливий до дії естрогенів, що біологічне визначення цих гормонів базується на дослідженні вагінальних мазків.

Вплив естрогенів на молочні залози найчіткіше прослідковується при вагітності, коли залозисті елементи цих органів зазнають сумісної дії естрогенів і прогестерону. Перші стимулюють ріст системи протоків, тоді як другий стимулює ріст самих залоз.

Естрогени спричиняють затримку азоту в організмі і зміни у водно-сольовому балансі. Естрогени істотно впливають на синтез ряду специфічних білків у печінці, таких як білки-переносники гормонів, фактори згортання крові (підвищення рівня яких спричиняє розвиток тромбоемболій), ангіотензиноген (зростання концентрації якого результується гіпертензією), зниження синтезу ліпопротеїнів високої щільності (як результат – зменшення захворюваності жінок репродуктивного віку на інфаркт міокарда у порівнянні з чоловіками того ж віку).

Якщо у дівчаток до завершення пубертатного періоду виникає недостатність естрогенів, то у них затримується закриття епіфізарних зон росту і дівчатка можуть вирости дуже високими. З дефіцитом естрогенів у постменопаузальний період пов'язане захворювання кісткової тканини у жінок – остеопороз (часті непередбачувані переломи).

Естрогени сповільнюють моторику в травному тракті і зумовлюють підвищення рівнів холестеролу у жовчі. Ці гормони модулюють синтез меланіну, підвищуючи утворення феомеланіну і знижуючи – еумеланіну. Це зумовлює

більш виразний рожевий відтінок шкіри у жінок. Естрогени беруть участь у функціонуванні легенів, сприяючи розвитку альвеол.

У експериментальних тварин великі дози естрогенів викликають рак естрогензалежних тканин, наприклад матки. Це явище легко пояснюється. Введення гормону різко стимулює мітотичну активність і поділ клітин. Якщо стимуляція достатньо інтенсивна і тривала, зростає статистична вірогідність соматичних мутацій, що можуть призвести до появи злоякісних клітин.

На модулюванні активності естрогенів базуються деякі схеми лікування злоякісних пухлин, пов'язаних з органами репродуктивної системи.

**Імуномодуляторна дія.** Імуномодуляторна дія естрогенів більш досліджена, ніж андрогенів і прогестинів. Вона охоплює всі рівні імунної системи. Естрогени, як і андрогени, індукують атрофію тимуса (див.табл.3). При вагітності, коли рівні як естрогенів, так і прогестерону підвищені, інволюція тимуса спостерігається вже на ранніх термінах і триває ще деякий час після пологів. Атрофія тимуса у вагітних мишей відбувається за рахунок зменшення популяції CD4+CD8+ тимоцитів і поширення популяції більш зрілих клітин.

Естрогенотерапія в інтактних самців також спричиняє перерозподіл субпопуляцій тимоцитів на користь зрілих клітин, однак серед цих зрілих клітин переважають тимоцити з фенотипом CD4+CD8-. Екзогенні естрогени стимулюють також процеси екстратимічного дозрівання Т-лімфоцитів, особливо в печінці. При цьому набувають функціональної зрілості і клітини з аутоспецифічністю (через відсутність негативної селекції). Саме цим фактом пояснюється підвищена захворюваність на аутоімунні патології серед жінок з посиленням синтезом естрогенів.

Естрогени чинять модуляторний вплив на розвиток В-клітин (див.табл.4). Відомо, що в своєму розвитку В-клітини проходять декілька стадій. Найперші лімфоїдні попередники – про-В-клітини експресують CD45R і лейкосіалін (CD45). На наступній стадії В-клітини перестають експресувати CD43 і на їх поверхні з'являється  $\mu$ -ланцюг. Це – пре-В-клітини. Далі відбувається експресія мембраноасоційованої форми IgM у незрілих В-лімфоцитів. І, нарешті, зрілі В-клітини коекспресують поверхнево-клітинні IgM і IgD. При вагітності кількість В-клітин, які знаходяться на всіх стадіях розвитку, крім про-В-клітин, зменшується в кістковому мозку. Цей ефект обумовлений у першу чергу естрогенами. Прогестерон у цих механізмах діє лише як синергіст. Стромальні клітини в кістковому мозку експресують рецептори для естрогенів. Механізм впливу естрогенів на В-лімфопоез опосередковується розчинними факторами, які секретують стромальні клітини (наприклад, IL-7). На периферії естрогени, незалежно від їх концентрації, посилюють антитілопродукцію.

Спрямованість решти модуляторних ефектів естрогенів на периферії визначається їх концентраційним рівнем у сироватці крові (**рис.5**). Високі рівні естрогенів характерні для періовуляторного періоду в менструальному циклі і для вагітності ( $10^{-10}$  і вище). Низькі сироваткові рівні естрогенів притаманні жінкам у постменопаузальний період ( $10^{-11}$  і нижче).

У високих концентраціях естрадіол стимулює **CD4+ Т-лімфоцити** до продукції IL-4, IL-2 і TNF, а також посилює експресію у цих клітинах транскрипційного фактору GATA-3 і регулятора транскрипції FoxP3, що сприяє диференціюванню цих клітин у регуляторні клітини. Загалом, естрогени сприяють протизапальній активації Т-лімфоцитів і диференціюванню їх у толерогенні ефektorні клітини. Однак у низьких концентраціях (притаманних постменопаузальному періоду) естрадіол може навіть незначно посилювати продукцію TNF CD4+ Т-клітинами.

У **моноцитах, макрофагах і дендритних клітинах (ДК)** естрадіол у високій концентрації гальмує як спонтанну, так і стимульовану продукцію прозапальних медіаторів (IL-6, IL-1 $\beta$  і TNF) при одночасній стимуляції синтезу і секреції протизапального IL-10. За умов зниження концентрації естрогенів цей гальмівний ефект зникає. Більше того, може мати місце помірна стимуляція продукції IL-1 $\beta$ . Подібну дію чинить естрадіол і на **клітини мікро/макроглії**: у високих концентраціях спричиняє їх протизапальну (нейропротекторну) активацію, пов'язану з продукцією TGF- $\beta$  і знижуючи продукцію прозапальних медіаторів і простагландинів.

Різні концентрації естрадіолу справляють полярну модуляторну дію на функції **НК-клітин**. У сироватці крові при кількісному вмісті, характерному для вагітності, естрадіол інгібує цитотоксичну активність цих клітин, а зниження рівня гормону до значень, притаманних дієструсу або проєструсу спричиняє посилення природної кілерної активності.

**Фібробласти** реагують на підвищені рівні естрадіолу посиленням експресії основного фактору росту фібробластів, остеопротегерину і тканинних інгібіторів металопротеаз при одночасному зниженні рівня синтезу MMP.

Під дією високих концентрацій естрадіолу **клітини гладеньких м'язів судин** посилюють продукцію протизапальних медіаторів.

У цілому треба зазначити, що естрогени чинять протизапальну імунomodulatory дію в концентраціях, характерних для періовуляторного періоду і, особливо, для вагітності. Це виявляється в інгібуванні експресії молекул адгезії, гальмуванні синтезу прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF) і посиленні синтезу протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) і ростових факторів (TGF- $\beta$ ). За відсутності запального стимулу – гальмують. Те ж саме можна сказати і стосовно естрогенової регуляції продукції активних форм кисню. Естрогени посилюють експресію антиапоптичного фактору bcl-1, однак під час вагітності ці гормони у високих концентраціях здатні викликати апоптоз активованих лімфоцитів. Фізіологічні концентрації естрогенів справляють антиоксидантний ефект, виконуючи функції донорів електронів. Високі рівні естрогенів у сироватці крові опосередковують гальмування міграції лейкоцитів. При високих рівнях (під час вагітності, наприклад) естрогени стимулюють ангіогенез. При цьому, за наявності запального стимулу (або в умовах гіпоксії) естрогени гальмують синтез фактору росту ендотелію судин (VEGF).

Зниження рівня естрогенів у постменопаузальний період пов'язане з вісцеральним накопиченням жирової тканини, клітини якої характеризуються секреторною активністю. До складу їх метаболітів входять адипоцитокіни: адипонектин, лептин і резистин. Підвищення рівнів цих адипоцитокінів пов'язане з розвитком атеросклерозу.

### **2.1.3. Прогестагени.** Основним природним прогестагеном є прогестерон.

**Будова.** див.п.2.2.1. «Будова андрогенів».

**Синтез.** Прогестерон синтезується клітинами надниркових залоз, клітинами тек фолікулів і навіть клітинами мозку. Однак основними продуцентами прогестерону є клітини жовтого тіла, а під час вагітності – клітини плаценти. Як і решта стероїдних гормонів, прогестерон утворюється з попередника – прегненолону (похідна холестеролу).

**Регуляція синтезу.** Синтез і секреція прогестерону регулюються ЛГ і ХГ, а також деякими цитокінами.

**Екскреція.** Див.п.2.2.2. «Екскреція естрогенів».

**Вікова динаміка:** Концентрація прогестерону знаходиться на низькому рівні до встановлення естрального (менструального) циклу. У межах менструального циклу сироватковий рівень прогестерону низький (до 2 нг/мл) на фолікулярній стадії і зростає після овуляції (5 нг/мл і вище). Під час вагітності рівень прогестерону істотно зростає (до 100-200 нг/мл). Після пологів - поступово знижується. У чоловіків рівень прогестерону аналогічний такому у жінок на фолікулярній стадії менструального циклу.

**Рецептори.** Рецептори прогестерону (ПР), як і рецептори інших статевих стероїдів, існують у вигляді ядерних рецепторів (див.п.2.2.1. «Рецептори андрогенів») і мембраноасоційованих рецепторів без власної тирозинкіназної активності. Відомі дві ізоформи ядерних рецепторів прогестерону (ПР-А, або  $\alpha$ -ізоформа, і ПР-В, або  $\beta$ -ізоформа).  $\alpha$ -ізоформа значно менше чутлива до дії прогестерону. Мембраноасоційований ПР має високий ступінь гомології з цитохромом b5. Цей рецептор також існує у вигляді кількох ізоформ:  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ , які характеризуються різним ступенем афінності при взаємодії з прогестероном. На різних стадіях менструального циклу, а також під час вагітності чутливі клітини характеризуються експресією різних ізоформ мембранних ПР. ПР (як ядерні, так і мембранні) експресовані на клітинах і тканинах статевого тракту. Експресія ПР регулюється естрогенами. Присутність ПР доведена на клітинах імунної системи.

**Біологічні ефекти.** В статевій системі прогестерон активує перехід ендометрія в секреторну фазу, що спричиняє потовщення слизового шару, стимулює продукцію цервікального слизу, знижує скоротливість гладких м'язів матки і інгібує лактацію під час вагітності.

Прогестерон, подібно до прегненолону і дигідроандростерону, належить до нейростероїдів, які у великій кількості продукуються в центральному відділі мозку. Нейростероїди чинять **нейропротекторну дію**, гальмуючи процеси апоптозу в мозку. Прогестерон покращує пам'ять і розумові здібності. У **дыхальному тракті** прогестерон гальмує бронхоспазм і посилює утворення бронхіального мукусу. У **травному тракті** знижує функціональну активність

жовчного міхура. Нормалізує **процеси згортання крові** і рівень цинку і міді в крові. Сприяє формотворчим процесам у кістках, зубах, яснах. Під дією цього гормону зростає синтез EGF і посилюється еластичність шкіри. Висловлюється припущення щодо гальмування прогестероном розвитку злоякісних новоутворень в ендометрії шляхом конкурентної взаємодії з естрогенами.

Синтетичні аналоги прогестерону – прогестини, широко використовуються в медицині для лікування ановуляторних кровотеч і непліддя. Прогестини є суттєвим компонентом контрацептивів. Препарати прогестинів успішно проходять тестування в лікуванні множинного склерозу, оскільки мають здатність стимулювати процес мієлінізації нервових волокон. Прогестини розглядаються як перспективні препарати для лікування травматичних ушкоджень мозку. Введення цих препаратів протягом 24 год. після травми мінімізує зону ушкодження мозку. Антагоністи ПР або їх селективні модулятори, такі як мефіпристон, застосовуються в медичній практиці як проабортивні препарати.

**Імуномодуляторна дія.** Прогестерон у концентраціях, характерних для раннього постовуляторного періоду і, особливо, для вагітності, чинить потужну протизапальну імуномодуляторну дію. Прогестерон посилює експресію протизапальних цитокінів (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, лейкоемічного інгібіторного фактору (LIF) та ін.) і ростових факторів (M-CSF, GM-CSF, TGF- $\beta$ ) епітеліальними клітинами, ДК і макрофагами, подібно до естрогенів. Прогестерон відіграє важливу роль у хомінгу NK-клітин у матці. Під дією прогестагенів посилюється синтез розчинних форм HLA-G та інших агонісів інгібіторних рецепторів NK-клітин. Прогестерон у концентрації, характерній для материнсько-фетального інтерфейсу, посилює експресію власних рецепторів на поверхні децидуальних активованих феталспецифічних  $\gamma/\delta$  Т-лімфоцитів, внаслідок чого підвищується чутливість цих клітин до дії прогестерону. Під дією прогестерону  $\gamma/\delta$  Т-лімфоцити починають синтезувати і секретувати прогестероніндукований блокувальний фактор (PIBF). Це білок з мол. масою 34 кДа, який, зв'язуючись з фосфоліпазою A2 (фермент, який гідролізує фосфоліпіди, що приводить до утворення арахідонової кислоти), інгібує синтез арахідонової кислоти (ключового метаболіту в процесі синтезу простагландинів- прозапальних медіаторів). PIBF індукує ядерну транслокацію STAT-6 (член родини STAT, який пов'язаний з активацією синтезу IL-4 та IL-13, а також відіграє ключову роль в Th2 поляризації імунної відповіді) і фосфорилування протеїнкінази-C, а також чинить негативний вплив на фосфорилування STAT-4 (член родини STAT, головний медіатор у генерації запалення). PIBF спричиняє посилену продукцію В-клітинами асиметричних антифетальних антитіл, які не здатні брати участі в реакціях антитілозалежної клітинної цитотоксичності. Цей блокувальний фактор бере участь у контролі синтезу прозапальних цитокінів, гальмуючи цей процес. PIBF також інгібує цитотоксичну активність NK-клітин, блокуючи їх дегрануляцію і вивільнення перфоринів. Крім того, він інгібує індуковану цитокінами (ІФН- $\delta$ , TNF- $\alpha$  і IL-2) трансформацію NK-клітин на агресивні лімфокінактивовані кілери (LAK).

**Прогестерон - найнеобхідніший для збереження вагітності статевий стероїд.**

## Висновок

Статевий диморфізм багатьох факторів імунологічної реактивності вказує на те, що статеві гормони здатні чинити модифікаційний вплив на показники імунітету. Крім того, для цілого ряду імунопатологій характерне переважання серед хворих осіб тієї чи іншої статі. Наприклад, серед хворих на системні колагенози (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, множинний склероз) переважають жінки, тоді як групу пацієнтів, хворих на подагру, складають в основному чоловіки. У зв'язку з тим, що статеві стероїдні гормони перебувають у тісній взаємодії з іншими гормонами і нейромедіаторами у складі гонадотропної гормональної системи, було висловлене припущення про здатність модулювати імунні реакції з боку інших членів цієї гормональної системи. Як показали результати численних досліджень, усі гормони гонадотропної системи характеризуються імуномодуляторною активністю. Модуляторна дія на клітини імунної системи в переважній більшості випадків опосередковується взаємодією зі специфічними рецепторами на поверхні (або в цитоплазмі) клітин-мішеней. Імуномодуляторна дія гіпофізарних гонадотропних глікопротеїнових гормонів реалізується головним чином через регуляцію синтезу статевих стероїдів. Тоді як інший гіпофізарний гормон – пролактин – впливає безпосередньо на клітини імунної системи завдяки експресії на їх поверхні специфічних рецепторів. Гонадотропні гормони здатні чинити модуляторний вплив на всіх рівнях імунної системи: як на рівні первинних лімфоїдних органів, так і на периферії, оскільки допоміжні клітини у складі первинних лімфоїдних органів (стромальні клітини кісткового мозку і ретикулоепітеліальні клітини тимуса) експресують рецептори до гормонів гонадотропної системи. Спрямованість імуномодуляторної дії гонадотропних гормонів залежить від їх концентрації, яка варіює на різних етапах репродуктивної функції.

## Контрольні запитання

1. Охарактеризуйте імуномодуляторну дію гіпофізарних гонадотропних глікопротеїнових гормонів.
2. Чи можна вважати пролактин специфічним імуномодулятором?
3. У чому полягають особливості імуномодуляторної дії андрогенів?
4. Дайте характеристику дозової залежності імуномодуляторної дії естрогенів.
5. Яке значення має імуномодуляторна дія прогестерону для процесу відтворення виду?

### Розділ 3. Імунітет у статевому тракті

Імунну систему можна розглядати як орган, що поширений по всьому тілу з метою забезпечення захисту організму від патогенів, у яку б частину тіла вони не потрапляли. У межах імунної системи розрізняють серію анатомічно відмінних компартментів (відділів), специфічно адаптованих для розвитку імунної відповіді на патогени в різних тканинах тіла. Одним з таких компартментів є лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками (**mucosal-associated lymphoid tissue (MALT)**), до складу якої і входить представництво імунної системи в статевому тракті. Найбільш дослідженим відділом **MALT** є лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками травного тракту (**gut-associated lymphoid tissue (GALT)**). **MALT** - найбільший компартмент імунної системи. Площа слизових поверхонь респіраторного, шлунково-кишкового та уrogenітального трактів становить понад 300 м<sup>2</sup>. Слизові оболонки особливо чутливі до інфекції, адже вони є тонким напівпроникним бар'єром між внутрішнім і зовнішнім середовищами, що визначається їх фізіологічними функціями: газообміну, поглинання і перетравлювання їжі, сенсорною активністю (очі, вуха і т.д.) і репродукції (піхва і матка). Саме через слизові оболонки переважна більшість інфекційних агентів потрапляє до тіла. Травний тракт є найбільшим порталом для потрапляння в організм широкого спектра патогенних мікроорганізмів з їжі, а нижній відділ урогенітального і верхній відділ респіраторного трактів – воротами інфекцій, що передаються статевим і повітряно-крапельним шляхом відповідно. Імунна система мусить підключати специфічні механізми, щоб уникнути сильної імунної відповіді на антигени їжі в травному тракті, а також на спермальні антигени в статевому тракті і одночасно відокремити і видалити патогенні мікроби, що можуть потрапити до організму. Ситуацію ускладнює присутність близько 10<sup>14</sup> бактерій-представників нормальної мікрофлори, які, окрім користі (конкуренція з патогенами за еконіші, синтез вітаміну К та деяких вітамінів групи В), за певних умов можуть опосередковувати захворювання. Отже, в **MALT** повинні однаково добре і оперативно спрацьовувати два імунологічні феномени: толерантність (до їжі в травному тракті і до алогенних сперми та зародку в репродуктивному тракті) і запальні реакції, спрямовані на захист цих компартментів і організму в цілому від бактеріальної, вірусної, паразитарної інфекції, злоякісної трансформації тощо.

**MALT** складається з двох компонентів: **ефекторних зон**, які містять лімфоцити, дифузно розташовані в епітелії і власній пластинці слизових оболонок (lamina propria), і **організованих лімфоїдних структур**, які відповідають за індуктивну фазу імунної відповіді (рис.6). Організовані лімфоїдні структури бувають двох типів: **конститутивні** (мезентеричні лімфовузли, пейерові бляшки в тонкому кишечнику, апендикс), які утворюються в процесі онтогенезу, та **індуктивні** (лімфоїдні утвори, поява яких спричинена локальною активацією імунної відповіді), що формуються в постнатальний період.

Поширеною формою імунної відповіді в слизових оболонках є місцевий імунітет, коли імунна відповідь, індукована в межах одного компартмента, значною мірою обмежується саме цим компартментом. Така форма імунної відповіді забезпечується присутністю на мембрані клітин імунної системи, які “мають прописку” в **MALT** хомінг (homing) рецепторів, які зв'язуються

лігандами, відомими як адресини (addressin), специфічно експресованими в тканинах **MALT**. Як незрілі лімфоцити, такі клітини мігрують з первинних лімфоїдних органів - кісткового мозку і тимуса - по кров'яному руслу для «зустрічі» в індуктивних зонах MALT з антигенами. У межах організованої лімфоїдної структури MALT вони набувають активованого ефекторного статусу. Звідси активовані лімфоцити переносяться по аферентних лімфоїдних протоках до торакальних (грудних) капілярів, звідки розносяться з кров'ю по всьому тілу (**рис.7**). В MALT вони повертаються з невеликих кровоносних судин, що супроводжують слизові поверхні. Ці судини експресують загальний **адресин слизових оболонок MAdCAM-1**. Клітини імунної системи, що “прописані” за цією адресою, мають відповідні хомінг-рецептори. У даному випадку це інтегрини  $\alpha 4$  і  $\beta 7$ . Таким чином, імунна відповідь, що була ініційована чужорідним антигеном в обмеженій ефекторній зоні, дисемінує в межах слизових поверхонь. Цей шлях перенесення лімфоцитів відрізняється від такого для решти периферичних лімфоїдних систем і паралельний йому (**рис.8**).

У різних відділах MALT набір адресинів різний. Це зумовлює диверсифікацію міграції лейкоцитів у травний, респіраторний та урогенітальний відділи. Серед молекул адгезії, що виконують роль адресинів у статевому тракті, переважає  $\alpha 4 \beta 1$ -інтегрин. Серед найвідоміших молекул адгезії (CD-44, L-селектин, CD-54, CD11b) більшість лейкоцитів статевого тракту експресують CD44 і зовсім не експресують L-селектин.

Відомо, що міграція лейкоцитів, крім молекул адгезії, контролюється комбінованою дією різних хемокінів та їх рецепторів. Специфічними для MALT хемокінами є CCL25, CCL9.

Переважаючим механізмом імунного захисту слизових оболонок є продукція гуморальних факторів імунітету.

### 3.1. Гуморальна імунна відповідь у репродуктивному тракті

“Першою лінією” гуморального захисту в нижньому відділі статевого тракту жінки і в статевому тракті чоловіка є **розчинні ефекторні молекули природної резистентності**. Антибактеріальні біологічно активні молекули **продукуються епітеліоцитами піхви і шийки матки, епітеліоцитами яєчок і сім'яних каналців, а також макрофагами, моноцитами, нейтрофілами та ін.** До них належать поверхнево-активні білки-колектини (A і D), фіколіни (L, M, N, P) дефензини ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), лізоцим, лактоферин тощо. Взагалі, на сьогодні відомо близько 720 антимікробних білків, що продукуються еукаріотичними клітинами. За мільйони років еволюції мікробні клітини так і не змогли сформувати резистентності до антимікробних пептидів. Це пов'язано, ймовірно, з тим, що мішенями дії антимікробних пептидів є невід'ємні структурні компоненти бактерій та їх фактори патогенності.

1. **Бар'єрні білки.** Непроникність структури епітелію статевого тракту як чоловіка, так і жінки запобігає вільному руху мікроорганізмів між слизовими поверхнями репродуктивної системи і кров'ю. Мукус, який є поверхневим (люмінальним) шаром слизових поверхонь статевого тракту, являє собою складну

екосистему, яка включає бактерії-коменсали, трофічні фактори, клітинний дебрис, протективні молекули. Основу мукусу складають муцини – секреторні молекули, які є видовженими фібрилярними білками, вкритими комплексами олігосахаридів, склад котрих варіює залежно від дієти, а також наявності тих чи інших видів бактерій-коменсалів. Муцини специфічно зв'язуються з патогенними бактеріями і вірусами, запобігаючи тим самим їх трансепітеліальному проникненню.

2. **Дефензини** - найбільш охарактеризовані катіонні антимікробні пептиди. Родина дефензинів людини налічує близько 6 членів підродини  $\alpha$ -дефензинів і близько 30 членів підродини  $\beta$ -дефензинів. Дефензини – це амфіпатичні сполуки, які називають природними антибіотиками.  $\alpha$ -дефензини продукуються головним чином мієлоїдними клітинами, такими як нейтрофіли (у статевому тракті чоловіка) і макрофаги (у нижньому відділі статевого тракту жінки).  $\beta$ -дефензини синтезуються і секретуються епітеліальними клітинами широкого спектра тканин (у тому числі і епітеліоцитами люмінальної поверхні піхви і шийки матки, а також епітеліоцитами сім'яних каналців у статевому тракті чоловіка). Дефензини синтезуються у вигляді препропептиду завдовжки 93-96 а.к., який містить сигнальний пептид, аніонний просегмент і С-кінцевий катіонний пептид. Відщеплення С-кінцевого катіонного пептиду відбувається за допомогою ряду протеолітичних ферментів - еластази, ММР та ін., джерелами яких є епітеліальні та мієлоїдні клітини у статевому тракті. Активний пептид невеликий за розміром (3,5-4,5 кДа, 29-35 а.к.) і характеризується широким спектром біологічної дії: бактерицидної, фунгіцидної та ін. Дефензини мають тривимірну  $\beta$ -складчасту структуру, в якій  $\beta$ -тяжі з'єднані між собою по залишках цистеїну. Дефензини  $\alpha$  забезпечують доступ клітинам імунної системи до васкуляризованих тканин. Їх синтез в статевому тракті індукцйбельний. Дефензини  $\beta$  синтезуються переважно конститутивно. Антимікробну і антивірусну дію спричиняють, створюючи пори в поверхневих структурах бактеріальних клітин і вірусів, що призводить до порушення іонного гомеостазу і загибелі останніх. У статевому тракті чоловіка і жінки присутні дефензини  $\beta 1$  і  $\beta 2$ . При цьому синтез  $\beta 1$  носить конститутивний характер, а  $\beta 2$  характеризується індукцйбельним (у відповідь на появу інфекційних агентів) синтезом. Мішенню дефензинів  $\beta$  є негативно заряджені фосфоліпідні компоненти бактеріальних мембран. Мембрани еукаріотичних клітин менш чутливі до дії дефензинів, оскільки, принаймні частково, до їх складу входять електрично нейтральні цвітеріонні фосфоліпіди і холестерол. Активність дефензинів залежить від іонної сили середовища. Дефензини, які продукуються нейтрофілами, потребують низької іонної сили. У сім'яній рідині активацію дефензинів здійснює еластаза, яку продукують семінальні нейтрофіли. В яєчках знайдено епідидимісспецифічний дефензиноподібний білок, названий Bin1b, що відповідає за антибактеріальний захист цієї зони яєчок.

Очищені препарати дефензинів у високих концентраціях мають протипухлинну активність. Культивування бластомерів миші з дефензинами протягом 48 год призводить до їх дегенерації, що дозволяє розглядати дефензини як потенційні контрацептивні препарати.

Дефензини можна вважати зв'язувальною ланкою між неспецифічною резистентністю і специфічним імунітетом, оскільки навіть у низьких концентраціях вони діють як хемоатрактанти для незрілих дендритних клітин і Т-лімфоцитів, залучаючи їх у місце бактеріальної інвазії.

У репродуктивному тракті жінки, крім нижнього його відділу, дефензини синтезуються клітинами залозистого епітелію ендометрія. При цьому рівень їх продукції знаходиться під контролем гормонів і варіює залежно від стадії менструального циклу (підвищується в секреторну фазу циклу безпосередньо перед менструацією).

3. **Кателіцидини** притаманні секретам слизових оболонок статевого тракту чоловіка. Подібно до дефензинів, секретуються у вигляді препропептидів, які містять N-кінцевий сигнальний пептид, проміжний регіон і C-кінцевий антимікробний пептид, який має надзвичайно мінливий амінокислотний склад. Консервативна частина молекули (близько 100 а.к.) за структурою подібна до кателіну – інгібітора цистеїнових протеаз. Як і у випадку дефензинів, активуються кателіцидини лише коли C-кінцевий пептид відщеплюється від консервативного (секреторного) компонента. Цей процес відбувається при дії еластаз, ММР та ін. ферментів. Кателіцидини мають  $\alpha$ -спіральну структуру. C-кінцевий пептид – лінійний пептид, що може набувати спіралізованої форми. Чим вищий ступінь його спіралізації, тим вища антибактеріальна активність. Активність кателіцидинів залежить також від рН (концентрації аніонів у середовищі). Механізм дії кателіцидинів такий. Вони вкривають поверхню мікробної клітини (вірусу) у формі мономерів і олігомерів. Існує концентраційна межа такого покриття для активації антимікробної дії. Мономерні форми кателіцидинів дифундують усередину поверхневого шару бактеріальної клітини (клітинна стінка + цитоплазматична мембрана (ЦПМ)) і спричиняють його дезінтеграцію, подібно до детергентів, формуючи міцели. У семінальній рідині присутній кателіцидин hCAP18, який містить активний пептид LL37. Основним джерелом кателіцидинів є семінальні нейтрофіли. Активні фрагменти кателіцидинів здатні зв'язувати і нейтралізувати бактеріальні ліпополісахариди. In vitro в очищеному вигляді у високих концентраціях активні пептиди кателіцидинів спричиняють токсичний ефект на еукаріотичні клітини.

Кателіцидини, подібно до дефензинів, діють як хемоатрактанти для нейтрофілів, моноцитів і Т-лімфоцитів (але не для ДК). Діють вони при цьому через G-білоквмісні рецептори на ліфоїдних клітинах.

4. **Інгібітори протеаз.** Протеолітичні ферменти – основні фактори вірулентності збудників інфекційних захворювань. Субстратами таких ферментів є шар кератиноцитів в епідермісі, базальна сполучна тканина, міжклітинний матрикс, стінки кровоносних судин та ін. Деградація білків хазяїна створює для патогенів поживне середовище і забезпечує проникнення всередину організму. Зважаючи на це, саме інгібітори протеаз можна розглядати як одні з ключових антибіотичних препаратів.

У статевому тракті чоловіка присутні щонайменше три категорії інгібіторів ферментів :  $\alpha$ 2-макроглобулін, серпін (інгібітор лейкоцитарних протеаз), цистатин С (інгібітор цистеїнових протеаз).

$\alpha$ 2-макроглобулін охоплює протеазу-мішень, фізично блокуючи їй доступ до субстрату, і опсонізує її поверхню для деструкції макрофагами.

Субстратом серпіну (низькомолекулярного, подібно до дефензинів, катіонного неглікозильованого пептиду) є трипсиноподібні протеази (зимогени) (еластази, катепсин G, компоненти комплементу). Крім того, його мішенями є цілий ряд протеаз мікроорганізмів, вірусів (у тому числі вірусу імунодефіциту людини (HIV)), грибів та ін. Дія серпіну сайтспецифічна. Він вбудовується на межі поєднання активного центру протеази з апоферментом. Змінює при цьому конформацію фермента-мішені і позбавляє його протеолітичної здатності. У такий же спосіб діє і інгібітор цистеїнових протеаз – цистатин.

**5. Ліпокаліни.** У найбільшій кількості ліпокаліни містяться в сльозах (поряд з IgA, лізоцимом, лактоферином, цистатином) і складають 20% загальної кількості сльозових білків. Присутні ліпокаліни і в статевому тракті чоловіка: у простаті і секретах гермінативного епітелію, а також у фолікулярній рідині і цервікальному слизі у жінок. Ліпокаліни являють собою циліндричні, невеликі за розмірами білки. Механізм їх антибактеріальної дії невідомий. Охарактеризована здатність цих білків зв'язувати і транспортувати невеликі гідрофобні молекули. Завдяки цій здатності ліпокаліни називають ще проальбумінами.

**6. Лектини. Колектини A і D** – розчинні молекули, присутні в плазмі крові і в секретах слизових поверхонь. Належать до родини кальцієзалежних лектинів. Мають комплексну будову: три колагенові ланцюги, об'єднані разом, на С-кінцях яких розміщені три лектинових (або вуглеводрозпізнавальних домени (carbohydrate-recognition domains (**CRD**)). CRD забезпечують розпізнавання вуглеводних залишків або заряджених сайтів (ділянок) на поверхні мікробних клітин, алергенів або мертвих клітин (апоптичних тілець). Колагеновий регіон взаємодіє з рецепторними структурами на поверхні фагоцитів, забезпечуючи утилізацію опсонізованої структури. Рецепторною структурою, що зв'язує колагеновий домен колектинів, є комплекс калретикулін:CD91.

**Фіколіни (L, M, H, P)** – розчинні молекули, присутні в плазмі крові і в секретах слизових поверхонь. За структурою подібні до колектинів: складаються з трьох колагенових тяжів, з'єднаних з фібронектиноподібними доменами, які забезпечують розпізнавання вуглеводних залишків на поверхні мікробних клітин, алергенів або мертвих клітин (апоптичних тілець). На відміну від колектинів, ефекторні функції яких полягають у нейтралізації, аглютинації і опсонізації (безпосередній) патогенів, функції фіколінів зводяться до активації МВ-лектинового шляху каскаду комплементу.

**7. Лактоферин** - трансфериноподібний одноланцюговий глікопротеїн з мол.масою 78 кДа. Антибактеріальна його дія полягає у нейтралізації 1-2 молекул тривалентного заліза, міді, цинку, марганцю та інших іонів металів, що зумовлює обмеження трофічних факторів для мікроорганізмів. Крім того, лактоферин здатний проникати в бактеріальні мембрани і руйнувати ліпополісахарид (ЛПС). Присутній у сльозах, грудному молоці, а також у спермі, цервікальному слизі, перитонеальній рідині.

**8. Лізоцим.** Широко розповсюджений у біологічних рідинах. Секретується переважно макрофагами (у тому числі і тестикулярними, цервікальними і

вагінальними). Антимікробна дія полягає в тому, що він каталізує лізис клітинної стінки, руйнуючи зв'язки між N-ацетилмурамовою кислотою і N-ацетилглюкозаміном у складі пептидоглікану.

У секретах слизових поверхонь статевого тракту як чоловіка, так і жінки ефекторні молекули часто перебувають у вигляді полікомпонентних агрегатів, до складу яких можуть входити одночасно колектини, фіколіни і дефензини тощо. Така форма існування ефекторних білків робить їх максимально ефективними в антиінфекційному захисті. Частина білків існують у вигляді моноагрегатів і поодиноких молекул. Така форма існування властива, зокрема, фіколінам. Фізіологічне значення цього феномена було з'ясоване, коли на модельних системах була доведена участь фіколінів у процесах тканинного гомеостазу: фіколіни опсонізують поверхні апоптичних тілець для утилізації макрофагами. При цьому щільність опсонізації достатньо низька.

Крім зазначених вище ефекторних молекул неспецифічного імунітету, **епітеліоцити нижнього відділу статевого тракту є джерелом широкого спектра цитокінів.** При цьому треба зазначити, що цитокіновий спектр відрізняється у різних субкомпартментах нижнього відділу статевого тракту жінки.

Інтроїтус (вагінальний отвір) і ектоцервікс (вужча (довжина 3 см, діаметр 2,5 см) нижня частина шийки матки, розташована ближче до піхви) складають так звану нестерильну зону нижнього відділу статевого тракту. Цитокіновий спектр епітеліоцитів цієї зони досить обмежений (IL-8, M-CSF, TGF- $\beta$ 1).

Ендоцервікальні (ендоцервікс, або ендоцервікальний канал, – це прохід між нестерильним відділом статевого тракту і порожниною матки, довжина якого близько 7 мм, а ширина варіює) епітеліоцити продукують значно ширший спектр цитокінів : IL8, IL-6, IL-7, M-CSF, TGF- $\beta$ 1, RANTES (хемоаттрактанти для Т-лімфоцитів та моноцитів) та ін.

Необхідно відмітити, що конститутивний синтез і секреція прозапальних цитокінів епітеліоцитами всіх зазначених субкомпартментів нижнього статевого тракту збалансована конститутивною продукцією протизапальних медіаторів, таких як простагландин E2, що дозволяє утримувати нейтральний баланс цитокінів. Поява загрози інфекції спричиняє зсув балансу цитокінів, що продукуються конститутивно, за рахунок індукбельного посилення дії цитокінів прозапальної спрямованості. У той же час поява сперми спричиняє зсув цитокінового балансу в бік продукції протизапальних медіаторів.

Важливими гуморальними факторами імунного захисту слизових оболонок є антитіла. Гуморальний захист слизових поверхонь забезпечується антитілами переважно IgA ізотипу. Серед цих антитіл присутні як преімунні поліспецифічні антитіла, так і антигеніндуковані антитіла. Більша частина цих антитіл продукується локально і лише невеликий відсоток потрапляє в слизові оболонки з циркуляції. Секреторні IgA і IgG, що продукуються локально, складають більшість усіх антитіл, що виникають в організмі за добу. IgA присутній у людини у вигляді двох ізотипових форм: IgA1 і IgA2, відрізняються за білковою і вуглеводною структурою, поширенням у різних рідинах тіла і ефекторними функціями.

Антивіральні антитіла (в тому числі і антитіла проти HIV) належать до субкласу IgA1, тоді як антиліпополісахаридні і антиполісахаридні антитіла представлені головним чином IgA2 субкласом. Головними компартментами, в яких міститься IgA, є секрети слизових оболонок і кров. У крові IgA здебільшого знаходиться у формі мономера, і співвідношення IgA1 до IgA2 становить 4:1. У секретах слизових оболонок IgA майже ексклюзивно продукується у формі димеру, і співвідношення IgA1 до IgA2 становить 3:2. Однак співвідношення субкласів IgA в межах MALT також варіює. У респіраторному тракті і секретах верхнього відділу кишечника знаходиться переважно IgA1, тоді як у товстому кишечнику і прямій кишці співвідношення субкласів становить 1:1. Така ж картина спостерігається і в жіночому репродуктивному тракті. Ряд патогенів мають протеолітичні ферменти, здатні руйнувати IgA1, тоді як IgA2 більш стійкий до протеолізу. Антиінфекційний гуморальний захист слизових оболонок статевого тракту відбувається на трьох основних рівнях. Перші два рівні – це так званий неімунний захист: пасивний (синтез протективного слизу, зміна рН і епітеліальний бар'єр) і активний (секреція гуморальних розчинних факторів, таких як лактоферин, цитокіни тощо). Коли ж інфекція долає перші два рівні, прогресивно розвивається третя лінія захисту – імунна. Імунний гуморальний захист статевого тракту має унікальні, відмінні від решти слизових поверхонь, особливості. У репродуктивному тракті жінки рівні імуноглобулінів і їх ізотипний розподіл знаходяться під впливом гормонів, що не є типовим для решти зовнішніх секретів. На відміну від більшості зовнішніх секретів (слина, слюзи, молоко і кишкові рідини) у цервікальному слизі рівень IgG значно вищий, ніж IgA. Рівноважне співвідношення субкласів IgA1 і IgA2 і переважання полімерних форм IgA (**pIgA**) у цервікальних секретах свідчить про локальну продукцію цих імуноглобулінів.

Існують спеціальні механізми секреції полімерних форм IgA і IgM у межах MALT. Зручною ілюстрацією є механізм їх утворення в травному тракті. pIgA і pIgM синтезуються у травному тракті плазматичними клітинами, локалізованими в lamina propria, і транспортуються в травний тракт завдяки незрілим епітеліальним клітинам, локалізованим в основі крипт тонкого кишечника. Ці клітини експресують полімерний імуноглобуліновий рецептор на базолатеральній поверхні. Цей рецептор зв'язує pIgA або pIgM і переносить антитіла шляхом транцитозу до люмінальної поверхні травного тракту. Досягаючи люмінальної поверхні ентероцитів антитіла вивільняються в секрет шляхом протеолітичного відщеплення екстрацелюлярного домену pIgA-рецептора. Секретовані антитіла накопичуються в слизовому шарі, що лежить поверх клітин епітелію, де вони можуть зв'язувати і нейтралізувати патогени та їх токсичні продукти (**рис.9**).

Імуногістохімічні дослідження тканин репродуктивного тракту показують, що більшість імуноглобуліновмісних і імуноглобулін-секретуючих клітин зосереджена в ендцервіксі, на відміну від ектоцервікса, фалопієвих труб і піхви. Переважають IgA- і IgG-секретуючі клітини. Майже всі клітини-продуценти IgA містять J-ланцюг – маркер синтезу pIgA. Антитіла цього типу являють собою головні медіатори специфічної імунної відповіді у статевому тракті. Одношарові епітеліальні клітини фалопієвих труб, матки, ендцервікса і ектоцервікальних залоз експресують полімерний імуноглобуліновий рецептор (**pIgR**;

екстрацелюлярна частина так званого секреторного компонента (SC) – члена надродини імуноглобулінів, необхідного для селективного транспорту локально продукованих pIgA), що свідчить про активний трансепітеліальний транспорт pIgA. Механізми, які забезпечують появу IgG у цервіковагінальних секретах, на сьогодні не з'ясовані. Антитіла, які продукуються локально і транспортуються з крові у тканини матки, забезпечують гуморальну імунну відповідь у вагінальному каналі. Гістеректомія (видалення матки) призводить до значного зниження рівня імуноглобулінів у піхві.

На відміну від одношарового епітелію, багатошаровий епітелій піхви не містить pIgR (хоча субепітеліальна сполучна тканина містить окремі J-позитивні IgA-продукуючі плазматичні клітини). Окремі IgA- і IgG-позитивні клітини виявляються на люмінальній поверхні піхви. Такі клітини містять легкі ланцюги імуноглобулінів, але не містять трансферин і IgM. Вірогідно, певна популяція епітеліальних клітин у багатошаровому епітелії піхви може набувати статусу плазматичних клітин. Однак механізм продукції і функціональне значення інтраепітеліальних імуноглобулінів у захисті слизової поверхні піхви залишаються нез'ясованими.

**Яке ж походження попередників плазматичних клітин репродуктивного тракту?** Дослідженнями останніх років показано, що головним джерелом таких клітин є організовані лімфо-епітеліальні структури в межах шлунково-кишкового і респіраторного трактів (мигдалики піднебіння, язика і носоглотки). Ці попередники, здатні до синтезу IgA, дозрівають у мезентеріальних лімфовузлах і потрапляють у циркуляцію через грудні протоки. Звідси вони мігрують як клітини пам'яті до екзокринних тканин по всьому тілу. Далі вони оселяються в lamina propria кишкового, респіраторного і репродуктивного трактів, а також в молочних, слинних і лакримальних залозах, де відбувається їх кінцеве диференціювання в IgA плазматичні клітини під впливом локально продукованих цитокінів.

Лімфоїдні тканини, такі як мигдалики піднебіння, язика і носоглотки, стратегічно розташовані на початку травного і дихального трактів. Вони постійно контактують з численними антигенами їжі та повітря і мають структурні риси, подібні як до лімфовузлів, так і до лімфоїдних тканин, асоційованих зі слизовими оболонками. Лімфоепітелій цих структур містить М-клітини для селективного поглинання антигенів. Крім того, у цих структурах є Т-, В-лімфоцити, плазматичні клітини, антигенпроцесуючі і антигенпрезентуючі клітини (АПК).

Останні декілька років особливого значення науковці надають індуктивним місцям (для генерації системної імунної відповіді та імунної відповіді в слизових оболонках), які знаходяться в носовій порожнині і не стимулюються за оральної імунізації. Віральні і бактеріальні антигени, введені в носову порожнину, індукують сильнішу імунну відповідь у локальних секретах, таких як слина і, що найдивніше, у секретах жіночого репродуктивного тракту. Паралельно розвивається і системна імунна відповідь. Вагінальні антитіла, продуковані у відповідь на інтраназальну вакцинацію, персистують локально щонайменше рік. Термін їх існування може бути подовжений локальними бустерними ін'єкціями антигену. На сьогодні проходять стадію розробки інтраназальні способи вакцинації для індукції імунної відповіді в статевому тракті.

Індуктивними місцями для стимуляції антитілогенезу у нижніх відділах травного тракту та у статевому тракті вважаються Пейєрові бляшки і апендикс, а також індуктивні фолікулярні структури, у товстому кишечнику і, особливо, в прямій кишці. Відсутність у репродуктивному тракті жінки конститутивних організованих лімфоїдних структур обумовлює неефективність локальної інтравагінальної імунізації. Однак, інтравагінальна імунізація має свої ексклюзивні наслідки, пов'язані з розвитком толерантності, які можуть бути використані для боротьби з непліддям імунного генезу, а також з деякими аутоімунними захворюваннями.

Індукція імунної відповіді в статевому тракті різними способами імунізації має надзвичайне значення для розробки методів профілактики урогенітальних інфекцій, у тому числі і AIDS. Нещодавно на тваринних моделях доведено, що послідовні вагінальна, ректальна і оральна імунізації сприяють генерації потужної як системної, так і локальної (у слизових оболонках статевого тракту) антивірусної імунної відповіді. Натомість, для генерації антигонококової імунної відповіді більш адекватною вважається інтрагастральна і інтраназальна імунізації.

Імунна відповідь у слизових оболонках репродуктивного тракту жінки знаходиться під сильним впливом гормонів, рівень яких, у свою чергу, зазнає регулярних ритмічних (менструальний цикл) і нерегулярних (вагітність) коливань. Ще одним дієвим чинником для регуляції гуморальної імунної відповіді в репродуктивному тракті є паракринна продукція різноманітних цитокінів. Серед них критичну роль відіграє **IL-6**. Модельні тварини, яким здійснювали спрямовану деструкцію генів, що кодують цей цитокін, втрачали здатність продукувати антивіральні антитіла в MALT. IL-6 продукується епітеліальними і стромальними клітинами матки, епітеліальними клітинами тонкого кишечника і епітеліальними клітинами молочних залоз. Продукція IL-6 знаходиться під впливом статевих гормонів. Так, естрадіол, рівень якого максимальний на стадії, що передує овуляції, посилює продукцію IL-6 у репродуктивному тракті, що позначається на рівні секреції S-IgA. У період овуляції і одразу ж після неї серед гормонів переважає прогестерон, дія якого протилежна дії естрадіолу. Під впливом прогестерону синтез і секреція IL-6 знижуються, внаслідок чого знижується рівень секреторних імуноглобулінів. Такий перебіг подій – превентивний захід для запобігання імунному перешкодженню запліднення. Адже в цей час до репродуктивного тракту жінки ймовірним є потрапляння сперми, яка являє собою суміш чужорідних антигенів. Ефект прогестерону забезпечує депресію спермоспецифічної імунної відповіді. Порушення цього механізму спричиняє появу антиспермальних антитіл, функціональне значення яких буде детально розглянуте при описі імунних механізмів, що супроводжують запліднення.

### **3.2.Клітинний імунітет репродуктивного тракту**

У слизових оболонках статевого тракту міститься достатньо велика кількість клітин імунної системи, які локалізуються в lamina propria та в епітеліальному шарі. У lamina propria присутні Т- і В-лімфоцити, НК-клітини, нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли та поодинокі базофіли. У структурі епітелію переважають

Т-лімфоцити. Клітинний репертуар ефекторів імунітету у верхньому і нижньому відділах статевого тракту відрізняються.

**Нижній відділ репродуктивного тракту (vagina, cervix).** В нижньому відділі статевого тракту жінки розрізняють чотири дискретних зони :

- 1) інтроїтус (вхідні ворота) – зона, вкрита кератинізованим, багатошаровим (лускатим) епітелієм, подібно до шкіри;
- 2) слизова поверхня піхви, яка вкрита беззалозистим, некератинізованим багатошаровим (лускатим) епітелієм;
- 3) ектоцервікс, який вкритий слизовим шаром, гістологічно подібним до попереднього;
- 4) ендцервікс, який містить простий колонковий епітелій з деякою кількістю простих трубчастих залоз.

Між екто- і ендцервіксом розташована зона переходу, або трансформаційна зона. Зазначені зони відрізняються за субпопуляційним складом лімфоїдних клітин і, як наслідок, за характером імунних реакцій і чутливістю до інфекцій. Значна роль у розвитку клітинної імунної відповіді на генітальні інфекції належить епітеліальним клітинам.

**Лейкоцитарний репертуар нижнього відділу статевого тракту.** Слизові поверхні нижнього відділу статевого тракту містять епітеліальний шар і шар lamina propria, товщина якого варіює залежно від ступеня васкуляризації. Ступінь васкуляризації, у свою чергу, залежить від фази менструального циклу. Вагінальні і цервікальні лейкоцити розташовані як у межах епітелію (інтраепітеліальні лейкоцити (IEL)), так і в структурі lamina propria. У різних ділянках нижнього відділу статевого тракту кількість і популяційний склад лейкоцитів варіюють.

**Піхва.** Відмінною ознакою стінки піхви є в'яча структура lamina propria. При цьому васкуляризовані виступи сполучної тканини глибоко занурені в товщу епітеліального шару. Ця обставина обумовлює наявність серед популяції вагінальних лейкоцитів двох категорій клітин :

1. Клітини, що мають специфічний хомінг на слизових поверхнях. Експресують CD103 маркер (CD103 – головний антиген лімфоцитів слизових поверхонь. Трансмембранна молекула типу I ( $\alpha$ E ланцюг інтегрину). Мол. маса 175 кДа (складається з двох субодиниць, поєднаних дисульфідним зв'язком). Ліганди : Е-кадгерин,  $\beta$ -ланцюг гетеродимеру інтегрину  $\alpha$ E $\beta$ 7. Експресується більше ніж 90% IEL в GALT, молочних залозах, респіраторному тракті, репродуктивному тракті, слинних залозах. Бере участь у тканиноспецифічному утриманні лімфоцитів на епітелії слизових оболонок і, можливо, виконує допоміжну функцію в активації IEL).

2. клітини, що не експресують CD103 маркер, а, натомість, експресують CD62L маркер (L-селектин з доменом лектину типу C). Мол. маса 95 (65) кДа. Експресований на більшості В-клітин периферичної крові, Т-клітинах, моноцитах, деяких NK-клітинах і т.д. Ліганди: молекули адгезії. Опосередковує хомінг лімфоцитів до ендотелію судин периферичних лімфоїдних органів і рух лейкоцитів на активованому ендотелії в зонах запалення, що характеризує їх як транзиторні клітини, які надходять у сполучну тканину піхви по густій

васкулярній сітці, не утримуючись при цьому молекулами адгезії слизових поверхонь статевого тракту.

Переважаючою популяцією вагінальних лейкоцитів є CD8+ Т-лімфоцити. При цьому в епітеліальному шарі знаходяться CD8+CD45R0+CD103+ Т-лімфоцити, а в lamina propria CD8+CD45RA+ клітини, частина з яких експресує CD103 маркер, а частина - CD62L. CD62L+CD8+CD45RA+ Т-лімфоцити експресують TIA1 антиген (білок, характерний для цитотоксичних Т-лімфоцитів і природних кілерів з цитотоксичною функцією). Такі клітини концентруються вздовж судин війок lamina propria. Крім CD8+ Т-лімфоцитів серед вагінальних лейкоцитів присутні в незначній кількості CD4+ Т-лімфоцити, CD68+ макрофаги і дендритні клітини (клітини Лангерганса), сконцентровані в епітеліальному шарі.

Отже, епітеліальний шар піхви містить незначну кількість лімфоїдних клітин, серед яких присутні як ефекторні клітини, так і АПК. Сполучна тканина інфільтрована переважно CD8+ Т-лімфоцитами, які не експресують маркер цитотоксичних ефекторів і діють як регуляторні клітини. Незначна частина ефекторних CD8+ Т-лімфоцитів є транзиторною популяцією.

**Шийка матки.** Переважаючою популяцією лейкоцитів шийки матки, як і піхви, є CD8+ Т-лімфоцити. Практично всі вони експресують CD103 маркер. При цьому в епітеліальному шарі концентруються клітини пам'яті (CD45R0+), а в сполучній тканині – ефекторні клітини (CD45RA+). Більшість цервікальних CD8+ Т-лімфоцитів експресують маркер цитотоксичності TIA1 (на відміну від вагінальних аналогів). CD4+ Т-лімфоцити, як і в піхві, у шийці матки знаходяться в невеликій кількості. В епітеліальному шарі шийки матки присутня достатньо велика (у порівнянні з піхвою) кількість CD1a+ дендритних клітин, помірна кількість макрофагів, поодинокі CD57+, CD56+ клітини (природні кілери), γδ Т-лімфоцити і В-лімфоцити. Усі вони зосереджені головним чином в епітелії трансформаційної зони шийки матки.

**Особливості антигенпрезентації в нижньому відділі репродуктивного тракту.** Для репродуктивного тракту особливу загрозу являють інфекції, які передаються статевим шляхом. Деякі з цих захворювань можуть бути летальними (Human Immunodeficiency Virus, Human Papilloma Virus та ін.), деякі можуть мати наслідком істотні порушення репродуктивної функції і непліддя (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae). Хламідіоз, зокрема, призводить до тубального (трубного) непліддя (порушення функцій фаллопієвих труб). Воротами для таких інфекцій є нижній відділ репродуктивного тракту (піхва і шийка матки). Це обумовлює необхідність присутності механізмів “агресивної” імунної відповіді в цих компартментах. З іншого боку, саме піхва і шийка матки інтенсивно колонізовані бактеріями-коменсалами, а також регулярно стикаються зі сперматозоїдами, що потребує толерогенної поляризації імунної відповіді. Спрямованість імунної відповіді в статевому тракті започатковується на етапі розпізнавання і презентації антигенів. Диверсифікація процесингу як екзогенних, так і ендогенних білків для презентації їх молекулами МНС Т-лімфоцитам визначає АПК як головні регуляторні клітини в процесі спрямування імунної відповіді. Серед АПК у нижньому відділі статевого тракту слід виділити два типи клітин:

**1.Епітеліоцити.** Мікроструктура епітеліальних клітин верхнього (“стерильного”) і нижнього (“нестерильного”) відділів репродуктивного тракту жінки відрізняється. Відрізняється і їх функціональне навантаження. Епітеліальні клітини нижнього відділу репродуктивного тракту здатні до трансцитозу, подібного до такого у М-клітин в GALT. М-клітини самі не здатні процесувати антиген – вони не експресують МНС II молекул. Зате вони поглинають антиген з просвіту уrogenітального тракту шляхом ендоцитозу або фагоцитозу (**рис.10**). Захоплений матеріал транспортується через цитоплазму у везикулі до базальної мембрани і далі вивільнюється в міжклітинний простір. Цей процес називається **трансцитозом**. На своїй базальній поверхні М-клітина інтенсивно оточена підлеглими лімфоцитами і АПК, які підбирають вивільнений матеріал з М-клітин. АПК процесують антигени і прямують до організованих лімфоїдних структур, де презентують антигени наївним лімфоцитам. Цими АПК є дендритні клітини. Епітеліоцити верхнього відділу репродуктивного тракту не мають здатності до трансцитозу. Однією з особливостей функціонування епітеліоцитів у статевому тракті є керованість їх функцій з боку гормонів гонадотропної системи завдяки наявності відповідних рецепторів у цитоплазмі і на поверхні цих клітин.

**2.Дендритні клітини.** У нижньому відділі репродуктивного тракту жінки серед АПК переважають клітини Лангерганса. Розташовані вони переважно в слизовому епітелії та lamina propria піхви і шийки матки і знаходяться в оточенні специфічних епітеліальних клітин, які циклічно змінюються під впливом гормонів (протягом менструального циклу) та несприятливих факторів. Ці клітини Лангерганса є початковою точкою аферентної ланки локальної імунної відповіді в репродуктивному тракті. Вони, як і епітеліоцити, також дуже чутливі до зміни концентрації гормонів. Інтенсивність антигенпрезентації підвищується в проєструсі – стадії, яка безпосередньо передуює овуляції (секреторна фаза менструального циклу у жінки), коли рівні естрадіолу максимальні. Найнижчий рівень антигенпрезентації спостерігається вже через 24 год, під час еструсу, коли відбувається овуляція і існує потенційна можливість запліднення (потрапляння сперматозоїдів; лютеальна фаза менструального циклу у жінки). Цей етап характеризується максимальним рівнем прогестерону. Таким чином ендокринна супресія імунної відповіді мінімізує ризик розвитку антиспермального імунітету, який може стати причиною непліддя імунного генезу.

Популяція ДК репродуктивного тракту гетерогенна і містить декілька структурно і функціонально відмінних субпопуляцій: CD8 $\alpha$ +CD11b- (лімфоїдні), CD8 $\alpha$ -CD11b+ (мієлоїдні) і CD8 $\alpha$ -CD11b- (плазмацитоїдні). Розвиток двох останніх субпопуляцій регулюється хемокіном **CCL-20**. Їх функціональною відмінною особливістю є продукція протизапальних цитокінів, у першу чергу IL-10. Такі ДК здатні поляризувати антигенспецифічні Т-лімфоцити до продукції Th2-цитокінів (у першу чергу TGF- $\beta$ ) та IL-10 і розглядаються як індуктори локальної толерантності. Саме цей тип ДК переважає в нестерильній зоні нижнього відділу статевого тракту (інтродітус, ектоцервікс). Лімфоїдні (прозапальні) ДК сконцентровані в стерильній зоні нижнього відділу статевого тракту (ендоцервікс). У верхньому відділі статевого тракту (матка, фаллопієві труби, яєчники) ДК відсутні.

**Диверсифікація імунної відповіді на бактерії-представники нормальної мікрофлори і патогенні бактерії у «нестерильному» відділі статевго тракту** відбувається перш за все на рівні епітеліальних клітин (рис.11). Причин такої диверсифікації є декілька:

1. У структурі мікроорганізмів-коменсалів (у тому числі і на їх поверхні) відсутні фактори патогенності, на відміну від інвазивних патогенних бактерій. Це призводить до зниженої реакції на них епітеліальних клітин.

2. Експресія toll-like рецепторів – основних рецепторів для розпізнавання бактеріальних антигенів (TLR) – знижена на епітеліальних клітинах нестерильного відділу статевго тракту: експресія TLR4 і MD2 знаходиться на низькому рівні (що призводить до формування слабкої реакції на один з основних бактеріальних антигенів – ЛПС), TLR1, TLR2, TLR6 експресовані на поверхні епітеліоцитів нижньої нестерильної зони статевго тракту, однак трансдукція сигналів від цих рецепторів усередину клітини редукована через їх низьку щільність на клітинній поверхні і через гіперекспресію специфічних інгібіторних молекул – Tollip (інгібіторний білок, який містить Toll/IL-1R домен) і SIGIRR (TIR8) (single Ig IL-1R-related molecule), зв'язаних із сигнальними шляхами. TLR5 (рецептори для бактеріальних флагелінів) розташовуються як на апікальній поверхні епітеліоцитів, так і на базолатеральній. Коменсали контактують з епітеліоцитами на апікальній (люмінальній) поверхні і при цьому не секретують мономерної форми флагеліну, а отже, не активують запальної відповіді через TLR5. Бактерії, що зв'язуються з TLR5 на базолатеральній поверхні, – це інвазивні патогени, що подолали епітеліальний бар'єр і секретують мономер флагеліну. Такі бактерії будуть активувати синтез і секрецію епітеліоцитами хемокіну CCL20 (хемокін, що забезпечує рекрутинг незрілих ДК), а також IL-8 і MIP3 $\alpha$ , що призводитиме до розвитку запалення.

3. Нормальна мікрофлора, на відміну від патогенної, колонізує слизові оболонки ще в процесі їх розвитку (у ранній постнатальний період). Структурні компоненти і метаболіти бактерій-коменсалів регулюють формування структури і функцій епітелію слизових оболонок репродуктивного тракту: активують проліферацію епітеліоцитів, стимулюють синтез білків, які утворюють непроникні перетинки між епітеліоцитами (наприклад, ZO1) і зміцнюють бар'єрну функцію епітеліоцитів.

4. Саме присутність нормальної мікрофлори забезпечує рекрутинг (залучення) і хомінг (заселення) лімфоїдних клітин у слизові оболонки статевго тракту, активуючи експресію епітеліоцитами молекул адгезії. При цьому ЛПС непатогенних бактерій активує експресію епітеліоцитами протизапальних форм HSP і стимулює розвиток антигенспецифічних регуляторних CD8<sup>+</sup> і CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, які надалі забезпечують диверсифікацію імунної відповіді на патогенні і непатогенні мікроорганізми.

Отже, нормальна мікрофлора, колонізуючи слизові оболонки статевго тракту під час їх розвитку спричиняє імпринтинг (програмування) ефекторів імунної системи і диверсифікацію імунних реакцій по відношенню до коменсалів і патогенів. Недостатність TLR-сигналінгу у нестерильному відділі нижнього

статевого тракту компенсується інтенсивною продукцією гуморальних антибактеріальних факторів.

**Лейкоцитарний репертуар ендометрія.** Ендометрій має два шари: функціональний (functionalis) і базальний (basalis). Функціональний шар розташований ближче до люмінальної поверхні і відшаровується під час менструації. Кровозабезпечення цієї зони ендометрія здійснюється спіральними артеріолами, розгалуженими в сітку капілярів (**рис.12**). Базальний шар розташований далі від просвіту матки і містить усі елементи, необхідні для відновлення структури ендометрія після менструації. Кровозабезпечення базального шару здійснюється прямими, неспіралізованими артеріями.

Субпопуляційний склад лейкоцитів ендометрія дуже різноманітний і динамічний. Він змінюється майже щоденно, паралельно зі змінами рівнів гормонів у межах менструального циклу. Найбільша кількість лейкоцитів в ендометрії спостерігається перед менструацією. Як правило, лімфоїдні клітини в ендометрії мають функціональні відмінності від своїх циркулюючих аналогів. Цих змін ендометріальні лейкоцити зазнають після потрапляння у статевий тракт під впливом тканинного мікрооточення. Функціональні зміни стосуються як експресії поверхнево-клітинних структур, так і спектра метаболітів цих клітин. Кількісні і якісні зміни в популяції лімфоїдних клітин ендометрія відбуваються також за умов запліднення або інфекційного процесу.

**Нейтрофіли-** переважаюча за кількістю субпопуляція клітин імунної системи. Ці клітини пов'язують з ушкодженням тканин при запальних реакціях через наявність в їх цитоплазмі гранул, що містять широкий спектр регуляторних молекул і ферментів. В ендометрії вони мають фенотип CD11b<sup>bright</sup>CD66b+CD16+. Нейтрофіли відсутні в ендометрії протягом більшості фаз менструального циклу і з'являються перед менструацією, тоді їх кількість складає 6-15% загальної кількості ендометріальних лейкоцитів. В ендометрії присутні нейтрофіли з дещо відмінними фенотипами, оскільки лише частина з них експресують MMP-9, активін  $\beta$ A (який бере участь у процесах диференціювання і апоптозу клітин) та мембранний тип MMP, котрі активують латентну форму MMP-2. У цитоплазмі нейтрофілів присутній також IFN- $\gamma$ .

**Еозинофіли-** ефекторні клітини, які відіграють ключову роль у патогенезі запальних реакцій сповільненого типу. Подібно до нейтрофілів, еозинофіли практично відсутні на всіх стадіях менструального циклу, крім менструації. Напередодні менструації вони інтенсивно мігрують в ендометрій і їх вміст становить 3-5% загальної кількості клітин. В ендометрії вони знаходяться у вигляді агрегатів активованих клітин. Ендометріальні еозинофіли експресують еотаксин (хемокін, який належить до родини C-C хемокінів, у людини складається з 74 амінокислотних залишків і має мол.масу 8,3 кДа) та його рецептори, MMP-9.

**Моноцити/макрофаги.** Число резидентних макрофагів в ендометрії зростає за рахунок диференціювання циркулюючих у крові і мігруючих сюди моноцитів. Вони характеризуються гетерогенним фенотипом залежно від спектра продукованих ферментів. Ці клітини є невід'ємною частиною популяції

лейкоцитів у місцях хронічного запалення і активного ремоделювання (реконструкції) тканин. CD68+ макрофаги присутні в ендометрії протягом всього менструального циклу. Кількість їх зростає в проліферативну фазу і на етапі менструації становить 6-15% загальної кількості ендометріальних лейкоцитів. У складі ендометрія вони перебувають у вигляді дифузно розташованих агрегатів або концентруються біля ендометріальних залоз у функціональному шарі. Макрофаги є головними АПК верхнього відділу статевих трактів і мають цілий ряд особливостей. Ендометріальні (і особливо децидуальні) макрофаги являють собою інгібіторний тип АПК. Однією з особливостей ендометріальних (децидуальних) макрофагів є те, що вони не здатні диференціювати в ДК під впливом IL-4 і GM-CSF.

**Тучні клітини (мастоцити)** секретують велику кількість вазоактивних, анафілактогенних та прозапальних молекул і сприяють розвитку запалення шляхом підвищення проникності кровоносних судин, посилення лейкоцитарної інфільтрації, а також безпосередньо участю в деструкції тканин із залученням секретованих протеаз. Тучні клітини присутні в ендометрії протягом всього менструального циклу. Активація цих клітин пов'язана з виникненням набряку тканин. Існує два субтипи тучних клітин: тучні клітини слизових оболонок, які експресують триптазу і не експресують хімазу, і тучні клітини сполучної тканини, які експресують і триптазу і хімазу. В ендометрії присутні обидва субтипи, які локалізовані в різних місцях. У базальному шарі розташовуються тучні клітини другого типу, а у функціональному – першого. Обидва означені ферменти беруть безпосередню участь у деструкції тканин, а триптаза, крім того, активує ММР. Крім цих ферментів тучні клітини продукують гістамін, гепарин, похідні арахідонової кислоти (ейкозаноїди) і широкий спектр мультифункціональних цитокінів і ростових факторів. Усі ці біологічно активні речовини тією чи іншою мірою беруть участь у морфофункціональних змінах ендометрія протягом менструального циклу.

**Ендометріальні гранулярні лімфоцити (NK-клітини).** Присутність у невагітному ендометрії великих гранулярних лімфоцитів уперше була показана ще у 1921 році. Ці лімфоцити мають незвичний фенотип: **CD56+, CD2+/-, CD38+, CD16- і CD3-.** Через експресію CD56 маркера вони були названі ендометріальними природними кілерами. Незначна кількість цих клітин визначається в ендометрії під час проліферативної фази, але максимальна їх кількість припадає на секреторну фазу і становить 15% популяції ендометріальних лейкоцитів. Інфільтрація матки NK-клітинами є складовою частиною циклічних змін ендометрія і регулюється статевими гормонами, особливо прогестероном. Маточні NK-клітини невеликих розмірів і агранулярні в преовуляторній фазі менструального циклу. Далі вони проліферують, збільшуються в розмірах і в постовуляторну фазу їх цитоплазма інтенсивно гранулюється. Розташовуються вони як у стромі, так і в епітелії ендометрія. У проліферативну фазу ендометріальні NK-клітини характеризуються цитотоксичною активністю, порівнянною з їх циркулюючими CD56+ CD16+ аналогами. У цей час вони експресують поверхневі активаційні маркери **CD69 і HLA-DR** і, ймовірно, беруть участь у захисті верхнього відділу репродуктивного

тракту від інфекцій. Приблизно за дві доби до менструації (коли рівні прогестерону знижуються і жовте тіло зазнає інволюції) відбувається апоптоз NK-клітин, який розглядається як одна з перших морфологічних ознак менструації. Ендоетріальні природні кілери містять у цитоплазмі гранзим, перфорин, а також експресують мембраноасоційовані MMP.

**В- і Т-лімфоцити.** CD3<sup>+</sup> Т-лімфоцити присутні в ендометрії протягом усього менструального циклу, їх кількість зростає перед менструацією, хоча і становить найменшу частку ендометріальних лейкоцитів (1-2%). Розташовуються вони в трьох місцях: у базальному шарі у вигляді агрегатів, у стромі та епітелії - поодинокі. Важливо відзначити, що співвідношення субпопуляцій CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> лімфоцитів в ендометрії прямо протилежне такому в периферичній крові (CD8<sup>+</sup> - 66%, CD4<sup>+</sup> - 33%). Цитолітична активність Т-лімфоцитів в ендометрії контролюється статевими стероїдами, особливо прогестероном, і є максимальною в проліферативну фазу і мінімальною в секреторну фазу менструального циклу. Ендометріальні Т-лімфоцити експресують MMP-9. Особливої уваги заслуговує детальний розгляд субпопуляційного складу цієї нечисленної популяції Т-лімфоцитів в ендометрії. Серед ендометріальних Т-лімфоцитів лише 5-15% експресують класичні  $\alpha:\beta$  клітинні рецептори. Решту Т-лімфоцитів складають клітини з незвичайним фенотипом, таким як **TCR $\gamma:\delta$  і CD8 $\alpha:\alpha$  TCR $\alpha:\beta$** . Рецептори цих клітин не зв'язуються з нормальним комплексом МНС:пептидний ліганд, зате зв'язуються з цілим рядом інших лігандів, включаючи МНС-молекули (ІВ). На відміну від класичних Т-клітин більшість цих клітин не зазнають позитивної і негативної селекції в тимусі і експресують рецептори з послідовностями, які не відрізняються або майже не відрізняються від зародкових послідовностей. У філогенетичному відношенні вони можуть бути класифіковані як такі, що лежать в інтерфейсі між природним і адаптивним імунітетом. Серед популяції  $\gamma:\delta$  Т-лімфоцитів присутня субпопуляція  $\gamma:V_{\delta}1$  клітин (NKG2D<sup>+</sup>). У межах MALT поза репродуктивним трактом ці клітини беруть участь в деструкції уражених вірусом епітеліоцитів. В репродуктивному тракті вони можуть існувати у вигляді двох функціонально відмінних популяцій з проабортивним (прозапальним) і антиабортивним (протизапальним) ефектом. Лігандами, які розпізнаються  $V_{\delta}1$ -лімфоцитами статевих трактів, є вуглеводи, широко представлені на клітинах трофобласта в першому триместрі вагітності (Соп А). Переважання тієї чи іншої субпопуляції  $\gamma:V_{\delta}1$  клітин забезпечується цитокіновим оточенням. Джерелом цитокінів при цьому є CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцити, які також мають незвичайний фенотип в ендометрії: замість CD8  $\alpha:\beta$  гетеродимерів, що характеризують цитотоксичні Т-клітини, рестриковані по МНС І білках, ці клітини експресують CD-8  $\alpha:\alpha$  гомодимери, що перетворює їх з цитотоксичних ефекторів на регуляторні клітини.

У складі ендометріальної стромі присутні в дуже невеликій кількості CD45RA<sup>+</sup> **В-лімфоцити**. Продукція ними імуноглобулінів не доведена.

## **Висновок**

Представництво імунної системи в статевому тракті є складовою частиною MALT. Оскільки ініціювання імунної відповіді, розвиток ефекторних реакцій і реалізація створюваного імунітету відбуваються безпосередньо в слизових оболонках, MALT з локалізованими в них клітинами імунної системи різних субпопуляцій є відносно самостійним відділом імунної системи. Вона забезпечує захист власне слизових оболонок, тобто створення місцевого імунітету. Субкомпартменти MALT у респіраторному, травному і репродуктивному тракті являють собою також відносно автономні відділи імунної системи. Подібна автономія забезпечується відмінностями в складі молекул адгезії, які є адресинами для клітин імунної системи. Головним імунним механізмом неспецифічного захисту слизових оболонок статевого тракту є продукування епітеліоцитами та клітинами неспецифічної резистентності біологічно активних протективних молекул. Основним специфічним фактором гуморального захисту є антигенспецифічні секторні IgA (sIgA). Цей ізотип антитіл знаходиться у великій кількості лише в секретах слизових оболонок. Основна функція sIgA – нейтралізація патогенів. Антитілозалежні ефекторні механізми (опсонізація, активація комплементу) не характерні для цих антитіл через відсутність компонентів комплементу і ефекторних клітин у секретах слизових оболонок. Здатність синтезувати sIgA є відмінною рисою організованих лімфоїдних структур MALT. На відміну від решти субкомпартментів MALT у статевому тракті присутня також достатньо велика кількість IgG.

Характерною ознакою імунітету слизових оболонок, у тому числі і в статевому тракті, є необхідність одночасної присутності механізмів агресивної імунної відповіді по відношенню до інвазивних патогенів і толерантності до бактерій-представників нормофлори та сперми. Цей феномен забезпечується особливостями субпопуляційного складу лейкоцитів у статевому тракті, а також керуваністю реакцій як клітинного, так і гуморального імунітету статевими гормонами.

Субпопуляційний склад ефекторних клітин імунної системи варіює в різних ділянках статевого тракту. У зонах репродуктивного тракту, в яких концентрується нормофлора і які першими контактують зі спермою (нестерильні зони), загальна кількість лімфоїдних клітин менша, ніж у стерильних зонах. Переважаючими популяціями лімфоїдних клітин у репродуктивному тракті є регуляторні клітини і нерестриковані ефектори, серед клітин неспецифічної резистентності велику частку займають толерогенні АПК (міелоїдні ДК, інгібіторний тип макрофагів).

## **Контрольні запитання**

1. Дайте характеристику представництва імунної системи в статевому тракті.
2. Охарактеризуйте механізми дії біологічно активних медіаторів неспецифічного гуморального захисту в статевому тракті.
3. Як відрізняється продукція цитокінів у різних відділах репродуктивного тракту?

4. У чому особливості антитілопродукції в слизових оболонках статевого тракту?
5. Яке походження попередників плазматичних клітин репродуктивного тракту?
6. Охарактеризуйте субпопуляційний склад клітин імунної системи в нижньому відділі репродуктивного тракту.
7. Чим відрізняється лейкоцитарний спектр «стерильного» і «нестерильного» відділів статевого тракту?
8. Яким чином відбувається диверсифікація імунної відповіді на бактерії-представники нормальної мікрофлори і патогенні бактерії в статевому тракті?
9. У чому полягають особливості антигенпрезентації у нижньому і верхньому відділах репродуктивного тракту?
10. Від чого залежить і чим визначається лейкоцитарний спектр ендометрія?
11. Дайте субпопуляційну характеристику Т-лімфоцитів у ендометрії.

## Розділ 4. Імунорегуляція гаметогенезу

У процесах гаметогенезу як у чоловіків, так і в жінок значна роль належить резидентним макрофагам тканин статевого тракту. Генетично детерміновані дефекти функцій цих клітин призводять до порушення процесів гаметогенезу і до розвитку непліддя. Порушення репродуктивних функцій на рівні гаметогенезу пов'язані також з прозапальною активацією резидентних макрофагів, спричиненою інфекційним процесом або травмою.

### 4.1. Вплив тестикулярних макрофагів на сперматогенез.

У **статевому тракті чоловіка** макрофаги виконують важливі регуляторні функції. Тестикулярні макрофаги становлять до 25% інтерстиціальних клітин в яєчках багатьох ссавців і людини. Моноцити, які потрапляють з циркуляції в сім'яні каналці в перинатальний період, вбудовуються в структуру епітелію, перетворюючись на так звані гігантські чужорідні тіลця і під впливом клітинного оточення яєчок, що формуються, набувають статусу резидентних макрофагів. Інфлюкс моноцитів в яєчка – процес, який триває все життя. У зв'язку з цим в популяції тестикулярних CD68+ фагоцитів вирізняють дві субпопуляції: резидентні диференційовані макрофаги і моноцити. Тестикулярні макрофаги характеризуються класичними фенотиповими ознаками, притаманними цій субпопуляції: експресують на поверхні клітини Fc-рецептор, МНС II молекули, секретують широкий спектр цитокінів. Однак резидентні тестикулярні макрофаги мають ряд фенотипових і функціональних особливостей, які відрізняють їх від інших резидентних макрофагів у різних тканинах і порожнинах: вони інгібують мітогеніндуковану проліферацію Т-лімфоцитів через продукцію значної кількості простагландинів, секретують у 8 разів більше GM-CSF, у порівнянні з перитонеальними макрофагами. Тестикулярні макрофаги характеризуються помірною антибактеріальною активністю. Наприклад, у відповідь на стимуляцію одним з основних бактеріальних імуногенів – ЛПС - тестикулярні макрофаги лише незначно посилюють продукцію прозапальних цитокінів (IL-1, TNF, IL-6). При цьому істотно змінюється лише рівень секреції GM-CSF – вона зменшується майже в 4 рази. Такі фенотипові і метаболічні особливості макрофагів яєчок позначаються на їх функціях.

У чоловіків тестикулярні макрофаги беруть участь у ряді важливих складових сперматогенезу: регуляції процесів диференціювання і стероїдогенезу в клітинах Лейдіга (**A**), регуляції кількості сперматозоїдів у складі еякуляту (**B**) та підтриманні тканинного гомеостазу яєчок (утилізація апоптичних тілець) (**C**).

**A.** Як відомо популяція клітин Лейдіга складається з п'яти субпопуляцій (залежно від стадії розвитку): мезенхімні клітини, клітини-попередники, новоутворені клітини Лейдіга, незрілі клітини Лейдіга і зрілі клітини Лейдіга. У процесах диференціювання клітин Лейдіга беруть участь ряд біологічно активних молекул: ЛГ, антимюлеровий гормон, інсуліноподібний ростовий фактор, пептиди, що продукуються клітинами Сертолі, та ін. ЛГ потрапляє в яєчка з циркуляції. Більшість цитокінів і ростових факторів продукуються паракринно – епітеліальними клітинами. Тестикулярні макрофаги, які інфільтрують епітелій і сполучну тканину (interstitium), продукують TGF- $\alpha$  і TGF- $\beta$ , які є мітогенними

факторами для мезенхімних клітин. Крім того, сумісно з ЛГ, TGF- $\alpha$  і TGF- $\beta$  спричиняють мітогенез новоутворених клітин Лейдіга. Макрофаги безпосередньо контактують із зрілими клітинами Лейдіга, що утворюються: контакт відбувається на рівні міжцитоплазматичних сполучень. При цьому тестикулярні макрофаги продукують значну кількість 25-гідроксихолестеролу (оксистерол, залучений у диференціювання кератиноцитів, гепатоцитів). Клітини Лейдіга, які контактують з макрофагами, використовують продукований ними оксистерол як субстрат для синтезу тестостерону.

**В.** Новоутворений сперматозоїд нерухливий і нездатний до запліднення. Під час проходження через статеві шляхи чоловіка сперматозоїд підлягає процесингу з поступовим набуттям ним рухливості і зрілості. Процесинг сперматозоїдів, що розвиваються, здійснюється популяцією спермальних фагоцитів. За фізіологічних умов фагоцити в сім'яній рідині оптимізують також кількість сперми, видаляючи її надлишок. (Додатково надлишок спермальних антигенів видаляється вже в жіночому репродуктивному тракті, зокрема в шийці матки). На поверхні сперматозоїдів присутні сайти зв'язування з фагоцитами (молекули адгезії). Регулюючи кількість сперми, фагоцити оптимізують густину еякуляту. У цих процесах, крім макрофагів, задіяні також нейтрофіли.

**С.** Макрофаги утилізують клітини Сертолі, що гинуть особливо активно в період перинатального формування статевих трактів. Необхідність фізіологічного видалення апоптотизованих клітин Сертолі в дорослому організмі особливо важлива для підтримання постійності гематотестикулярного бар'єру.

#### **4.2. Імунологія менструального циклу.**

У чоловіків утворення і виділення гамет – процес безперервний, що починається з настанням статевої зрілості і триває усе життя. У жінок це циклічний процес, що повторюється приблизно через 28 діб і пов'язаний зі змінами в будові і функціях усієї репродуктивної системи. Процес цей називається менструальним циклом.

4.2.1. Загальна характеристика менструального циклу. Менструальний цикл можна розділити на чотири стадії (**рис.13**):

- 1) фолікулярна фаза (ФСГ, ЛГ і естроген; розвиток фолікула) – від 7-ї до 14-ї доби;
- 2) овуляція (ЛГ і ФСГ, виділення ооцита)-від 14-ї до 21-ї доби;
- 3) лютеальна фаза (прогестерон, розвиток жовтого тіла)- від 21-ї до 28-ї доби;
- 4) менструація (зниження рівня прогестерону, інволюція жовтого тіла) – від 1-ї до 7-ї доби.

У подіях, які відбуваються під час менструального циклу, беруть участь яєчники (оваріальний цикл) і матка (маточний цикл) і вони регулюються гормонами яєчників, секреція яких, у свою чергу, регулюється гіпофізарними гонадотропінами.

**Оваріальний цикл.** У дорослої жінки оваріальний цикл починається з розвитку декількох первинних фолікулів, що містять ооцити першого порядку, під дією **ФСГ**, який виділяється передньою часткою гіпофіза. Серед цих фолікулів лише один продовжує рости, тоді як решта руйнується в результаті дегенеративного процесу (атрезія фолікулів). Клітини гранульозної оболонки фолікула, що росте,

проліферують, утворюючи зовнішній волокнистий шар (*theca externa*) завтовшки в декілька клітин, і внутрішній шар (*theca interna*), багатий кровоносними судинами. Клітини гранульозної оболонки секретують фолікулярну рідину, яка накопичується в порожнині фолікула (*antrum*). ЛГ, що виділяється гіпофізом, стимулює клітини обох *thecae*, спонукаючи їх виробляти стероїди, головним чином **17 $\beta$ -естрадіол**. Зростання рівня естрадіолу під час фолікулярної фази діє на гіпофіз за принципом зворотного зв'язку, викликаючи зниження рівнів ФСГ у крові (4-11-та доба), рівень ЛГ залишається незмінним. Рівень **естрогенів** досягає максимуму приблизно за 3 доби до овуляції і діє в цей час на гіпофіз за принципом позитивного зворотного зв'язку, стимулюючи виділення як ФСГ, так і ЛГ.

Вважається, що ФСГ потрібний для стимуляції росту фолікулів, але подальший їх розвиток контролюється головним чином ЛГ. Зрілий фолікул називається граафовим пухирцем. Він досягає 1 см у діаметрі і виступає над поверхнею яєчника у вигляді горбика.

Під час овуляції ооцит другого порядку відділяється від стінки фолікула, який лопається, і, виходячи в черевну порожнину, потрапляє в трубу. Звичайно кожний місяць вивільняється 1 ооцит одним з яєчників, так що яєчники працюють по чергово. Ооцит після овуляції являє собою клітину, ядро якої знаходиться в метафазі першого мейозу; він оточений шаром клітин, який називається блискучою оболонкою (***zona pellucida***) і шаром гранульозних клітин (***corona radiata***), який створює захист ооцита аж до запліднення.

Після овуляції рівень ЛГ знижується до рівня, характерного для фолікулярної фази, і під дією іншого гонадотропіну – **ПРЛ** – клітини дезінтегрованого фолікула змінюються, утворюючи **жовте тіло**. Жовте тіло починає секретувати ще один жіночий гормон – **прогестерон** – і невелику кількість естрогену. Ці два гормони підтримують нормальну будову ендометрія, що вистилає матку, і інгібують виділення ФСГ і ЛГ, впливаючи за принципом негативного зворотного зв'язку на гіпоталамус. Якщо запліднення не відбулося протягом доби після овуляції, ооцит другого порядку зазнає автолізу у фаллопієвій трубі. Жовте тіло зберігається 10-14 діб, а далі перестає секретувати прогестерон і естроген через недостатній рівень ЛГ у крові і також зазнає автолізу. Встановлено, що клітини у складі стінки матки, яка не містить заплідненого яйця, виділяють фактор, названий лютеолізином (це простагландин F2 $\alpha$  (PGF2 $\alpha$ )). Після інволюції жовтого тіла залишається невеликий рубець. Зниження рівнів прогестерону і естрогену в крові супроводжується зниженням інгібування секреції ФСГ. Його рівень зростає і починається новий цикл розвитку фолікула.

**Матковий цикл.** Матковий цикл поділяється на три фази, пов'язані з певними структурними і функціональними змінами ендометрія.

1. **Менструальна фаза** у цю фазу відбувається відторгнення епітеліального шару ендометрія. Перед самою менструацією кровозабезпечення цієї області зменшується в результаті звуження спіральних артеріол у стінці матки, що викликане зниженням рівня прогестерону в крові після інволюції жовтого тіла. Недостатнє кровозабезпечення і цілий ряд додаткових факторів спричиняють

загибель епітеліальних клітин. Далі звуження артеріол змінюється їх розширенням, і під дією посиленого притоку крові епітелій відторгається, його залишки виводяться разом з кров'ю у вигляді менструальних виділень.

2. *Проліферативна фаза.* Ця фаза збігається з фолікулярною фазою оваріального циклу і полягає в швидкій проліферації клітин ендометрія, внаслідок чого відбувається його потовщення під контролем естрогену, що виділяється фолікулом, який розвивається.

3. *Секреторна фаза.* Під час цієї фази прогестерон, що виділяється жовтим тілом, стимулює секрецію слизу трубчастими залозами; це підтримує вистілку матки у стані, при якому можлива імплантація в неї заплідненого яйця.

Якщо відбулось запліднення, то з утвореної зиготи послідовно розвивається бластоциста, яка через 7 діб після овуляції занурюється в стінку матки. Цей процес називається імплантацією.

**4.2.1. Вплив оваріальних макрофагів на фолікулогенез.** На відміну від утворення спермій, яке починається в чоловіків лише при статевому дозріванні, утворення яйцеклітин у жінок починається ще до їх народження і завершується для кожної даної яйцеклітини тільки після її запліднення. Під час розвитку плода первинні статеві клітини багатократно діляться шляхом мітозу, утворюючи багато великих клітин, що називаються **оогоніями (рис.14)**. Оогонії знову проходять мітоз і утворюють **ооцити першого порядку**, які залишаються на стадії профазы майже до самої овуляції. Ооцити першого порядку оточені одним шаром клітин – **гранульозною оболонкою** – і утворюють так звані **примордіальні фолікули**. Під жіночої статі безпосередньо перед народженням містить близько 2 млн цих фолікулів, але лише невеликий відсоток їх досягає стадії ооцитів другого порядку і виходить з яєчника (овуляція). Перед овуляцією ооцит першого порядку здійснює перший поділ мейозу, утворюючи гаплоїдний ооцит другого порядку і перше полярне тільце. Другий поділ мейозу доходить до стадії метафазы, але не продовжується доти, доки не відбудеться з'єднання зі сперматозоїдом. При заплідненні ооцит другого порядку здійснює другий поділ мейозу, утворюючи велику клітину – яйце і друге полярне тільце (обидва полярні тільця згодом руйнуються).

У жінок оваріальні (яєчникові) макрофаги беруть участь у регуляції функцій яєчників двома шляхами : 1) стимулюють ріст фолікулів, що розвиваються, та клітинний поділ у заплідненому яйці; 2) контролюють тканинний гомеостаз, беручи участь в перебігу процесів апоптозу.

1. Оваріальний фолікулогенез – динамічний, збалансований фізіологічний процес, який регулюється як екстраоваріальними (гіпофізарні гонадотропіни), так і внутрішніми (статеві стероїди) факторами. Важливу роль в оваріальній фізіології відіграють резидентні макрофаги, які присутні у складі клітин гранульозної оболонки фолікулів, що розвиваються. Оваріальні макрофаги продукують широкий спектр цитокінів (IL-1, фактор росту тромбоцитів (PDGF), фактор росту фібробластів (FGF), інсуліноподібний ростовий фактор (ILGF), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  та EGF). Усі ці ростові фактори (у першу чергу EGF) індукують ріст клітин гранульозної оболонки.

Резидентні макрофаги знаходяться також у складі клітин люмінальної поверхні фаллопієвої труби. Продукція ними зазначених вище ростових факторів сприяє розвитку заплідненої яйцеклітини. Особлива роль у цих процесах належить ще одному цитокіну макрофагального походження – макрофагальному колонієстимулювавальному фактору (M-CSF).

Описані оваріальні та інтратубальні формотворчі процеси за участю макрофагів характеризуються їх протизапальною активацією, якій притаманна продукція протизапальних цитокінів і ростових факторів.

2. В яєчниках існує ряд фізіологічних феноменів деструктивного характеру, перебіг яких також відбувається за участю макрофагів та інших клітин імунної системи: редукція численних ооцитів протягом фетального періоду (**А**), атрезія фолікулів (**В**), а також овуляція та лютеоліз (регресія жовтого тіла).

**А.** У процесі ембріонального розвитку статеві клітини (**гоноцити**) мігрують з ембріональної кишкової трубки до уrogenітальної складки для формування первинних гонад. Гоноцити перетворюються на оогонії, які інтенсивно розмножуються шляхом мітозу. Більшість оогоній спонтанно гине шляхом апоптозу. Видалення загиблих оогоніїв здійснюють резидентні макрофаги первинних гонад.

**В.** Процес фолікулогенезу відбувається безперервно: починається під час внутрішньоутробного розвитку і закінчується в період постменопаузи. Основна маса фолікулів зазнає редукції шляхом атрезії, яка може відбуватись на будь-якій стадії розвитку фолікула. Лише дуже невелика частина фолікулів проходить повний цикл розвитку і бере участь у процесі овуляції. Характерною ознакою атрезії фолікула є апоптоз клітин гранульозної оболонки. В активації програми апоптозу беруть участь цитокіни макрофагального походження (наприклад, TNF). Крім того, оваріальні макрофаги розпізнають апоптизовані клітини і фагоцитують їх.

**4.2.2. Участь клітин імунної системи в овуляторному процесі.** Овуляція – це вивільнення плодного яйця з яєчника. Цей процес починається зі стимуляції гонадотропними гормонами зрілого оваріального фолікула (зрілий фолікул – це оваріальний фолікул, який набув адекватну концентрацію рецепторів гонадотропінів для набуття здатності на них реагувати) і закінчується розривом фолікула та вивільненням плодного яйця в черевну порожнину. У гризунів оваріальний процес триває 10 год, у людини – близько 30-36 год. Овуляція у ссавців – унікальний біологічний феномен, за якого відбувається розрив здорової тканини на поверхні яєчника. Вершина зрілого фолікула складається з п'яти шарів (**рис.15**). Найвіддаленішим шаром є поверхневий епітелій – одноклітинний шар кубічних клітин. За ним розташовується білкова оболонка (*tunica albuginea*) – сполучна тканина, що вкриває яєчники. Третій шар (*theca externa*) утворює власна оболонка фолікула – колагенова сполучна тканина, яка виконує підтримувальну функцію. Четвертий шар (*theca interna*) складається з секреторних клітин. П'ятий, найглибший шар (*stratum granulosum*) – багат шаровий пласт клітин, які містять базофільні гранули. Тканину фолікула пронизують кровоносні капіляри. Поверх *theca interna* розташовується шар гладком'язових клітин.

Овуляторний процес включає переміну структури і функцій в усіх клітинах фолікула. Овуляторний сплеск рівня ЛГ ініціює гострі зміни в метаболізмі ейкозаноїдів і стероїдів у клітинах гранульозної оболонки фолікула: посилюється синтез простагландинів, ліпоксинів, кінінів, тромбоцит-активувального фактора, VEGF та інших вазоактивних медіаторів. Це спричиняє розвиток локального запалення. Значне розширення оваріальних капілярів сприяє розвитку набряку і збільшенню розмірів фолікула у чотири рази. Сумісно з простагландінами вазоактивні медіатори зумовлюють надходження лейкоцитів у зону зрілого фолікула і проліферацію резидентних лімфоїдних клітин. Лімфоїдні клітини у межах фолікула розташовуються головним чином у структурі тек. Серед них переважають CD14<sup>+</sup> макрофаги і CD45R0<sup>+</sup> Т-лімфоцити. Фолікулярні лейкоцити продукують широкий спектр цитокінів (CSF-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF- $\alpha$ ) і протеолітичних ферментів. Лімфоїдні клітини синтезують і секретують більше 15% усіх фолікулярних цитокінів. Прозапальні цитокіни і хемокіни сприяють інфільтрації фолікула лейкоцитами і активують апоптоз у клітинах фолікулярної стінки. Протеолітичні ферменти, головним чином MMP, які крім лейкоцитів продукуються клітинами theca interna і гранульозної оболонки, руйнують молекули позаклітинного матриксу, що призводить до послаблення структурної цілісності стінки фолікула. Особливе значення у тригері овуляції має ендотелін (**рис.16**). Клітини гранульозної оболонки продукують його під дією ЛГ у високих концентраціях. Через частково деградовану стінку фолікула ендотелін дифундує до theca interna, легко долає її і досягає гладком'язових клітин. Під дією ендотеліна гладком'язові клітини скорочуються. Їх скорочення спричиняє посилення тиску на апікальну поверхню фолікула і до її розриву, в результаті чого разом із фолікулярною рідиною вивільняється плодне яйце. Одночасно фолікулярні макрофаги фагоцитують апоптизовані клітини оболонки фолікула і активуються при цьому до продукції протизапальних цитокінів і ростових факторів. Це приводить до локалізації запалення, викликаного розривом тканин фолікула і до репарації тканин яєчника з утворенням рубця.

#### 4.2.3. Імунорегуляція лютеолізу.

Головна функція жовтого тіла – продукція прогестерона, який відіграє надзвичайно важливу роль у збереженні вагітності. Синтез прогестерону регулюється лютеотропними гормонами, серед яких основний ЛГ, а менш впливові ПРЛ і ФСГ. Жовте тіло являє собою транзиторну (тимчасову) ендокринну залозу. За відсутності життєздатного ембріона відбувається лютеоліз (**рис.17**). Лютеальна регресія ініціюється вивільненням з клітин матки PGF2 $\alpha$ , який спричиняє каскад подій в межах жовтого тіла, що обумовлює його загибель. Початковий функціональний ефект PGF2 $\alpha$  полягає в інгібуванні стероїдогенезу і опосередковується запобіганням транспорту холестерола через мембрану мітохондрій лютеальних стероїдогенних клітин. Матковий PGF2 $\alpha$  стимулює синтез простагландинсинтетази периваскулярними (розташованими поблизу кровоносних судин) стромальними клітинами жовтого тіла, що спричиняє активацію синтезу лютеальних простагландинів. Під впливом локально продукovanого PGF2 $\alpha$  ендотеліальні клітини синтезують і секретують ендотелін-1,

який також гальмує процес стероїдогенезу. Стероїдогенні клітини жовтого тіла експресують рецептори до PGF2 $\alpha$ . У наступну фазу під дією цього прозапального медіатора відбувається втрата лютеальними клітинами рецепторів до гонадотропних гормонів і руйнування їх цитоскелета. Сумісно з ендотеліном-1 PGF2 $\alpha$  спричиняє звуження лютеальних капілярів і апоптоз ендотеліальних клітин. У результаті обмежується доступ гонадотропнів і кисню до стероїдогенних клітин.

Регресія жовтого тіла у жінок – процес поступовий, який триває близько тижня. У цей період у жовтому тілі містяться як живі, так і мертві лютеальні паренхімні клітини і синтез прогестерону не припиняється повністю, а залишається на фоновому-низькому рівні. Паралельно з поступовим зниженням рівня прогестерону відбувається така ж поступова інфільтрація жовтого тіла клітинами імунної системи, головним чином макрофагами і Т-лімфоцитами. Резидентні макрофаги присутні в невеликій кількості під час формування жовтого тіла, збільшення їх кількості відбувається як за рахунок проліферації резидентних клітин, так і за рахунок міграції моноцитів і макрофагів. Рекрутинг моноцитів і макрофагів стимулює MCP-1, експресія якого стромальними клітинами жовтого тіла в цей період зростає під впливом PGF2 $\alpha$ . Підвищується також рівень експресії ICAM-1. Популяція лютеальних Т-лімфоцитів формується переважно за рахунок міграції клітин. Лімфоїдні клітини на початку процесу лютеолізу розташовуються навколо лютеальної васкулатури, а потім інфільтрують шар стероїдогенних лютеальних клітин. Роль клітин імунної системи зводиться до виконання двох функцій: з одного боку, лімфоїдні клітини беруть участь у гальмуванні стероїдогенезу і деструкції тканин, а з іншого – запобігають поширенню запалення, ініційованого загиблими лютеальними клітинами, у сусідні тканини і органи статевого тракту.

Клітини імунної системи, разом з ендотеліоцитами і фібробластами у складі жовтого тіла, здатні продукувати широкий спектр цитокінів. Залежно від функціональної спрямованості цитокіни справляють як позитивний, так і негативний вплив на функції клітин і тканин у яєчниках. На початку процесу лютеолізу під впливом PGF2 $\alpha$  у макрофагах активується продукція трьох важливих прозапальних цитокінів: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IFN- $\gamma$ . Усі три означених цитокіни, у свою чергу, стимулюють продукцію PGF2 $\alpha$ . Сумісна дія IL-1 $\beta$  та IFN- $\gamma$  зумовлює гальмування стероїдогенезу лютеальними клітинами. Продукований лютеальними макрофагами TNF- $\alpha$  гальмує синтез естрадіолу (лютеотропного гормону!) в яєчниках. Рецептори до цього цитокіну присутні на поверхні стероїдогенних лютеальних клітин. Під дією TNF- $\alpha$  ці клітини припиняють експресію рецепторів до ЛГ. У відповідь на дію TNF- $\alpha$  в стероїдогенних лютеальних клітинах та в ендотеліальних клітинах лютеальної васкулатури, які також мають рецептори до цього цитокіну, активується апоптоз. Апоптоз цих клітин відбувається через взаємодію Fas-Fas-ліганд. За комплексної дії на клітини жовтого тіла TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$  активується експресія ними Fas-рецептора. Джерелом Fas-ліганда є лютеальні Т-лімфоцити. Т-лімфоцити є також джерелом CD40-ліганду (CD154), який зв'язуючись з CD40-рецептором на поверхні стромальних периваскулярних лютеальних клітин активує в них продукцію PGF2 $\alpha$ . За дії PGF2 $\alpha$  на лютеальні макрофаги продукують реактивні форм кисню, які беруть

участь у руйнуванні клітин жовтого тіла. Утворення в великій кількості апоптичних тілець з лютеальних клітин стимулює лютеальні макрофаги до апоптозу через рецептори очищення (scavenger-receptors). Захоплення апоптичних тілець зумовлює переключення макрофагів із синтезу прозапальних  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  та  $\text{IFN-}\gamma$  на синтез протизапальних  $\text{TGF-}\beta$ ,  $\text{PGE}_2$  і тромбоцит-активаційного фактору. Захоплення апоптичних тілець інгібує також продукцію макрофагами хемокінів для рекрутингу макрофагів і посилює при цьому синтез хемоаттрактантів для моноцитів.

Лютеальні клітини експресують молекули МНС як I, так і II класу. Експресія молекул гістосумісності стимулюється  $\text{PGF}_2\alpha$ . Відомо, що як екзогенні, так і ендogenous пептиди в комплексі з МНС-I молекулами розпізнаються  $\text{CD8}^+$  клітинами, які стимулюються до цитотоксичної активності по відношенню до АПК. Пептиди в комплексі з МНС-II розпізнаються  $\text{CD4}^+$  Т-лімфоцитами. Активація цих клітин спричиняє їх клональне поширення і вивільнення цитокінів, таких як  $\text{TNF-}\alpha$  і  $\text{IFN-}\gamma$ . Ці цитокіни, у свою чергу, посилюють експресію молекул гістосумісності ( $\text{TNF-}\alpha$  - МНС-I, а  $\text{IFN-}\gamma$  – МНС-II) лютеальними клітинами. Таким чином, лютеальні клітини виконують роль АПК, що ініціюють локальну транзитну аутоімунну відповідь. Здатність соматичних клітин у статевому тракті виконувати роль АПК не обмежується лютеальними клітинами. Така здатність притаманна епітеліальним і стромальним клітинам ендометрія. Однак аутоімунна реакція не поширюється за межі жовтого тіла, оскільки продукція макрофагами, що фагоцитували апоптичні тільца, протизапальних медіаторів спричиняє диференціювання активованих  $\text{CD8}^+$  і  $\text{CD4}^+$  Т-лімфоцитів не на ефекторні, а на регуляторні клітини, для яких також характерна продукція протизапальних медіаторів і ростових факторів.

**4.2.4. Менструація- запальний процес.** Відомо, що життєдіяльність клітин залежить від присутності так званих трофічних факторів: за відсутності ростових факторів гинуть клітини, життя і розвиток яких залежить від цих факторів. Таким же чином за умови зниження рівня естрогенів і прогестерону наприкінці секреторної фази менструального циклу розвивається апоптоз у стероїдзалежних тканинах. Як естрогени, так і прогестерон є мітогенними факторами для клітин таких тканин. Їх відсутність призводить до програмованої клітинної загибелі мішеней. Протягом менструального циклу загибель клітин шляхом апоптозу і їх регенерація відбуваються в строго регульованій послідовності і залежать від стадії циклу. Апоптоз відіграє вирішальну роль у координації функцій жіночої репродуктивної системи. Наприклад, передчасна недостатність яєчників (синдром виснаження яєчників) може бути наслідком посиленого апоптозу фолікулів на одній або декількох стадіях їх розвитку.

Менструація – це відторгнення залишків клітин ендометрія (дебрису), що супроводжується матковою кровотечею і відбувається в кінці кожного нормального менструального циклу. Менструація виникає в результаті дезінтеграції клітин поверхневого функціонального шару ендометрія (**functionalis**), який майже повністю втрачається упродовж 5-6 діб. Одночасно з процесом деструкції тканин відбувається процес реепітелізації (відновлення

епітеліального шару), після чого спостерігається регенерація стромальних компонентів поверхневого шару ендометрія. Такий незвичайний спосіб ремоделінгу (реконструкції) тканин дорослого організму, при якому одночасно відбуваються процеси деструкції і відновлення, є ексклюзивним лише для ендометрія матки.

Менструальний цикл регулюється статевими гормонами яєчників. Менструація відбувається за умови зниження рівнів естрогенів і прогестерону внаслідок припинення їх синтезу жовтим тілом наприкінці кожного нефертильного (коли запліднення не відбулося) циклу. Медіаторами дії статевих стероїдів на ендометрій матки є ростові фактори: збільшення концентрації стероїдів яєчників супроводжується підвищенням рівня EGF, тоді як за відсутності естрадіолу і прогестерону напередодні менструації в ендометрії підвищується рівень **TNF** – індуктора апоптозу. Незважаючи на те, що в усіх ссавців, яким притаманний циклічний еструс, рівні прогестерону і естрогену швидко знижуються в результаті дегенерації жовтого тіла, менструація властива лише людям і деяким приматам Старого Світу.

Класична концепція щодо механізму менструації вперше була висловлена Markee зі співавт. у 1940 році. Згідно з цією концепцією напередодні менструації відбувається звуження спіральних артеріол, а безпосередньо перед менструацією – їх різке розширення і підвищення проникності. Раніше вважали, що деструкція тканин здійснюється виключно шляхом некрозу в результаті кисневої недостатності (аноксії). Однак згодом вдалося з'ясувати, що аноксія в тканинах ендометрія людини під час менструації не настільки значна, щоб опосередковувати тотальний некроз поверхневого шару. Крім того, виявилось, що кровотеча під час менструації не перша і не головна подія. У 1986 році Finn зі співавт. вперше сформулювали положення про те, що менструацію можна розглядати як запальний процес. Ця гіпотеза базувалась на ряді ознак ендометрія наприкінці секреторної фази менструального циклу, властивих запальному процесу: набряк тканин, інфільтрація ендометрія мігруючими ефекторними клітинами запалення (нейтрофілами, макрофагами, моноцитами, тощо), присутність децидуалізованих клітин, які мають ознаки, подібні до грануляції тканинних фіброblastів. Згодом вдалося довести, що втрата поверхневого шару ендометрія відбувається за рахунок апоптозу в ендометріальних епітеліоцитах, який починається ще під час секреторної фази циклу і завершується під час менструації.

Період менструації можна поділити на дві фази: преімунну і імунну. Перша фаза – це ранні події, які полягають у звуженні судин ендометрію під впливом ендотеліну і ангіотезину, в результаті чого виникає явище гіпоксії у функціональному шарі ендометрія. Ці події повністю залежать від концентрації прогестерону: вони відновлюються при введенні екзогенного прогестерону. Події, які відбуваються в другу фазу, значно менше залежать від концентрації прогестерону і опосередковуються присутніми в ендометрії лейкоцитами та їх метаболітами. Ці фази можна розділити лише умовно, адже вони взаємно інтегровані і тому взаємозалежні. У другу фазу менструації внаслідок зниження концентрації прогестерону зменшується синтез індукційного ферменту

простагландиндегідрогенази, що спричиняє посилення синтезу простагландинів – запальних медіаторів і хемотактичних факторів для клітин-ефекторів запалення. У відповідь на дію простагландинів резидентні лейкоцити ендометрію починають продукувати прозапальні цитокіни – CCL5, IL-8, MCP-1, MCP-2, еотаксин (табл.5).

CCL5 – хемоатрактант для еозинофілів, базофілів, активованих Т-клітин і NK-клітин.

IL-8 – вазоактивний цитокін, який підвищує проникність судин і є хемотактичним фактором для нейтрофілів.

**Таблиця 5. Ендометріальні хемокіни**

| Хемокіни та їх систематичне положення | Клітини-мішені                                                       | Локалізація в ендометрії                                 |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| CCL5 (RANTES)                         | Еозинофіли, базофіли, моноцити, активовані Т-лімфоцити, NK-клітини   | Строма                                                   |
| IL-8 (CXCL8)                          | Нейтрофіли, Т-лімфоцити, базофіли                                    | Епітелій, ендотелій судин                                |
| MCP-1 (CC)                            | Моноцити, активовані Т-лімфоцити, базофіли, NK-клітини               | Строма, епітелій, ендотелій судин                        |
| MCP-2 (CC)                            | Моноцити, активовані Т-лімфоцити, NK-клітини, базофіли, еозинофіли   | Строма, епітелій, ендотелій судин                        |
| Еотаксин (CC)                         | Еозинофіли, базофіли, Т-лімфоцити, які колокалізовані з еозинофілами | Епітелій, еозинофіли, ендотелій, децидуалізовані клітини |

Головним біологічним ефектом MCP є активація моноцитів і рекрутинг цих клітин у місце запалення. Родина MCP налічує чотири білки, які мають функціональні відмінності. MCP-1, крім моноцитів, активує ще базофіли, тучні клітини і NK-клітини. Подібною дію має і MCP-2.

Усі хемокіни в сукупності сприяють припливу клітин-ефекторів запалення в ендометрій з циркуляції. Нейтрофіли і моноцити-макрофаги, у свою чергу, активно продукують цитокіни, сприяючи притоку все більшої кількості лейкоцитів. Для рекрутингу і екстравазації імунних клітин в ендометрій необхідні молекули адгезії. Під впливом цитокінів, продукованих стромальними і епітеліальними клітинами на стадії циклу, що передують менструації, посилюється експресія ICAM-1, PECAM і VCAM-1. У результаті поверхневий шар ендометрію інтенсивно інфільтрується лейкоцитами різних субпопуляцій. Посилена колонізація ендометрія клітинами імунної системи частково відбувається за рахунок проліферації широкого спектра резидентних лімфоїдних клітин (див.підрозділ 3.2.Клітинний імунітет репродуктивного тракту).

Крім цитокінів, лейкоцити, що інфільтрують ендометрій перед менструацією, продукують цілий ряд ферментів протеаз (табл.6), серед яких особливе значення мають ММР. Відомо, що цілісність тканини забезпечується міжклітинними зв'язками і зв'язками клітин з позаклітинним матриксом. Ці зв'язки дуже

численні і різноманітні. Їх різноманітність залежить від участі тих чи інших молекул адгезії в забезпеченні контактів. За умови розвитку апоптозу в епітеліоцитах ендометрію, апоптичні тільця, що утворюються, втрачають контакти із сусідніми клітинами, а інтегральні молекули адгезії зникають з міжклітинного простору. Стероїдні гормони стимулюють синтез інтегральних молекул адгезії. За деградацію молекул адгезії відповідає родина ферментів металоендопептидаз - матриксні металопротеази.

**Таблиця 6. Лейкоцитарні протеази, що беруть участь у менструації**

| Клітини-продуценти                               | Протеази               | Субстрати                                                                                |
|--------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                | 2                      | 3                                                                                        |
| Тучні клітини                                    | Триптаза               | Активує проММР-3                                                                         |
|                                                  | Хімаза                 | Активує проММР-1 і проММР-3                                                              |
| Нейтрофіли                                       | Хімотрипсин            | Широкий спектр                                                                           |
|                                                  | Активатор плазміногена | Плазміноген                                                                              |
|                                                  | Еластаза               | Еластин, протеоглікани, колагени                                                         |
|                                                  | ММР-8                  | Колагени                                                                                 |
|                                                  | ММР-9                  | Колаген, еластин, фібронектин, ламінін                                                   |
|                                                  | MT-1-ММР*              | Активує проММР-2, проММР-13, розщеплює фібронектин, тенасцин, нідоген, перлекан, колаген |
|                                                  | Гепараназа             | Гепарансульфат протеоглікани                                                             |
|                                                  | Катепсин G             | Еластин, протеоглікани, колаген                                                          |
| Еозинофіли                                       | ММР-1                  | Колагени                                                                                 |
|                                                  | ММР-9                  | див.вище                                                                                 |
|                                                  | β-глюкуронідаза        | Протеоглікани                                                                            |
|                                                  | Аріл сульфатаза        | Протеоглікани, глікозиламіноглікан                                                       |
| Макрофаги                                        | ММР-9                  | див.вище                                                                                 |
|                                                  | Металоеластаза         | Еластаза, колагени, лімінін, фібронектин, вітронектин, гепарин, хондроїтинсульфат        |
| 1                                                | 2                      | 3                                                                                        |
|                                                  | MT-1-ММР               | Див.вище                                                                                 |
|                                                  | Активатор плазміногена | Див.вище                                                                                 |
| Т-лімфоцити                                      | ММР-2                  | Еластаза, колагени, гепарин                                                              |
|                                                  | ММР-9                  | Див.вище                                                                                 |
|                                                  | MT-1-ММР               | Див.вище                                                                                 |
| Ендометріальні гранулярні лімфоцити (NK-клітини) | MT1-ММР                | Див.вище                                                                                 |

MT-1-ММР\* - мембранний тип ММР.

ММР синтезуються в дуже незначній кількості в нормі у сполучній тканині. Родина ММР поділяється на чотири основних підродини: колагенази (ММР-1, ММР-8), желатинази (ММР-2, ММР-9), стромелізін (включаючи ММР-3) і МТ-ММР. Більшість ММР секретуються у вигляді інтактних зимогенів, які активуються рядом природих протеаз, включаючи і самі ММР. Молекула цих ферментів має доменну будову, причому кількість і склад доменів у різних ММР варіюють (рис.18).



**Рис.18.** Схема будови молекули матричної металопротеази.  
 ФПД - фібронектин-подібний домен (для ММР-2 і ММР-9);  
 КПД - колаген-подібний домен (для ММР-9).

Інтенсивна ферментна атака клітин функціонального шару ендометрія, які, за відсутності трофічного фактору (прогестерону) активувалися до програмованої клітинної загибелі, спричиняє руйнування позаклітинного матриксу та інціює менструацію. Морфофункціональні зміни відбуваються і в спіральних артеріолах, що пронизують ендометрій. На початку секреторної фази починають розвиватися деструктивні процеси в кровоносних судинах ендометрія. Приблизно на 8-му добу після овуляції формується стромальний набряк, який викликає локальні ушкодження мікроваскулатури. Однак, істотне порушення цілісності кровоносних судин (фрагментація капілярів і руйнування міжклітинних контактів в ендотелії артеріол) відбувається наприкінці секреторної фази і оюмовлює обширну і тривалу кровотечу на стадії менструації. Зруйнована частина васкулатури відторгається у складі менструальних виділень. Залишки артерій розташовуються в базальному шарі ендометрія і започатковують регенерацію нової артеріолярної системи, яка триває на наступній стадії менструального циклу. На 3-тю добу менструального циклу протягом приблизно 6-12 годин інтенсивно запускається механізм регенерації оголеного ендометрія, який починається з міграції епітеліальних клітин. Далі триває хвиля проліферативної активності епітеліальних клітин і базальних залишків залоз. Приблизно на 5-ту добу менструального циклу цілісність ендометрія відновлюється. Одним з основних джерел ростових факторів, необхідних для мітогенезу клітин епітелію та ендотелію судин ендометрія, є ендометріальні макрофаги.

## Висновок

Імунна система бере активну участь у регуляції гаметогенезу, а також у фізіологічних феноменах, що супроводжують гаметогенез. У процесах гаметогенезу як у чоловіків, так і у жінок значна роль належить резидентним макрофагам тканин статевого тракту. У чоловіків тестикулярні макрофаги беруть участь у ряді важливих складових сперматогенезу: регуляції процесів диференціювання і стероїдогенезу в клітинах Лейдига, регуляції кількості сперматозоїдів у складі еякуляту, а також у підтриманні тканинного гомеостазу яєчок (утилізація апоптичних тілець). У жінок оваріальні (яєчникові) макрофаги регулюють функції яєчників двома шляхами: стимулюють ріст фолікулів, що розвиваються, та клітинний поділ у заплідненому яйці; контролюють тканинний гомеостаз, беручи участь в перебігу процесів апоптозу в різних структурах яєчників. У всіх означених процесах клітини імунної системи виконують роль ефекторів формотворчих, неструктивних процесів.

В яєчниках існує ряд фізіологічних феноменів деструктивного характеру, перебіг яких також відбувається за участю макрофагів та інших клітин імунної системи: редукція численних ооцитів протягом фетального періоду, атрезія фолікулів, овуляція та лютеоліз (регресія жовтого тіла). До процесів деструктивного характеру належить також менструація. У процесі овуляції і лютеолізу регуляторну функцію виконують резидентні і рекрутовані макрофаги і Т-клітини. Ці клітини поступово переключаються із синтезу прозапальних медіаторів, які опосередковують гальмування процесів стероїдогенезу та активацію апоптозу клітин оболонки фолікула (в овуляторному процесі) та в клітинах жовтого тіла (у процесі лютеолізу), на синтез протизапальних біологічно активних сполук. Продукція останніх запобігає поширенню запального процесу в прилеглі структури яєчників і сприяє регенерації тканин.

Ендометрій наприкінці секреторної фази менструального циклу (перед менструацією) має всі ознаки, властиві запальному процесу: набряк тканин, інфільтрація ендометрія мігруючими ефекторними клітинами запалення (нейтрофілами, макрофагами, моноцитами, тощо), присутність децидуалізованих клітин, які мають ознаки, подібні до грануляції тканинних фібробластів. Лейкоцити у складі ендометрію спричиняють дезінтеграцію функціонального шару, клітини якого зазнали апоптозу внаслідок зниження рівнів трофічного фактору (прогестерону), шляхом продукції ММР. Це зумовлює інтенсивну кровотечу і відшарування відмерлого функціонального шару. У цей же час у результаті фагоцитозу апоптичних клітин функціонального шару ендометріальні макрофаги активуються до продукції ростових факторів, які спричиняють процес реконструкції ендометрія. Такий незвичайний спосіб ремоделінгу тканин дорослого організму, при якому одночасно відбуваються процеси деструкції і відновлення, є ексклюзивним лише для ендометрія матки.

## Контрольні запитання

1. Яким чином тестикулярні макрофаги регулюють життєвий цикл клітин Лейдіга?
2. У чому полягає участь тестикулярних макрофагів у процесах сперматогенезу?
3. Охарактеризуйте участь оваріальних макрофагів у формотворчих процесах в яєчниках.
4. Яким чином лімфоїдні клітини беруть участь в овуляторному процесі?
5. Які наслідки в процесі лютеолізу має прозапальна активація присутніх у жовтому тілі макрофагів і Т-клітин?
6. Які причини і наслідки протизапальної активації лютеальних макрофагів у процесі дегенерації жовтого тіла?
7. Охарактеризуйте механізми інфільтрації ендометрія наприкінці секреторної фази менструального циклу ефекторними клітинами запалення.
8. Які механізми прозапальної активації ендометріальних лейкоцитів у процесі менструації?
9. У чому полягають функції лейкоцитарних протеаз у процесі менструації?
10. Яким чином ендометріальні лейкоцити беруть участь у процесі реконструкції ендометрія?
11. Чому овуляцію, лютеоліз і менструацію можна віднести до категорії запальних процесів?

## Розділ 5. Імунні механізми, що супроводжують процес запліднення

**Запліднення** визначається як процес поєднання двох гамет, яйця і сперматозоїда. Процес запліднення починається з видоспецифічного зв'язування сперматозоїда з яйцем і закінчується проникненням одного спермія в яйцеклітину. Яйцеклітини ссавців, у тому числі й людини, містять поверхневі антигенні детермінанти, залучені до контакту із сперматозоїдом. На блискучій оболонці (zona pellucida) яйцеклітини є місце для специфічного зв'язування сперматозоїдів. Це один з трьох членів родини глікопротеїнів названих ZP – ZP3. Імунну реакцію і процес запліднення поєднує ряд подібних ознак. У заплідненні беруть участь молекули з великим ступенем гомології по відношенню до молекул імунної системи. Так, зрілі сперматозоїди містять на акросомальній мембрані CD46 – мембранний кофакторний білок, що регулює каскад комплементу (MCP) і є кофактором для фактору I, який викликає протеолітичне розщеплення C3b, C4b, перетворюючи їх на неактивні деривати. у процесі запліднення цей антиген відповідає за адгезію сперматозоона до яйцеклітини.

На коровій плазмі сперматозоїда міститься сіалоглікопротеїн з високим ступенем гомології до лейкоцитарного антигену CD52. В імунній системі антитіла до цього антигену спричиняють цитолітичну дію в присутності комплементу і в реакціях антитілозалежної клітинної цитотоксичності. У процесі запліднення цей антиген бере участь в реакціях капацитації.

В основі специфічної взаємодії гамет при заплідненні лежить механізм взаємодії двох гістонесумісних клітин. Обидві гамети є активними партнерами запліднення. Рухливість сперматозоїда є критичною для пенетрації оболонок яйця. Однак після прилипання до оолеми сперматозоїд знерухомлюється і все ж проникає в ооплазму. Висловлюється припущення, що ооцит діє, як непрофесійний фагоцит, поглинаючи сперматозоон у складі оолемальної везикули. Процес злиття двох мембран включає три стадії: прикріплення (яке досягається шляхом специфічних білок-білкових або білок-вуглеводних взаємодій); зближення мембран (яке є результатом проникнення білків обох мембран у міжклітинний простір і фізичного зв'язування двох мембранних структур) і злиття ліпідних шарів, у результаті якого формується інтегральна цитоплазма двох клітин. У фаллопієвій трубці сперматозоїд долає дві поверхневі оболонки яйця, ферментативно руйнуючи їх шляхом екзоцитозу (акросомальної реакції). Акросомальна реакція приводить до значної реконструкції поверхні сперматозоїда. Зовнішня акросомальна мембрана та внутрішня мембрана головки сперматозоїда везикулюються і втрачаються, оголюючи нову поверхневу мембрану – внутрішню акросомальну мембрану. Вона не бере участі в акросомальній реакції і називається екваторіальним сегментом. Її призначення – участь у злитті гамет.

Мембрана ооцита неоднорідна за будовою і містить мікрівійчасту частину і частину без мікрівійок. Остання – місце взаємодії зі сперматозоїдом. На цій частині мембрани ооцита експресований CD9, який є рецептором для зв'язування зі сперматозоїдом. CD9 – член родини мембранних білків, які мають здатність чотири рази обкручувати поверхню ЦПМ. До цієї родини входить 28 білків, серед

яких CD4, CD8, CD19, CD53, CD81 та ін. CD9 разом з CD81 беруть участь у злитті мононуклеарних фагоцитів з утворенням гігантських багатоядерних клітин або остеокластів. Сайтом зв'язування з ооцитів на сперматозоїді є білки-члени родини ADAM ( A Disintegrin And Metalloprotease domain) - ADAM 2 і 3. Ці білки мають доменну будову і складаються з п'яти доменів. У процесі акросомальної реакції частина доменів протеолітично відщеплюється і утворюється зріла молекула, яка за структурою і властивостями гомологічна інтегринам. У результаті взаємодії CD9 з ADAM 2 і 3 відбувається утворення оолемальної везикули і злиття двох клітин.

Процесу запліднення передують інсемінація. Саме інсемінації належить важлива роль у започаткуванні ембріоспецифічної толерантності імунної системи матері.

### **5.1. Започаткування ембріоспецифічної толерантності імунної системи матері на етапі інсемінації**

Вагітність у багатьох видів ссавців може бути досягнена шляхом трансплантації зародка реципієнту або завдяки штучній інсемінації з використанням препаратів сперматозоїдів, відмитих від семінальної плазми. Однак така вагітність часто зв'язана з порушеннями процесу імплантації і численними патологіями, включаючи спонтанні аборти. При вагітності такого походження у тварин приплід характеризується меншою кількістю зародків, вони відстають у масі і розвитку від своїх аналогів при фізіологічній вагітності.

Інсемінації належить особливо важлива роль не лише в самому процесі репродукції, а і в його імунній компоненті. І в цьому випадку на перший план виступають розчинні фактори сперми, які входять до складу семінальної плазми.

Результат гестації значно покращується, якщо потенційна мати зазнала впливу семінальної рідини на початку вагітності. Це підтверджують дослідження у двох напрямках: 1) експериментальні дослідження, спрямовані на вивчення питомого внеску різних компонентів семінальної плазми на підвищення плідності тварин; 2) клінічні і епідеміологічні дослідження у жінок, спрямовані на вивчення гострого і кумулятивного впливу семінальної плазми на фертильність (зокрема за умови *in vitro* запліднення).

1. Досліди на тваринах показали, що хірургічне видалення акцесорних залоз, у самців призводить до зниження їх фертильності і плідності. Спарювання самиць щурів з вазектомованими (з видаленими яєчками) самцями призводить до численних патологій гестації. Інсемінація самиць перед спарюванням з вазектомованими самцями запобігає виникненню цих патологій.

2. Небажана імунна відповідь на алоантигени батька спостерігається у жінок з обмеженим сексуальним досвідом або у таких, що зловживали бар'єрними методами контрацепції, розрахованими на запобігання контакту сперми з репродуктивним трактом. Вірогідність успіху *in vitro* запліднення підвищується, якщо жінки зазнали впливу сперми при ініціюванні вагітності.

До недавнього часу вважалося, що в преімплантаційний і імплантаційний періоди вагітності зародок сам забезпечує толеризуючі сигнали. Однак таке припущення не узгоджується в часі і дозах антигену. Малоімовірно, що декілька сотень клітин бластоцисти виявиться достатньо для індукції толерантності, яка

функціонально поширюється вже на наступну добу після імплантації, тоді як у класичному варіанті для цього необхідно принаймні декілька діб. У зв'язку з цим припущення щодо індукції толерантності під час інсемінації виглядає досить аргументованим: доза спермальних алоантигенів, які надалі ввійдуть до складу клітин і тканин зародка, є достатньою для індукції толерантності і в часовому відношенні термін між інсемінацією і імплантацією є адекватним для функціонального поширення механізмів толерантності.

У 1950 році Beer і Bilingham встановили, що спарювання у самок знижує здатність відторгати сингенний трансплантат шкіри. При цьому при подальших дослідженнях з імунізації спермою і відмитими сперматозоїдами було встановлено, що таким ефектом характеризується нативна сперма, на відміну від відмитих сперматозоїдів, які посилювали реакції трансплантаційного імунітету. Таким чином, інсемінація здатна індукувати стан гіпочутливості, або толерантності до алоантигенів батька. Цей стан є партнерспецифічним і присутній, якщо навіть запліднення не відбулось.

Розглянемо основні механізми, залучені до толеризації імунної системи матері під час інсемінації. Надзвичайно важливу роль у цих процесах відіграє гормональне оточення репродуктивного тракту жінки на момент інсемінації. Якщо сперма потрапляє у статевий тракт у перiovуляторний період (проліферативна фаза циклу, рівень прогестерону надзвичайно низький), у складі популяції лейкоцитів репродуктивного тракту відбуваються “гострі” зміни, які за всіма ознаками відповідають запальній відповіді. Епітеліальні клітини в просвіті матки продукують прозапальні цитокіни і хемокіни, які залучають і активують макрофаги, ДК і нейтрофіли – класичні ефектори запальної відповіді. Останні дозрівають під впливом цитокінів у повноцінні АПК, що виявляється в посиленні експресії ними молекул, залучених у поглинання антигену (макросіалін, рецептори захоплення тощо). і молекул, відповідальних за контакт з лімфоцитами (МНС II, коstimуляторні B.7-2 молекули). Виконавши функцію фагоцитозу і процесингу, такі АПК прямують до організованих лімфоїдних структур, які дренують матку, де і відбувається активний процес антигенпрезентації, про що свідчить гіпертрофія цих лімфовузлів.

Під час еструсу (ранній постовуляторний період), у фазу менструального циклу, яка характеризується підвищеним рівнем прогестерону, антигенпрезентувальна активність у репродуктивному тракті жінки значно супресована. Однак і в цьому випадку спермальні антигени процесуються і потрапляють в дренуючі матку лімфовузли, де персистують декілька діб.

Спрямованість відповіді на антиген в межах MALT значною мірою залежить від цитокінового оточення на момент антигенпрезентації. Тому основна толеризувальна функція належить імунорегуляторним цитокінам, які або ж знаходяться у складі сперми, або індукуються її компонентами. Найдієвіші з них наведені в **табл. 7**. Функції цих імунорегуляторних біологічно активних сполук реалізуються шляхом поляризації і програмування (праймингу) імунної системи матері до створення стану толерантності по відношенню до алоантигенів батька, багато з яких присутні на поверхні сперматозоїдів і надалі експресуються клітинами і тканинами зародка (**рис.19**).

**Таблиця 7. Ключові імунорегуляторні компоненти, присутні, або індуковані в межах семінальної плазми людини і гризунів**

| Назва фактору                   | Спрямованість імунomodulatory дії | Видова локалізація       |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Присутні в семінальній плазмі   |                                   |                          |
| Простагландин Е (PGE)           | Th2-фенотип*                      | Сперма людини            |
| 19-гидрокси простагландин Е     | Th2-фенотип                       | Сперма людини            |
| TGF- $\beta$                    | Th2-, Th3-фенотип                 | Сперма людини і гризунів |
| IL-6                            | Th2-фенотип                       | Сперма людини            |
| HLA-G                           | Th2-фенотип                       | Сперма людини            |
| Індукуються семінальною плазмою |                                   |                          |
| IL-6                            | Th2-фенотип                       | Сперма гризунів          |
| IL-10                           | Th3-, Tr1**-фенотип               | Сперма людини            |

\*- Т-хелпери типу 2; \*\* - Т-регуляторні лімфоцити.

**Спермальні антигени.** Сперматозоони людини, їх попередники (сперматиди, сперматоцити) містять сильні антигени, здатні викликати у тварин утворення широкого спектру антитіл. Антигенів сперматозоонів (антигенів сперми) нараховується близько 40. Одні з них унікальні для сперматозоонів або для семінальної плазми, решта подібні до антигенів сироватки крові, молока, слини, шлункового соку, слизу шийки матки, піхви, маточних труб, нирок, печінки, головного мозку, а також до деяких антигенів мікроорганізмів. Є спермоспецифічні антигени, властиві людині, але деякі з них подібні до антигенів сперми тварин.

Показана присутність в семінальній плазмі і на поверхні сперматозоонів алоантигенів : антигенів груп крові системи ABO, MNSS, Rh-Hr, P, антигенів гістосумісності системи HLA, включаючи і антигени HLA-D локуса. Причому у неплідних чоловіків алельна конституція в цьому локусі відрізняється від такої у фертильних. Існує припущення, що продукти генів HLA-D локусу або генів, розташованих близько до цього локусу, впливають на сперматогенез і функції чоловічих гамет. Встановлено також, що ферменти сперматозоонів імунотенні для осіб певного виду. До цих ферментів належать лактатдегідрогеназа-Х, фермент середньої частини сперматозоонів, трипсиноподібна протеїназа – акрозин і гіалуронідаза. Антигени сперматозоона розташовуються в різних доменах клітини (акросома, екваторіальний сегмент, постнуклеарна шапка, шийка, середня частина, головна частина хвоста, кінцевий відрізок хвоста) і експресуються східчасто у міру дозрівання і активації сперматозоїда до запліднення (рис.20).

Таким чином, імунна компонента є невід’ємною і надзвичайно важливою складовою частиною в каскаді подій, результатом яких є запліднення. Зворотною стороною цього феномена є той факт, що саме імунні механізми часто опосередковують статеві розлади і непліддя як у чоловіків, так і у жінок.

## 5.2. Непліддя імунного генезу. Імуноконтрацепція

2\3 проблем непліддя складає інфертильність чоловіків. Основною причиною непліддя імунного генезу у чоловіків є антиспермальний імунітет.

Відомо, що яєчка є забар'єрним, або імунопривілейованим, органом. Тобто спадковий матеріал у них захищається від аутоімунізації за допомогою таких механізмів: тканинний бар'єр, локальна продукція імуносупресивних факторів клітинами Сертолі і присутність системи Fas-лігандів як регуляторів імунного гомеостазу. Однак механізми толерантності можуть бути порушені при травмуванні яєчок, їх інфікуванні, біопсії, а також вазектомії. Внаслідок таких порушень виникає локальне запалення, яке фатально позначається на фертильності чоловіка, призводячи до азооспермії (відсутності життєздатних сперматозоїдів в еякуляті) за рахунок ураження сперматозоїдів активованими семінальними макрофагами і нейтрофілами. Результатом порушення цілісності гематотестикулярного бар'єру є розвиток антиспермального імунітету. Важливими його чинниками, що можуть стати причиною непліддя, є антиспермальні антитіла. Антиспермальні антитіла здатні впливати на процес сперматогенезу і призводити до його пригнічення, особливо при розвитку антитілозалежної клітинної цитотоксичності (ADCC). Семінальна плазма в нормі містить фактори, що супресують розвиток ADCC. У чоловіків з непліддям супресивна здатність семінальної плазми значно знижена. Крім того, поява антиспермальних антитіл, не викликаючи помітних порушень сперматогенезу, може призводити до аглютинації і знерухомлення зрілих сперматозоонів в еякуляті. Такі сперматозоони не здатні нормально поєднуватись з яйцеклітиною і запліднення не відбувається.

Ізотипова характеристика антиспермальних антитіл свідчить про те, що у неплідних чоловіків у сироватці крові у високому титрі присутні IgM спермоаглютиніни, які аглютинують сперматозоони "хвіст до хвоста". Однак зустрічаються неплідні чоловіки, у яких титр спермоаглютинінів не відрізняється від контролю. В еякуляті переважають спермоаглютиніни класів G і A. У результаті нейтралізуючої дії цих антитіл сперматозоони втрачають рухливість і здатність пенетрувати цервікальний слиз.

**Антиспермальні антитіла присутні і в організмі жінки.** Так само, як і у чоловіків, спермоспецифічні антигени можуть викликати продукцію антиспермальних антитіл у жінок, що призводить до зниження в них фертильності. У жінок з непліддям, як і у фертильних жінок, у крові часто виявляються спермоаглютиніни. Це пояснюється тим, що спермоаглютинативна активність деяких сироваток обумовлюється не справжніми антиспермальними антитілами, які належать до ізотипів M, G і A, а  $\beta$ -ліпопротеїном, зв'язаним зі стероїдами. Тому необхідно розрізняти дійсно антиспермальні антитіла і  $\beta$ -спермоаглютиніни.

У реалізації імунного конфлікту жіночого організму зі сперматозоїдами, як і у випадку з антиспермальним імунітетом у чоловіків, можуть брати участь не лише гуморальні імунні реакції, а й ADCC, антитілозалежне посилення фагоцитозу сперматозоонів сенсibiliзованими моноцитами, сповільнена реакція

гіперчутливості у вигляді гальмування імплантації бластоцисти або її руйнування, видалення спермій із сенсibiliзованої порожнини матки шляхом її посиленних скорочень.

Виділяють декілька шляхів сенсibiliзації жіночого організму еякулятом: генетично обумовлена схильність, сексуальна активність у другу фазу менструального циклу (відсутність слизу в каналі шийки матки, строма ендометрія розрихлена), що полегшує проникнення спермій в субепітеліальний шар і забезпечує їх контакт з імунокомпетентними клітинами, наявність інфекції (перехресне реагування, зниження вмісту інгібіторів імунної відповіді в семінальній плазмі).

**Антигени яйцеклітини також можуть стати мішенню імунної атаки, яка регулює фертильність.** До таких антигенів належать антигени фолікулярної рідини, фолікулярних клітин і блискучої оболонки (zona pellucida). Антитіла проти zona pellucida (антизональні антитіла) є одним з етіологічних факторів непліддя імунного генезу в жінок. При цьому показано, що у жінок з імунологічним непліддям не буває одночасно антитіл проти zona pellucida і антиспермальних антитіл. Імовірно, ці два типи антитіл беруть участь у тригері конфлікту між жіночим організмом і сперматозоонами в різних випадках і за різних передумов.

За останні роки значного розвитку набули технології штучного запліднення. Механізми імунного конфлікту між організмом жінки і сперміями є істотною перешкодою для цих маніпуляцій. Дієвими чинниками невдалих спроб штучного запліднення є три основних категорії аутоантитіл – антиспермальні антитіла, антизональні антитіла і антифосфоліпідні антитіла. Фахівці клінік, які спеціалізуються на штучному заплідненні, намагаються долати ці перешкоди. Найлегше вдається боротися з антиспермальними антитілами. Антифосфоліпідні антитіла найменшою мірою спричиняють невдалі спроби штучного запліднення. Наявність же антизональних антитіл робить цю процедуру абсолютно неможливою.

Значно погіршувати показники фертильності може інфекція *Helicobacter pylori*. Специфічні антитіла до антигенів *Helicobacter pylori* містяться у фолікулярній рідині і в невеликій кількості у вагінальних секретах усіх інфікованих жінок, а також у спермі більш як у 50% інфікованих чоловіків. Ці антитіла здатні реагувати з хвостовою та перичентровою зонами сперматозоонів і нейтралізувати їх.

Непліддя подружніх пар являє собою велику медико-соціальну проблему. Близько 30% випадків спонтанного переривання вагітності в людини відбуваються на стадії одразу після імплантації зародка, коли, у ряді випадків, вагітність навіть ще не була діагностована. 60-70% спонтанних абортів у жінок залишаються не поясненими з точки зору етіології, але всі вони супроводжуються тією чи іншою мірою дисфункцією імунної системи:

- переважання в статевому тракті цитокінів прозапальної спрямованості, спричинене екзогенними (інфекція) або ендогенними факторами, призводить до спонтанного переривання вагітності;

- дефекти васкуляризації плаценти, спричинені дисфункцією ефektorів природної резистентності, у першу чергу NK-клітин, призводять до втрати вагітності;
- генетично детерміновані порушення імунорегуляторних механізмів плаценти призводять до активації антифетального імунітету і втрати вагітності.

Успішним способом боротьби з непліддям є методи *in vitro* фертилізації (запліднення) – IVF. Технології штучного запліднення найчастіше включають імунокорекцію. У ряді випадків, однак, імунний конфлікт партнерів є нездоланим бар'єром для сучасних акушерства і гінекології.

Дослідження молекулярних основ взаємодії сперматозоїд:яйцеклітина дало поштовх до розгляду можливості створення **імунологічних підходів регулювання процесів фертильності**, точніше, до розробки імуноконтрацептивних засобів. Було висловлене таке припущення: якщо імунізувати жінку молекулами, які відповідають за зв'язування між гаметами, то вироблені внаслідок імунізації антитіла будуть перешкоджати процесу взаємодії гамет і заплідненню. Перші роботи в цьому напрямку були пов'язані з використанням як імуногенів гомогенату сперматозоїдів, білків блискучої і зернистої оболонки яйцеклітини. Причому акцент зводився до створення моноклональних антитіл як контрацептивного засобу. Але отримані моноклональні антитіла виявилися неефективним контрацептивом. В усякому разі менш ефективним, ніж їх поліклональні попередники. Після ідентифікації білків родини ZP вирішено було, що основним імуногеном буде ZP3, який відповідає за початковий контакт яйцеклітини зі сперматозооном. Запліднення дослідних тварин вдалося блокувати. Однак початковий оптимізм щодо цього підходу був затьмарений виникненням яєчникової патології, яка виявлялась у розладі процесу фолікулогенезу і загибелі примордіальних фолікулів у тварин, імунізованих ZP3. Додаткові дослідження участі білків ZP в контакті гамет показали, що послідовно контакт сперматозоїда з яйцеклітиною забезпечується ZP3, а потім ZP2 молекулами. Імуногеном став ZP2. У процесі клонування отриманих моноклональних антитіл один з проміжних клонів виявив максимальну інфертильну активність. Це було антитіло проти короткої послідовності (18 а.к.), яка лежить у межах ZP. Ця послідовність отримала назву ZPA. Сама по собі вона не є антигеном, тому для імунізації використовують дифтерійний токсод. Отримані моноклональні антитіла не викликають побічних ефектів з боку репродуктивного тракту у кролів, зате ефективно перешкоджають процесам запліднення як кролячих, так і людських гамет (дослідження по заплідненню *in vitro*). Ці антитіла розглядаються як перспективна мішень для створення імуноконтрацептивних препаратів для людини. Ще однією багатообіцяючою мішенню для створення імуноконтрацептивів вважається нещодавно отриманий у модельній системі (мишачій) химерний пептид, що складається з двох частин, одна з яких специфічна для яєчок і спермійів. Антитіла до означеного білка не виявляють перехресної реактивності ні в репродуктивному тракті, ні на соматичних клітинах. Однак антифертильна активність цих антитіл поки що недостатньо висока.

Темпи розвитку досліджень у галузі імунології репродукції і інтеграція в цю галузь методів молекулярної біології і генної інженерії дозволяють припустити, що вже в найближчому майбутньому наш фармацевтичний арсенал поповниться новими контрацептивними засобами – імуноконтрацептивами, які при максимальній антифертильній ефективності будуть надзвичайно фізіологічними і не впливатимуть на гормональний гомеостаз як жінки, так і чоловіка.

### **Висновок**

Імунну реакцію і процес запліднення поєднує ряд подібних ознак. У заплідненні беруть участь молекули з високим ступенем гомології щодо молекул імунної системи. В основі специфічної взаємодії гамет при заплідненні лежить механізм взаємодії двох гістонесумісних клітин.

У процесі інсемінації, що передує заплідненню, відбувається праймінг імунної системи жінки по відношенню до алоантигенів чоловіка, які ввійдуть до складу ембріона. Сперматозоїди містять високоімуногенні антигени, серед яких антигени груп крові, антигени гістосумісності, включаючи і антигени HLA-D локуса, та ін. Однак розпізнавання і презентація алоантигенів сперми проходить під впливом протизапальних, толерогенних медіаторів у складі сперми. Це сприяє поляризації феталспецифічної імунної відповіді до Th2 фенотипу, перетворюючи ембріоспецифічні ефекторні клітини на регуляторні і супресорні. Важливу роль у започаткуванні ембріоспецифічної толерантності імунної відповіді відіграє гормональне оточення в статевому тракті на момент запліднення. У лютеальну фазу менструального циклу, яка характеризується підвищеним рівнем прогестерону, антигенпрезентувальна активність у репродуктивному тракті жінки значно супресована. Отже, процес запліднення супроводжується ембріоспецифічною імуnoreгуляцією, яка сприяє формуванню толерантності імунної системи матері по відношенню до фетальних антигенів. Внаслідок порушень регуляторних механізмів, спричинених екзогенними (травма, інфекційний процес) та ендогенними (генетично детермінована схильність) факторами, розвивається антиспермальний імунітету, який призводить до непліддя як у чоловіків, так і у жінок. У чоловіків розвиток антиспермального імунітету є наслідком порушення гематотестикулярного бар'єру, у жінок – генетично детермінованої схильності, зловживання бар'єрними засобами контрацепції та ін.

### **Контрольні запитання**

1. Які існують докази участі семінальної плазми у започаткуванні ембріоспецифічної толерантності в імунній системі матері?
2. Назвіть ключові імуnoreгуляторні компоненти семінальної плазми.
3. Охарактеризуйте вплив гормонального оточення в репродуктивному тракті на процес антигенпрезентації сперми.
4. У чому причина розвитку антиспермального імунітету у чоловіків?
5. Охарактеризуйте антигенну специфічність аутоантитіл в організмі жінки, задіяних в розвитку непліддя?

## Розділ 6. Імунологія імплантації і децидуалізації

Три важливих з точки зору імунології події передують імплантації: овуляція, інсемінація і запліднення. Ці події прямо або опосередковано спричиняють критичні зміни в метаболізмі, гормональному і цитокіновому балансі в репродуктивному тракті, що створює основу для імплантації бластоцисти. Структурно-функціональні зміни стосуються морфології і фізіології субкомпартментів матки (у першу чергу ендометрія) і істотного перерозподілу функцій лейкоцитів в імунній системі слизових статевих тракту.

Протягом першої доби після запліднення яйце ділиться на 2 майже однакових бластомери, а ще через добу дроблення доходить до стадії 3 і 4 клітин. На 4-ту добу зародок досягає стадії 8-12-клітинної морули. Такі зародки вже вільно лежать у порожнині матки. Таким чином, яйце на 4-ту добу проходить яйцепровід і потрапляє в порожнину матки. Зародок людини потрапляє в матку на 18-19-ту добу менструального циклу (якщо вважати, що овуляція відбувається на 14-1-ту добу 28-добового циклу, а запліднення - протягом перших 24 годин після овуляції). Подальші стадії дроблення зародка відбуваються вже в матці. Протягом короткого терміну, що залишається до імплантації (2,5-3 доби), зародок швидко росте і диференціює. Морула перетворюється спочатку на ранню, а потім на зрілу бластоцисту, клітини якої започатковують трофобласт і ембріобласт.

На стадії бластоцисти зародок вступає в період імплантації (6-та -7-ма доба внутрішньоутробного життя або 20-та - 21-ша доба менструального циклу). Більшість зародків імплантується на задній стінці матки і, як правило, у половині, що відповідає яєчнику, з якого вийшла яйцеклітина. Слизова оболонка порожнини матки знаходиться у цей час на початку або в розквіті секреторної фази. Імплантація залежить від стану ендометрія, який характеризується значною індивідуальною варіабельністю. Стромальні клітини ендометрія в процесі децидуалізації перетворюються з невеликих веретеноподібних клітин на великі округлі **децидуальні клітини**, які містять глікоген. За розміром децидуальні клітини у 5 разів більші за стромальні. Децидуальні клітини посилюють продукцію пролактину, реніну, інсуліноподібного ростового фактору. Відмінною ознакою децидуалізованих стромальних клітин є потовщення їх оправи, яка складається з білків позаклітинного матриксу, таких як ламінін і фібронектин. Значно потовщуються клітини ендотелію спіральних артеріол ендометрія. Такі структурні зміни полегшують інвазію трофобласта в процесі імплантації бластоцисти. Значною мірою імплантація залежить від ступеня зрілості первинного цитотрофобласта бластоцисти.

Треба підкреслити особливий характер імплантації, властивий людині і антропоїдним мавпам. На відміну від більшості ссавців, у яких імплантація є поверхневою (епітеліохоріальною), у людини і мавп існує гомохоріальний тип імплантації з швидким зануренням зародка в товщу слизової оболонки матки (такий тип імплантації властивий також деяким гризунам). На кінець 2-ї доби від початку імплантації зародок вже повністю занурений у слизову оболонку матки. Найважливішу роль у цьому відіграє трофобласт, який змінюється протягом імплантації.

На кінець другого тижня трофобласт разом з підстилаючою його мезенхімою утворює війчасту оболонку, або хоріон. На початку хоріон рівномірно на всьому протязі вкритий війками. Основу кожної війки утворює позаембріональна мезенхіма, а її епітеліальний покрив складається з двох шарів. Внутрішній, ближчий до мезенхіми – клітини цитотрофобласта, що лежать в один шар, а зовнішній – дефінітивний плазмодіо (або синцитіо) трофобласт. Протягом другого місяця вагітності більша частина війок хоріону на боці, що обернений у просвіт матки, зникає. Ця частина хоріону називається гладким хоріоном (*chorion laeve*). Війки зберігаються і отримують найбільший розвиток, перетворюючись у сильно розгалужені кушки, лише в тій частині хоріону, що безпосередньо прилягає до слизової оболонки матки, і тому ця частина названа війчастим хоріоном (*chorion frondosum*). Саме ця частина хоріону бере безпосередню участь в утворенні плаценти (**рис.21**), яка відіграє дуже важливу роль в обміні речовин зародка з моменту його прикріплення до слизової оболонки матки. В утворенні плаценти, крім хоріону, бере участь слизова матки. Відповідно до цього в плаценті розрізняють зародкову частину (*placenta foetalis*) і материнську (*placenta uterina*), які міцно поєднані між собою. Що стосується слизової оболонки матки, то на ранніх стадіях розвитку зародка (період імплантації) вона всюди має однакову будову і називається відпадаючою оболонкою (**decidua**), вона характеризується значною товщиною, розростанням маткових залоз і появою в ній **децидуальних клітин**. У товщі цієї оболонки і розміщений на початку зародок. Надалі плідний міхур починає швидко рости. Він вже не вміщується в товщі **decidua** і випинається в просвіт матки. Разом з ним в порожнину матки випинається і частина відпадаючої оболонки, яка вкриває зверху і з боків виступаючий в порожнину матки плідний міхур. Ця частина відпадаючої оболонки називається **decidua capsularis**. Частина **decidua**, розташована під плідним міхуром, між ним і м'язовим шаром матки, називається **decidua basalis**. Решта відпадаючої оболонки, що вистилає порожнину матки за межами місця закріплення зародку, називається **decidua parietalis**.

Трофобласт має комплексну будову. З клітинного війчастого трофобласта розвивається синцитіотрофобластна мембрана. Велика кількість позавійчастих трофобластів (клітин) контактують з клітинами матки і виконують найрізноманітніші функції. Ці клітини знаходяться на периферії, на віддалі від синцитіотрофобласта. Цитотрофобластні клітинні стовбурці, які проліферують з плацентарних війок, утворюють оболонку, що вкриває зародок, і прикріплюють плаценту до ендометрію матки (**decidua basalis**). Цитотрофобласти, які прилягають до зародкових мембран, сполучають амніон і хоріон з утворенням гладкого хоріону і прикріплюють ці мембрани до **decidua parietalis**.

Цитотрофобласти мігрують глибоко в маточний міометрій і формують багатоядерні гігантські клітини - проміжні, або інтерстиціальні, трофобласти, які не зникають протягом усієї вагітності. Цитотрофобласти розташовуються також ендovasкулярно (внутрішньосудинно). Ці клітини проникають у спіральні артеріоли, розташовані в матці, і вбудовуються в ендотелій цих судин на рівні їх поєднання з великими дугоподібними артеріями. Ендovasкулярні цитототрофобласти проникають також у гладком'язовий шар і розташовуються в

частині скоротливих гладких м'язів. Цитотрофобласти, так само як і синцитіотрофобластні везикули, депортуються в материнську циркуляцію і досягають капілярного ложа в материнських легенях, де і залишаються протягом усієї вагітності, після чого ферментативно знищуються.

Як видно з **рис.22**, один із шарів зародкового трофобласта – **синцитіотрофобластна мембрана** - безпосередньо контактує з материнською кров'ю, яка містить лімфоцити і антитіла, потенційно небезпечні для фетальних клітин, що успадкували батьківські алоантигени. Синцитіотрофобластна мембрана – це діалізна мембрана, пристосована для реципрокного транспорту молекул з фетальної циркуляції до материнської і навпаки. Її Згальна поверхня у вагітної жінки становить близько  $25 \text{ м}^2$ . Ця мембрана має бути здатною до тривалого самовідновлення і набуття статусу імунологічної привілейованості, щоб маскувати і приховувати зародок, що розвивається, від ефекторів імунної системи матері, які можуть його ушкодити. Комплексність плацентарного трофобласта в людини, а також відмінності типів і локалізації трофобласта в плаценті і тканинах матері є ключем для розуміння імунології імплантації і децидуалізації, адже різні типи клітин і тканин трофобласта істотно відрізняються за набором експресованих антигенів, імуногенністю і імунорегуляторними функціями.

### **6.1. Експресія антигенів гістосумісності на трофобласті**

Суцільні шари синцитіотрофобласта і розташовані під ними цитотрофобласти, які повністю оточують зародок, характеризуються дуже низьким рівнем експресії HLA-антигенів як I, так і II класів. Існує дуже багато версій пояснення цього феномена, таких як ферментативне видалення цих антигенів з поверхні трофобласта, маскування їх поверхнево-клітинними мукопротеїнами або іншими молекулами, маскування материнськими алоантитілами тощо. Але визначальною причиною низького рівня експресії антигенів гістосумісності є регуляція транскрипції відповідних генів у клітинах і тканинах трофобласта, які оточують зародок. Трофобласти, заглиблені в децидуальне ложе, а також ендovasкулярні цитотрофобласти експресують детермінанти HLA I. Антигени гістосумісності фетальної поліморфної специфічності присутні в складі війчастого трофобласта (як на поверхні, так і в стромі війок). При цьому на поверхні війчастого трофобласта вони маскуються материнськими алоантитілами. Ряд дослідників висловлюють припущення, що антигени MHC I у складі війчастого трофобласту експресуються у незвичний спосіб: мономорфні убіквітарні детермінанти – на достатньому для генерації імунної відповіді рівні, а феталспецифічні – на низькому.

Антигени MHC II помірно поліморфні. Їх імуногенність зумовлена здатністю активувати Т-хелпери. Жодний зі структурних компонентів трофобласта не експресує ці антигени. Однак HLA DR позитивні клітини виявляються в плаценті, війчастій стромі і амніотичному епітелії. Це великі зірчасті клітини, які нагадують дендритні. Вони ізольовані від материнських тканин і материнської крові тканинами хоріону. Таким чином, трофобласт, не експресуючи класичних білків MHC I і II, є резистентним до атаки материнських Т-лімфоцитів. Відомо, однак, що тканини з недостатньою експресією MHC I, чутливі до NK-клітин. Трофобласт позбавлений антигенів HLA II і захищений від NK-клітин експресією

HLA класу I – HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E і, особливо, некласичних і мінімально поліморфних молекул HLA-G. Експресія низькополіморфних молекул HLA-G – процес достатньо консервативний, що сформувався спеціально для захисту зародку від реакції імунної системи матері. Гени, що кодують HLA-G молекули, відрізняються від решти генів, що кодують МНС I білки. Ці відмінності полягають у наявності унікального промотерного регіону, обмеженому поширенні в тканинах, трансляції мембраноасоційованих і розчинних (секреторних) форм і мінімальному поліморфізмі. У материнсько-фетальному інтерфейсі клітинами трофобласта продукується секреторна розчинна форма HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E і HLA-G. Розчинні форми класичних HLA-I молекул (A, B, C, E) характеризують стан активації імунної системи, тоді як некласичні – sHLA-G притаманні імуносупресії.  $\beta_2$  –мікроглобулінасоційовані sHLA-G1 здатні запускати апоптоз у активованих CD8<sup>+</sup>-клітин. Преінкубація цих лімфоцитів з sHLA-G1 призводить до підвищеної експресії ними CD95 ліганда з наступною активацією апоптозу, або анергізацією клітин.

## 6.2. Біологія NK-клітин при вагітності

Ступінь децидуалізації корелює зі ступенем трофобластної інвазії у різних видів тварин: чим глибше в товщу ендометрія імплантує зародок, тим більший відсоток ендометрія децидуалізується. Функції децидуальної оболонки зводяться до контролю інвазії трофобласта. За дефектів децидуалізації трофобласт може проникати глибоко в товщу міометрія, що призводить до його руйнування і розриву стінки матки. У людини, на відміну від більшості ссавців, децидуалізація відбувається щомісяця, починаючись у лютеальній фазі менструального циклу. Протягом 7-14 діб після сплеску ЛГ в ендометрії настає критичний момент: чи буде продовжуватися процес децидуалізації, чи відбуватиметься підготовка до менструації. 50% випадків втрати вагітності у людини трапляються саме в цей період – на початковому етапі імплантації. Спрямованість ендометрію до децидуалізації або до менструації значною мірою залежить від функцій децидуальних NK-клітин. Посилення апоптозу в цих клітинах – ознака поляризації ендометрія до менструації.

Децидуальні природні кілери є переважаючою популяцією лімфоїдних клітин на початкових етапах гестаційного періоду як у людини, так і у тварин. Однак, кількість NK-клітин та їх локалізація відрізняються у різних видів тварин залежно від типу імплантації і, відповідно, від ступеня інвазії трофобласта (табл.8). У людини ці клітини присутні протягом усього менструального циклу. У мишей вони інфільтрують матку лише за умов запліднення. Крім того, у людини і в мишей різні молекули служать адресинами судин і тому до них залучаються різні субпопуляції NK-клітин периферичної крові ( у людини CD56<sup>dim</sup>, а у миші - CD56<sup>bright</sup>). NK-клітини у мишей експресують репертуар рецепторів, відмінних від такого у NK-клітини людей.

Існує одна загальна вимога до плаценти – інтенсивність кровообігу у фетоплацентарній одиниці повинна зростати протягом гестації, щоб адекватно забезпечити живлення і постачання кисню до зародка, що росте і розвивається. У різних видів тварин ця вимога задовольняється різними шляхами. У людини – це

обширна інвазія трофобласта у вже існуючі артерії і їх деструкція, тоді як у тварин з епітеліохоріальною плацентацією така інвазія відсутня і посилення кровопостачання забезпечується неоангіогенезом (утворенням нових судин).

**Таблиця 8. Відмінні ознаки імплантації у людини і миші**

| Людина                                                                                       | Миша                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| НК-клітини присутні у невагітному ендометрії                                                 | НК-клітини відсутні у невагітному ендометрії                    |
| Децидуалізація відбувається в кожному менструальному циклі (незалежно від факту запліднення) | Децидуалізація відбувається лише після імплантації              |
| НК-клітини дифузно інфільтрують усю децидуальну оболонку                                     | НК-клітини сконцентровані в центральній частині decidua basalis |
| Інтенсивна інвазія трофобласта в децидуальну строму і артерії                                | Мінімальна інвазія трофобласта в децидуальну строму і артерії   |

Під час вагітності НК-клітини накопичуються у щільних інфільтратах навколо клітин трофобласта (**рис.23**). Їх присутність особливо важлива в процесі реконструкції ендометріальних судин. Позавійчаства популяція трофобластів забезпечує кровотік у міжвійчастому просторі на рівні, достатньому для життєдіяльності фетоплацентарної одиниці. Це досягається глибокою інфільтрацією позавійчастих трофобластів у матку на ранніх термінах вагітності. Ці клітини оточують і послідовно руйнують стінку кровоносних судин. Ендоваскулярні трофобласти далі рухаються вниз по судині, заміщаючи клітини ендотелію. Така реконструкція материнських кровоносних судин трофобластами значно змінює їх провідність. Це сприяє інтенсифікації кровообігу в міжвійчастому просторі, що є необхідною умовою для нормального росту і розвитку зародка. У другому триместрі вагітності у людини їх кількість починає прогресивно зменшуватися і на момент пологів НК-клітини в матці відсутні. Таким чином, їх присутність збігається з періодом трофобластної інвазії, оскільки процес плацентації повністю завершується приблизно на двадцятому тижні гестації. Життєздатність і проліферацію НК-клітин забезпечують стромальні клітини, які продукують IL-15- ключовий фактор диференціювання природних кілерів. На відміну від IL-2 цей цитокін не стимулює цитотоксичної активності природних кілерів з перетворенням їх на лімфокінактивовані кілери. Децидуальні НК-клітини мають фенотип і функціональні властивості, відмінні від їх циркулюючих CD56<sup>bright</sup> і CD56<sup>dim</sup> аналогів. Головною їх відмінністю є відсутність CD16 маркера (**табл.9**). Децидуальні НК-клітини експресують різноманітний спектр  $\beta$ 1-інтегринів, на відміну від еквівалентних клітин у периферичній крові: два рецептори фібронектину –  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 і  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 та рецептор ламініну  $\alpha$ 1 $\beta$ 1. Децидуальні НК-клітини експресують у 5 разів більшу кількість рецептора CD94/NKG2A, у порівнянні з їх циркулюючими аналогами.

**Таблиця 9. Порівняльна характеристика субпопуляцій CD56<sup>+</sup> NK-клітин**

| Характеристика                 | CD56 <sup>dim</sup><br>периферичної<br>крові | CD56 <sup>bright</sup><br>периферичної<br>крові | CD56 <sup>bright</sup><br>децидуальної<br>оболонки                    |
|--------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Фенотипові маркери</b>      |                                              |                                                 |                                                                       |
| CD16                           | ++                                           | +/-                                             | -                                                                     |
| CD94                           | +/-                                          | ++                                              | ++                                                                    |
| KIR                            | +                                            | -                                               | +                                                                     |
| Цитоплазматичний<br>CD3        | -                                            | -                                               | +                                                                     |
| c-KIT                          | -                                            | +                                               | +/-                                                                   |
| CD69                           | -                                            | -                                               | +                                                                     |
| CD45RA                         | +                                            | +                                               | -                                                                     |
| CD45RO                         | -                                            | -                                               | +                                                                     |
| CD62L (L-селектин)             |                                              |                                                 |                                                                       |
| $\alpha\epsilon\beta 7$        | -                                            | -                                               | +                                                                     |
| CD49a ( $\alpha 1$ -інтегрин)  | -                                            | -                                               | +                                                                     |
| CD49f ( $\alpha 6$ -інтегрин ) | +                                            | +                                               | -                                                                     |
| <b>NK-активність</b>           | Висока                                       | Низька                                          | Низька                                                                |
| <b>Морфологія</b>              | Великі<br>гранулярні<br>лімфоцити            | Невеликі<br>агранулярні<br>лімфоцити            | Великі гранулярні<br>лімфоцити і невеликі<br>агранулярні<br>лімфоцити |
| <b>Цитокіни</b>                |                                              |                                                 |                                                                       |
| MIP-1 $\alpha$                 | -                                            | +                                               | ++++                                                                  |
| GM-CSF                         | -                                            | +                                               | ++++                                                                  |
| CSF-1                          | -                                            | +                                               | ++++                                                                  |
| IFN- $\gamma$                  | +                                            | -                                               | +/-                                                                   |

Одна з основних функцій децидуальних природних кілерів – ефекторні функції в трансплантаційному імунітеті. На поверхні NK-клітин децидуальної оболонки експресована значна кількість рецепторів для МНС-молекул (**рис.24**). Це дозволяє децидуальним NK-клітинам розпізнавати батьківські ліганди на трофобласті, контролюючи тим самим плацентарну інвазію (див.табл.4).

Надзвичайно важливе значення природних кілерів було доведено при спостереженні за репродуктивною функцією мишей з дефіцитом цих клітин. Такі миші були здатні до запліднення, однак у 64% випадків гестація супроводжувалась викиднями. Крім того, у них були відсутні ендометріальні залози, розмір плаценти був значно зменшений, у порівнянні з контролем, спостерігався набряк децидуальної оболонки і структурні порушення в спіральних

артеріолах ендометрія. На противагу мишам з дефіцитом NK-клітин, миші з T-клітинним дефіцитом не мали жодних розладів репродуктивної функції.

**Таблиця 10. Розпізнавання фетальних антигенів гістосумісності децидуальними природними кілерами**

| HLA-ліганд   | Відповідний NK-рецептор                                                                                       | Тип рецептора |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>HLA-E</b> | CD94/NKG2A                                                                                                    | Інгібіторний  |
| <b>HLA-C</b> | KIR рецептори                                                                                                 | Інгібіторний  |
| <b>HLA-G</b> | Специфічний рецептор не встановлений. Розпізнається як лідерна послідовність при взаємодії CD94/NKG2A з HLA-E | Інгібіторний  |

Внаслідок взаємодії з HLA-лігандами природні кілери активуються до продукції протизапальних цитокінів і ростових факторів. До цих цитокінів належать GM-CSF, IFN- $\gamma$ , колонієстимулювальний фактор 1 (CSF-1) і TNF (табл.10). На відміну від своїх циркулюючих аналогів, децидуальні NK-клітини продукують ці цитокіни за відсутності стимуляції і посилюють їх продукцію під впливом IL-15. Крім того, децидуальні NK-клітини продукують ще ряд цитокінів, не властивих природним кілерам периферичної крові - це цитокіни, які зв'язуються з gp130-вмісними рецепторами: ангіогенний фактор росту і LIF. Останній являє собою ключовий медіатор, який забезпечує нормальний перебіг децидуалізації та імплантації. LIF – член родини IL-6 цитокінів. Це високоглікозильований глікопротеїн з мол. масою 40-50 кДа. Він експресований на широкому спектрі ембріональних (включаючи бластоцисту) і дорослих тканин. Найвищий рівень його експресії спостерігається в матці. У мишей з нокаутом гена, що кодує LIF, процеси, притаманні децидуалізації, у матці не відбуваються і бластоциста не імплантує. У матці, крім NK-клітин, LIF синтезують і секретують епітеліальні і стромальні клітини ендометрія. Цей цитокін характеризується паракринно-аутокринною дією – рецептори до нього присутні на поверхні епітеліоцитів, стромальних клітин, а також ендометріальних лейкоцитів. Синтез LIF регулюється прогестероном, IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$  і TNF- $\alpha$ . Продукція LIF активується при дії семінальної плазми. LIF виконує регуляторну функцію у процесі децидуалізації. При дії цього цитокіну на епітеліальні клітини вони зазнають морфофункціональних змін: перетворюються на кубічні великі клітини, на апікальній поверхні яких з'являються утеродами (бульбоподібні вирости (протрузії), які розглядаються як маркер імплантації). На поверхні цих протрузій експресуються молекули адгезії для ембріона, такі як гепаринзв'язувальний епідермальний фактор росту (HB-EGF). Натомість зі складу епітеліальних секретів зникає муцин, який перешкоджає імплантації бластоцисти. Під дією LIF стромальні клітини також збільшуються в розмірах, активуються до депонування глікогену, деякі з них стають бінуклеарними. Крім того, стромальні клітини посилюють експресію таких білків, як тенасцин (білок позаклітинного матриксу з адгезивними властивостями; при взаємодії з ним сповільнюється рух лейкоцитів

та інших клітин і відбувається їх адгезія до тканини). Тенасцин сприяє послідовній імплантації ембріона в строму ендометрія. Під дією LIF посилюється продукція стромальними клітинами PGE<sub>2</sub>, що сприяє розвитку судинного набряку і інфільтрації ендометрія, який зазнає децидуальних змін, лейкоцитами. Крім того, LIF є хемоатрактантом для макрофагів. Паралельно зі змінами, які ініціює LIF в структурі матки, його дія поширюється і на ембріональні клітини. Під дією LIF прискорюється диференціювання і проліферація клітин трофобласта і посилюється синтез і секреція його клітинами металопротеаз, необхідних для інвазії, в товщу ендометрія. Загалом, треба зазначити, що LIF виконує функцію прогестероніндукованого координатора подій у матці і ембріоні, синхронізуючи дозрівання цих структур для імплантації. Якщо синтез або рецепція цього цитокіну порушені в матці або в клітинах ембріона, імплантація не відбувається.

Саме цитокіни, продуковані децидуальними NK-клітинами, обмежують інвазивні властивості трофобласта, впливаючи на функції **інтегрину** і синтез металопротеаз. Крім того, ростові фактори природних кілерів (VEGF, фактор росту плаценти і ангіопоетин-2) сприяють стабілізації васкулатури плаценти.

Значна кількість NK-клітин оточує децидуальну васкулатуру. Недостатня кількість децидуальних NK-клітин або зміна їх фенотипу (з експресією маркерів цитотоксичності) призводить до порушень децидуалізації і імплантації з появою тяжких патологій гестації, таких як прееклампсія (**рис.25**). Тварини з генетично детермінованою відсутністю популяції природних кілерів неплідні.

## Висновок

На відміну від більшості видів ссавців ендометрій матки у людини в період лютеальної фази кожного менструального циклу зазнає структурно-функціональних змін, які називаються децидуалізацією і призначені для підготовки матки до імплантації зародка. Клітини імунної системи активно задіяні в процесах децидуалізації. Шляхом продукції цитокінів і ростових факторів вони сприяють диференціюванню епітеліальних і стромальних клітин ендометрію в децидуалізовані клітини з набуттям потовщеної оправи з білків позаклітинного матриксу. Лімфоїдні клітини також беруть участь у видозмінах васкулатури ендометрія.

Не менш важлива роль відводиться клітинам імунної системи в процесі імплантації. Імплантація являє собою феномен репродукції запального характеру. Цьому процесу властиві всі ознаки запалення, включаючи інфільтрацію тканин лейкоцитами. Особливо важлива роль в перебігу імплантації належить природним кілерам. В децидуальній оболонці ці клітини набувають особливих фенотипових і функціональних ознак, не властивих їх циркулюючим аналогам. Основна функція NK-клітин у процесі імплантації зводиться до розпізнавання алоантигенів у складі синцитіотрофобластної мембрани та інших структур трофобласта. Таке розпізнавання відбувається із залученням інгібіторних рецепторів NK-клітин, що обумовлено експресією трофобластом неklasичних молекул гістосумісності. У відповідь на лігацію з алоантигенами децидуальні природні кілери активуються до продукції протизапальних цитокінів і ростових факторів, що сприяє процесу імплантації і стабілізує васкулатуру децидуальної оболонки. З іншого боку,

продуковані природними кілерами біологічно активні медіатори обмежують інвазію трофобласта, запобігаючи його неконтрольованому проникненню за межі ендометрія. Функціональні дефекти в популяції децидуальних природних кілерів призводять до непліддя або супроводжують тяжкі патології гестації, такі як прееклампсія.

### **Контрольні запитання**

1. Яка із структур ембріонального трофобласта контактує з імунною системою матері?
2. Охарактеризуйте характер експресії антигенів гістосумісності на різних структурах ембріонального трофобласта.
3. У чому полягають фенотипові і функціональні особливості природних кілерів в децидуальній оболонці?
4. Які основні функції виконують НК-клітини в децидуальній оболонці?
5. У чому полягає особливо важливе значення лейкоцитного інгібіторного фактору, що його продукують децидуальні НК-клітини, для процесів децидуалізації і імплантації ?

## 7. Імунологія постімплантаційного розвитку зародка

У 1953 році сер Пітер Брайан Медавар розробив концепцію, згідно з якою зародок в організмі розглядається як алотрансплантат і успіх репродуктивної функції, в якій імунна система матері знаходиться в безпосередньому контакті з напівалогенним зародком, залежить від її здатності контролювати алогенну імунну відповідь. Тривалий час переважна більшість фахівців у галузі імунології репродукції вважали, що нормальну вагітність можна порівнювати з пересаджуванням алотрансплантата, який толеризував організм реципієнта і тому не відторгається. Вагітна мати буде відторгати алотрансплантат батька, що нестиме МНС антигени, однак внутрішньоматковий зародок, який несе ці антигени, захищений «коконом» зовнішньої мембрани – трофобласта. Оскільки клітини трофобласта не експресують HLA-A, HLA-B або HLA-D (як буде розглянуто далі), **трансплантаційна модель вагітності** виглядає адекватною, хоча зародку не властиві класичні ознаки трансплантата – інтенсивна експресія антигенів, спричинена травмою в результаті пересаджування. Однак, якщо навіть змусити клітини трофобласта експресувати такі МНС антигени (in vivo - шляхом трансфекції генів, або in vitro - у відповідь на IFN- $\gamma$ , або внаслідок злоякісної трансформації), такий трофобласт все одно залишатиметься резистентним до антитілозалежної клітинної цитотоксичності і специфічних Т-цитотоксиків. Крім того, трофобласт резистентний до цитотоксичної дії ефекторів природної резистентності: природних кілерів і макрофагів. У зв'язку з цим спонтанні аборти вважаються результатом нетипової активації макрофагів до вивільнення прозапальних цитокінів. Однак, якщо in vitro трансформувати децидуальні природні кілери у LAK додаванням IL-2, такі клітини здатні до деструкції клітин трофобласта. При цьому клітини трофобласта, вибірково чутливі до цитокінактивованих природних кілерів, нагадують клітини пухлин. З цієї причини **материнсько-фетальні взаємовідносини можна розглядати як аналог взаємодії пухлина:хазяїн**. Існує ще одна модель взаємовідносин мати:зародок. Відомо, що антипаразитарний імунітет забезпечується Th1-цитокіновим профілем. У досліджах, в яких вагітних самок ссавців інфікували *Leishmania major*, спостерігали такий феномен: якщо спрацював антипаразитарний імунітет, то відбувався спонтанний аборт, коли ж вагітність зберігалась – паразитарна інфекція тривала. Подібні результати дозволили припустити, що **взаємовідносини мати:зародок можна розглядати як відносини хазяїн:паразит**. На 14-ту добу вагітності “паразитуєчий” плід набуває статусу імунологічного симбіонта матері, який ініціює імунологічний імпринтинг в материнському організмі, стабілізуючи тим самим взаємозв'язок з імунною системою матері. І лише в передпологовий період масивна гормональна атака призводить до порушення мирного співіснування матері і плода. Однак партнерспецифічний імунологічний імпринтинг, опосередкований вагітністю, залишається у жінки практично на все життя.

### 7.1. Основні групи антигенів ембріональних тканин

В імунній системі жінки в період вагітності відбуваються істотні фізіологічні зміни, обумовлені розвитком плода і радикальними ендокринними зрушеннями. Імплантація заплідненої яйцеклітини в матці (0-15 діб) з наступним розвитком

ембріона (16-75-та доба) до цього часу недостатньо пояснена з імунологічних позицій, оскільки в їх складі присутні декілька груп чужорідних антигенів (алоантигени). Найголовнішими з них є антигени батька і так звані ембріональні антигени.

У тканинах організму, що розвивається, виділяють три основні групи антигенів (рис.26):

1. Антигени, які визначаються в тканинах на всіх етапах розвитку організму. Такими антигенами, зокрема, є видоспецифічні антигени.

2. Антигени, які з'являються в тканинах на певних стадіях розвитку і присутні на всіх наступних стадіях. Це органоспецифічні антигени. До антигенів цієї групи належить і раково-ембріональний антиген. Ще необхідно відзначити, що процес розвитку антигенів другої групи (органоспецифічних) відбувається в ході регенерації тканини, у принципі, так само, як і в ході ембріогенезу.

3. Антигени, які присутні в тканинах тільки на певних стадіях і в ході наступного розвитку зникають - стадіоспецифічні антигени. Поява таких антигенів зумовлена тим, що для кожної стадії розвитку організму характерні певні взаємозв'язки з оточуючим середовищем. Наприклад: у процесі запліднення відбувається злиття гамет, при якому кожна з них вносить у зиготу свої білки і комплексні сполуки, що містять білок, а отже, і антигени. Як виявилось, антигени, що вносяться в зиготу зі сперматозоїдом, присутні в ній лише до стадії бластули включно. У клітинах гастрული вони вже не виявляються. Можливо це пов'язано з тим, що в процесі росту зародка їх питомий вміст зменшується, адже відомо, що до стадії нейрули збільшення маси в тканинах зародка не відбувається. До цієї ж підгрупи належать також **антигени рекапітуляції**. Ще у 1864 році Мюллер і Геккель сформулювали основний біогенетичний закон, згідно з яким онтогенез повторює філогенез. Багатьма авторами було встановлено, що, наприклад, курячий ембріон на певних етапах розвитку містить антигени дорослих амфібій і т.д.

Після імплантації головним імунологічним питанням є питання про те, яким чином Т-лімфоцити, примовані по відношенню до алоантигенів зародка, протягом усієї вагітності не спричиняють його відторгнення, адже частка феталреактивних Т-лімфоцитів у периферичній крові вагітної жінки становить від 10 до 30%. Відповідь на це питання криється в розвитку під час вагітності численних механізмів толеризації імунної системи матері. Існують численні, складно переплетені і взаємозв'язані механізми, які забезпечують захист зародку від алогенної імунної відповіді, зберігаючи при цьому здатність матері генерувати антиінфекційну імунну відповідь. Ключову роль у контролі алогенної імунної відповіді матері відіграють механізми периферичної толерантності. Значне місце в опосередкуванні толерантності імунної системи матері відіграють неспецифічні плацентарні імуномодулятори: регуляторні фактори, гормони, структурні білки і цитокіни. Усі вони в сукупності послідовно або одночасно контролюють виживання ембріона.

## 7.2. Імунорегуляторні механізми трофобласта і плаценти

Крім описаних вище антигенів гістосумісності на поверхні клітин трофобласта людини присутня велика кількість антигенних структур, які відіграють важливу роль у репродуктивній функції. Клітини раннього зародка і плацентарної стромы містять **гіалуронан і один з його рецепторів – CD44**. Цей рецептор – аналог такого на лейкоцитах і опосередковує адгезію. Гіалуронан і його рецептори мають підвищену спорідненість до епітелію судин. Це є одним з механізмів, що опосередковують занурення зародка в товщу матки. Такий самий рецептор, але дещо видозмінений за рахунок альтернативного сплайсингу, знайдений на високометастатичних клітинах деяких пухлин людини, не зв'язаних з репродуктивним трактом. Після 20 тижнів вагітності у людини на поверхні клітин трофобласта з'являється термостабільний ізофермент лужної фосфатази плацентарного типу (**PLAP**), який бере участь в індукції росту і диференціювання трофобласта. Цей фермент є високоімуногенним антигеном, однак характеризується надзвичайно високим рівнем генетичного поліморфізму і не індукує імунної відповіді матері.

На поверхні клітин плаценти експресується ряд важливих для ембріогенезу рецепторів, таких як рецептор до епідермального фактору росту (**EGFR**). Зв'язування його зі специфічним лігандом сприяє росту і диференціюванню трофобласта. **Fc-рецептор** забезпечує транспорт материнських IgG в циркуляцію зародка, що відбувається із залученням специфічних транспортних білків **FcRn**, також експресованих у клітинах плаценти.

Низка мембраноасоційованих молекул трофобласта і плаценти характеризуються потенційними імунорегуляторними властивостями (табл.11).

**Таблиця 11. Імунорегуляторні молекули у складі плаценти**

| Назва фактору                                                         | Імунорегуляторна дія                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                     | 2                                                                                                                                                      |
| Перехреснореагуючий трофобластно-лейкоцитарний антиген ( <b>TLX</b> ) | Залучений в імунний імпринтинг («ознайомлення» з антигенами) під час вагітності                                                                        |
| Рецептор трансферину                                                  | За умови зв'язування з ним трансферину в міжвійчастому просторі фетоплацентарної одиниці інгібується проліферація лімфоцитів                           |
| Інгібітори комплементу CD46, CD55 і CD59                              | Запобігають активації каскаду комплементу на поверхні клітин трофобласта                                                                               |
| $\alpha$ 2-макроглобулін                                              | Захист зародка від системи комплементу матері                                                                                                          |
| PIBF                                                                  | Стимулює антитілопродукцію майже на 50%, при якій збільшується відсоток <b>асиметричних антитіл</b> , які можуть виконувати лише нейтралізуючу функцію |

| 1                                        | 2                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Плацентарний гормон росту (PGH)          | За умови активації імунної системи (за рахунок виникнення запальних процесів або реакцій трансплантаційного імунітету в репродуктивному тракті) цей гормон починає інтенсивно продукуватися, що спричиняє розростання плаценти (потовщення плацентарного бар'єру) |
| Фермент індоламін-2,3-діоксигеназа (IDO) | Катаболізує і, таким чином, видаляє незамінну амінокислоту – триптофан. Т-лімфоцити, що недоотримують триптофан, мають знижену функціональну активність                                                                                                           |
| Альфафетопротейн, прогестерон            | Плюрипотентна імуномодуляторна дія                                                                                                                                                                                                                                |

Протеази на поверхні трофобласта здатні неспецифічно зв'язувати  **$\alpha$ 2-макроглобулін**, який контролює інвазію трофобласта в тканини матері. Він може опосередковувати захист зародка від системи комплементу матері. Під час вагітності спостерігається активація синтезу  $\alpha$ 2-макроглобуліну мононуклеарами периферичної крові.  $\alpha$ 2-макроглобулін – високомолекулярний (720 кДа) глікопротеїн з високим ступенем гомології по відношенню до так званого зонального білка вагітності (PZP (Pregnancy Zone Protein, 360 кДа)), який є інгібітором ряду плазматичних протеаз. Обидва ці глікопротеїни мають у своїй структурі два важливих регіони: захватний і тіоефірний. Захватний регіон є субстратом для різноманітних протеаз. Приєднання такої протеази спричиняє розщеплення означеного домену, що, у свою чергу, зумовлює конформаційні зміни в молекулі глікопротеїну. Ці конформаційні зміни призводять до оголення реактивного тіоефірного регіону, який дуже швидко ковалентно зв'язується із захопленою протеазою. Активність протеази при цьому не змінюється, але відбувається стеричне екранування її від субстрату ( $\alpha$ 2-макроглобулін у неактивній і активній формі – тетрамер, PZP у неактивній формі – димер, але з набуттям активного статусу теж агрегує з утворенням тетрамерів).  $\alpha$ 2-макроглобулін становить велику частку всіх плазматичних білків, і в ранньому дитинстві його рівень в плазмі крові сягає 4-5 г/л. Сироваткова його концентрація у дорослих становить 2 г/л і дещо варіює з віком. Рівень цього глікопротеїну у жінок вищий, ніж у чоловіків. На відміну від своїх гомологів у тварин,  $\alpha$ 2-макроглобулін у людини не є білком гострої фази. Рівень його підвищується як при гострих, так і при хронічних захворюваннях. Це підвищення дуже незначне і не пов'язане специфічно з будь-якою хворобою. У вагітних жінок синтез  $\alpha$ 2-макроглобуліну помірно (до 20%) підвищується в другому триместрі, вірогідно, через стимуляцію естрогеном. У третьому триместрі його рівень падає під впливом тестостерону.

Істотнуу загрозу для плода може мати система комплементу. Комплементопосередкований лізис і пов'язаний з ним клітинний імунітет знижуються через високий рівень експресії регуляторних білків.

І все ж трофобласт і плацента не діють як абсолютний бар'єр між матір'ю і зародком, і зародкові клітини крові (у першу чергу еритроцити), злучені з поверхні плаценти клітини синцитіотрофобласта, а також CD34 і CD34CD38 фетальні стовбурні клітини проникають через плаценту і виявляються в материнській циркуляції під час вагітності і ще протягом багатьох років після пологів, хоч і в дуже низьких кількостях.

### 7.3. Імунорегуляторна роль феталспецифічних антитіл при вагітності

На ранніх стадіях вагітності в організмі жінки продукуються антитіла до алогенних мембранних структур синцитіотрофобласта, який безпосередньо контактує з циркулюючими лімфоцитами матері. Такі алоантитіла мають специфічність лише до частини несумісних антигенів плода. За антигенною специфічністю популяція цих антитіл дуже різноманітна (табл.12). Розчинна форма HLA антигенів, зв'язуючись з такими алоантитілами, утворює специфічні імунні комплекси, які реєструються в крові вже через два-три тижні вагітності.

**Таблиця 12. Спектр фетал-специфічних антитіл при вагітності**

| Назва антитіл               | Специфічність                                          | Імуномодуляторна дія                                                                        |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лейкоцитотоксичні антитіла  | Поліморфні епітопи МНС I і II на фетальних лейкоцитах  | Нейтралізують антигенні детермінанти від розпізнавання цитотоксичними ефекторними клітинами |
| Анти-TLX антитіла           | Перехреснореагуючий трофобластно-лейкоцитарний антиген |                                                                                             |
| Антиідіотипові антитіла     | Ідіотипи феталспецифічних Т-лімфоцитів                 | Блокують взаємодію рецепторів цитотоксичних клітин із структурами плаценти                  |
| Антитіла проти Fc-рецептора | Fc-рецептор                                            | Блокують реакцію антитілозалежної клітинної цитотоксичності                                 |

Нормальний перебіг алоантитілогенезу в умовах вагітності виконує захисну функцію:

1. Антитіла до антигенів інвазивного трофобласта акумулюються на поверхні плаценти, маскуючи таким чином алоантигени від ефекторів адаптивного і природного імунітету і забезпечуючи їй статус імунопривілейованого органа.

2. Такі фіксовані антитіла виконують імунорегуляторну функцію, толеризуючи клітинну ланку імунної відповіді на алоантигени плоду.

#### 7.4. Функціональні особливості макрофагів у децидуальній оболонці

20-30% децидуальних лейкоцитів у місці імплантації становлять макрофаги. Однак, на відміну від природних кілерів, їх вміст залишається достатньо високим протягом усього періоду гестації.

##### Гетерогенність популяції макрофагів, обумовлена їх активацією

Макрофаги є членами системи мононуклеарних фагоцитів і характеризуються значною фенотиповою гетерогенністю, яка виникає в результаті різних шляхів диференціювання цих клітин, їх тканинної локалізації і відповіді на різноманітні екзогенні і ендогенні стимули. Схематично етапи існування макрофагів показані на **рис.27**. Незалежно від конститутивної і індукованої міграції вплив на макрофаги спричиняють ліганди, з якими вони зв'язуються: змінені клітини хазяїна, модифіковані молекули, екзогенні агенти тощо. Ці ліганди розпізнаються різними поверхнево-клітинними рецепторами, що приводить в кожному конкретному випадку до стимуляції фагоцитозу, ендоцитозу, внутрішньоклітинного сигналіngu, комплексу змін в активації або репресії тих чи інших генів. Індукція функціональної активності макрофагів включає зміну їх адгезії і міграції, секрецію різних продуктів, процесинг антигену і його презентацію, а також активацію ефекторних функцій (**рис.28**). Ліганди на змінених клітинах хазяїна (апоптоз або некроз) розпізнаються системою рецепторів очищення або **scavenger**-рецепторів (від англ. scavenger – прибиральник сміття), які супресують або індукують запальну відповідь макрофагів. Екзогенні ліганди розпізнаються системою рецепторів, що використовують опсоніни, такі як антитіла, комплемент, колектини і ЛПС-зв'язувальний білок, або напямую розпізнають вуглеводи, білки, ліпіди і нуклеїнові кислоти патогенів. Ці рецептори, крім добре відомих мікробних структур, здатні реагувати з ендогенними молекулами хазяїна, включаючи модифіковані ліпопротеїни, лізосомальні гідролази, HSP і протеазні комплекси. Лігація таких рецепторів призводить до запуску програми очищення міжклітинного простору і підтримання тканинного гомеостазу, яка являє собою еволюційно найдавнішу систему захисту хазяїна. Взаємодія макрофагів з лігандами, що індукують фагоцитоз або ендоцитоз значною мірою регулюється цитокінами і білками позаклітинного матриксу, які сприяють комплексу змін у транскрипції тих чи інших генів і їх трансляції. Під впливом цитокінового оточення лігація одних і тих же рецепторів може спричинити активацію запальної відповіді або її інгібування. Регуляторні цитокіни продукуються широким спектром Th-клітин : Th0, Th1, Th2, Th3. Кожна з цих субпопуляцій характеризується різним набором продукованих цитокінів, які спрямовують імунну відповідь у про- або протизапальному напрямку. Ці клітини можуть впливати на функції макрофагів як дистантно (продукція цитокінів), так і в безпосередньому контакті. Крім хелперів, значний вплив на спрямування функцій макрофагів мають антигенпрезентувальні клітини, здебільшого ДК. Таким чином,

сукупність впливу численних факторів може спрямовувати макрофаги до класичного або альтернативного типу імунної відповіді.

Макрофаги є резидентними клітинами в матці, які при вагітності набувають цілий ряд особливих властивостей і функцій. Однією з таких відмінних властивостей є інтенсивна продукція децидуальними макрофагами простагландину E2 - біоактивного ліпиду, який супресує проліферацію лімфоцитів. Крім того, у відповідь на прозапальні цитокінові стимули (IFN $\gamma$ ) децидуальні макрофаги продукують розчинну форму HLA-G, яка при зв'язуванні з G-специфічним рецептором на поверхні CD8 $^{+}$  цитотоксичних лімфоцитів запускає в них Fas-опосередкований апоптоз. Ці властивості децидуальних макрофагів визначають їх як імуносупресори. Однак набуття децидуальними макрофагами супресивних властивостей не означає втрату ними функцій у складі ефektorів природної антимікробної резистентності. Макрофаги утероплацентарної одиниці здатні до ендоцитозу, фагоцитозу і деградації чужорідних антигенів. Функції макрофагів у матці при вагітності знаходяться під впливом цитокінів і гормонів. Серед цитокінів найбільш ефективним впливом на функції макрофагів характеризуються локально синтезовані IL-4 і IL-13, що спричиняють **альтернативну активацію макрофагів (табл.13).**

**Таблиця 13. Альтернативна активація макрофагів IL-4 і IL-13.**

| <i>Маркер активації</i>                            | <i>Коментар</i>                                                                                                            |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                  | 2                                                                                                                          |
| <b>Рецептори</b>                                   |                                                                                                                            |
| Мананзв'язувальний лектин                          | Індукує ендоцитоз специфічних лігандів. Вибірково інгібується IFN $\gamma$                                                 |
| CD23 (Fc-рецептор для молекул IgE)                 | Асоціюється з алергією. Помірно активується IFN $\gamma$                                                                   |
| CD163                                              | Scavenger-рецептор. Бере участь в утилізації гаптоглобіну-гемоглобіну. Стимулюється, крім IL-4, IL-10, і глюкокортикоїдами |
| <b>Антигени</b>                                    |                                                                                                                            |
| MHC II і деякі коstimуляторні молекули (CD80/CD86) | Стимулюються IFN $\gamma$                                                                                                  |
| <b>Молекули адгезії</b>                            |                                                                                                                            |

| 1                                    | 2                                                                                   |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Фібронектинзшивальна молекула</b> | Активується глюкокортикоїдами                                                       |
| <b>Хемокіни</b>                      |                                                                                     |
| <i>CCL18</i>                         | MIP-1 $\alpha$ -подібний хемокін. Експресується також деякими ДК. Активується IL-10 |
| <i>CCL122</i>                        | Супресується IFN $\gamma$                                                           |
| <i>CCL17</i>                         | Експресія контролюється IL-4/IFN $\gamma$ в антагоністичній манері                  |
| <i>CCL2</i>                          | Дія поширюється на ендотеліальні клітини                                            |
| <b>Цитокіни</b>                      |                                                                                     |
| IL1R/IL1 нейтралізуючий рецептор     | Анти-IL-1 ефект                                                                     |
| [IL-1, IL-6, TNF]                    | У комплексі при стимуляції ЛПС – прозапальний ефект                                 |
| IL-10                                | Ефект варіює залежно від тривалості ЛПС-стимулу                                     |
| TGF- $\beta$                         | Активується IL-13                                                                   |
| <b>Метаболічні фактори</b>           |                                                                                     |
| L-аргіназа 1                         | Впливає на ген, що кодує синтез NO. Активується ЛПС і IFN $\gamma$                  |
| 12,15-ліпооксигеназа                 | Інгібується IFN $\gamma$                                                            |
| Колагеназа/металопротеїнази 1 і 9    | Індукуються Th2                                                                     |

Однією з найважливіших ознак такої активації макрофагів є супресія продукції ферментів «кисневого вибуху» і посилення експресії розчинних форм МНС-молекул. Серед гормонів найбільш відчутний вплив на макрофаги спричиняє прогестерон, редукуючи продукцію ними прозапальних метаболітів : NO і TNF.

NO – короткоживучий, дієвий, багатоцільовий вільний радикал, який діє у дозозалежний спосіб. Він дифундує крізь клітинну мембрану і ініціює зміни в експресії генів. Макрофаги продукують достатньо велику кількість NO при активації індукцибельного гена NOS (ген, що кодує NO-синтетазу), що відбувається при активації цих клітин IFN $\gamma$  або ЛПС. Прогестерон супресує синтез NO протягом усієї вагітності в дозозалежний спосіб.

Надзвичайно важливою є роль макрофагів у механізмах апоптозу, що безперервно відбувається в децидуальній оболонці. Програмована клітинна смерть, або апоптоз, є органічним етапом тканинного розвитку і механізмом, за допомогою якого тіло видаляє непотрібні, потенційно небезпечні клітини і запобігає експозиції аутоантигенів. Під час імплантації апоптоз має велике значення для відповідного тканинного ремоделювання материнської **decidua** і

інвазії зародка. Хоча в першому триместрі трофобласт нечутливий до Fas-стимуляції, процеси апоптозу в ньому тривають протягом усієї вагітності з максимальним рівнем у третьому триместрі. Механізми плацентарного апоптозу залучені також у процес пологів. Інвазія вільчастого трофобласта в утероплацентарні артерії теж лімітується механізмами апоптозу і рядом акцесорних механізмів, таких як обмеження експресії інтегрину  $\alpha 1\beta 1$ , зниження експресії HLA-G та ін. Однак сам по собі апоптоз – ще не кінцева стадія тканинного розвитку. Апоптичне тіло повинно бути видаленим зі складу тканини для запобігання вивільненню внутрішньоклітинних компонентів, які можуть спричиняти тканинні ушкодження і ініціювати запальну реакцію.

Реалізація апоптозу супроводжується морфологічними змінами в клітині. Спочатку вона стає круглою і втрачає контакт із сусідніми клітинами. Далі відбувається конденсація цитоплазми і ядра (без модифікації цитоплазматичних органел), фрагментація мембрани, при якій відбувається перерозподіл мембранних білків. При цьому експонуються білки, які дозволяють макрофагам розпізнавати апоптичні клітини і фагоцитувати їх. У фетоплацентарній одиниці поглинання фагоцитами апоптичних клітин трофобласта супроводжується вивільненням імуносупресивних медіаторів. Спрямованість цитокинової продукції макрофагів під час реакцій фагоцитозу (Th1 або Th2) залежить від того, які клітини поглинаються (наприклад, цитоліз пухлинних клітин макрофагами інгібується при поглинанні ними апоптичних клітин і активується поглинанням некротичних клітин). Незрілі макрофаги (моноцити) у присутності апоптичних клітин продукують TGF- $\beta$  і IL-10. Зміна цитокинового профілю (яка може відбуватися через підвищений рівень апоптичних тілець і недостатню їх “очищення” або через зовнішній стимул) виявляється у створенні прозапального оточення, яке, у свою чергу, сприятиме розвитку підвищеної чутливості клітин трофобласта до Fas-опосередкованого апоптозу (**рис.29**).

Для фізіологічного перебігу вагітності принциповим є місцеположення макрофагів у фетоплацентарній одиниці. При нормальній вагітності макрофаги розташовані в стромі, що оточує спіральні артеріоли і трансформований трофобласт, тоді як при патологічній вагітності макрофаги знаходяться безпосередньо в оточенні спіральних артеріол і таким чином екранують їх від трофобласта (**рис.30**).

Завершуючи аналіз функцій децидуальних макрофагів, варто зазначити, що саме плацентарні макрофаги катаболізують L-триптофан, посилюючи продукцію IDO і забезпечуючи тим самим захист плаценти від феталреактивних Т-лімфоцитів шляхом їх харчового виснаження.

### **7.5. Розподіл механізмів толерантності при вагітності**

На різних етапах гестаційного періоду спрацьовують різні механізми толеризації імунної системи матері по відношенню до алоантигенів зародка. Головними тригерними чинниками цих механізмів є гормони гонадотропної системи, які спричиняють поляризацію імунної відповіді на антигени зародка до Th2-фенотипу. У період після запліднення і до стадії імплантації зародка на поверхні фетальних клітин з великою щільністю експресовані HSP з високим

ступенем гомології по відношенню до таких на соматичних клітинах матері. У зв'язку з цим Т-лімфоцити, рецептори яких специфічні до таких білків, зазнають клонального видалення як аутореактивні. Численні розчинні фактори плацентарного походження (наприклад, розчинна форма HLA-G) спричиняють стан анергії феталспецифічних Т-лімфоцитів. Це відбувається завдяки тому, що розчинні форми HLA-G зародкового походження блокують антигенрозпізнавальні рецептори специфічних до них материнських лімфоцитів. Якщо кількість розчинних HLA-G велика, вони індукують штучну толерантність до цих розчинних білків (феномен Дрессера).

У формуванні толерантності важливе значення має поступове, послідовне проникнення часточок вільного трофобласта, а пізніше клітин крові зародка в материнську циркуляцію (толерантність низькими концентраціями антигену – імунне ігнорування). Однак низькі дози антигену зумовлюють толеризацію клітинного імунітету і не впливають на ефективність гуморального. Тому головне місце в регуляції ефекторів адаптивного гуморального і клітинного імунітету посідає лігандспецифічна імуносупресія, опосередкована регуляторними клітинами.

**Регуляторні клітини у фетоплацентарній одиниці.** До антигеніндукованих регуляторних клітин при вагітності належать лімфоцити різних фенотипів:  $CD4^+Th2$ ,  $CD4^+Th3$ ,  $CD4^+Tr1$ ,  $CD8^+$ ,  $CD8\alpha\alpha^+\gamma\delta$  інтраепітеліальні Т-лімфоцити, iNKT.

$CD4^+Th2$  і  $CD4^+Th3$ -клітини сприяють розвитку толерантності при вагітності шляхом продукції протизапальних цитокінів і ростових факторів і поляризуючи тим самим розвиток наївних Т-клітин і АПК. Крім того, толерантні до фетальних антигенів Т-хелпери не здатні вступати у кооперативну взаємодію з активованими цими ж фетальними антигенами В-клітинами, внаслідок чого активація В-клітин не завершується і продукція антитіл не відбувається. В-клітини, які не отримали допомоги від Т-хелперів зазнають стану анергії і через кілька днів загинуть шляхом апоптозу.

$CD8^+$  лімфоцити опосередковують лігандспецифічну імуносупресію і утворюються під впливом презентації зародкових антигенів плазмоцитоїдними ДК.

iNKT розпізнають гліколіпідні антигени, представлені CD1d – білком, подібним до неpolіморфних MHC I. Експресія специфічних лігандів для CD1d молекул широко представлена на клітинах вільного і інвазивного трофобласта, а концентрація самих iNKT в децидуальній стромі в 10 разів перевищує таку в циркуляції. У відповідь на CD1d лігацію ці клітини здатні продукувати широкий спектр цитокінів, найважливішим з яких є IL-10. IL-10 асоціюється з імуносупресією, приживанням трансплантата, прогресією пухлинного росту і модуляцією розвитку регуляторних Т-лімфоцитів. У материнсько-плодовому інтерфейсі потенційними мішенями IL-10, продукованого iNKT, є алоантиген-специфічні Т-лімфоцити, які під дією цього лімфокіну індукуються до диференціювання на регуляторні (супресорні або Th2) клітини.

$CD4^+Tr1$  клітини мають фенотип  $CD25^+CD103^+CD152^+CD122^+$ , а також характеризуються конститутивною експресією класичного фенотипового маркера

Т-регуляторних клітин - FOXP3 (табл.14). Регуляторні CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити поділяються на дві субпопуляції: природні і адаптивні. **Природні регуляторні CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити** з'являються в тимусі під час ранніх стадій фетального або неонатального Т-клітинного розвитку, коли тривають процеси позитивної і негативної селекції. Ці клітини в нормі завжди присутні в організмі кожної людини і запобігають виникненню аутоімунних реакцій. В опосередкуванні толерантності при вагітності вони можуть брати участь за умови перехресної реактивності з фетальними алоантигенами (рис.31). **Адаптивні регуляторні Т-лімфоцити** утворюються із зрілих Т-лімфоцитів при антигенстимуляції в присутності імуносупресивних цитокінів.

**Таблиця 14. Фенотипові маркери Т-регуляторних лімфоцитів.**

| Фенотиповий маркер                                        | Коментар                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CTLA4<br>(інгібіторний рецептор активованих Т-лімфоцитів) | CD152, антиген, асоційований з цитотоксичними Т-лімфоцитами. Мол. маса 46-50 кДа. Експресується на активованих Т-лімфоцитах і В-лімфоцитах. Негативний регулятор активації Т-лімфоцитів (CTLA має більшу афінність до костимуляторного ліганду антигенпрезентувальних клітин B7.1(2), ніж CD28. При недостатній експресії B7.1(2) CTLA першими залучаються до взаємодії з нею і блокують взаємодію Т-клітини з костимуляторними молекулами за допомогою CD28, внаслідок чого гальмується активація Т-лімфоцитів). Експресується природними і адаптивними Т-регуляторними клітинами |
| GITR                                                      | Глюкокортикоїдіндукований рецептор родини TNF. Експресується у відповідь на контакт з алоантигеном як природними, так і адаптивними Т-регуляторними клітинами                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| CD122                                                     | β-ланцюг IL-2. Член родини рецепторів цитокінів, які відносяться до IgSF. Мол. маса 70-75 кДа. Критичний компонент сигналізу, опосередкованого IL-2 і IL-15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CD103                                                     | αЕβ7 інтегрин. Мол. маса 175 кДа. Розпізнає Е-кадгерин на епітеліальних клітинах. Експресований на 90% інтраепітеліальних лімфоцитів слизових оболонок. Бере участь у трансспецифічному утриманні лімфоцитів на епітелії тонкого кишечника і відіграє акцесорну роль в активації інтраепітеліальних лімфоцитів                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| FOXP3                                                     | Класичний конститутивний (не індукцибельний) фенотиповий маркер Т-регуляторних клітин                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

За рядом властивостей адаптивні регуляторні Т-лімфоцити відрізняються від природних (рис.32). Природні регуляторні Т-лімфоцити опосередковують регуляторну дію в безпосередньому контакті з клітинами-мішенями і не залежать від цитокінового оточення. Вони індукують анергію або клональне видалення

мішеней. Функціональна активність адаптивних регуляторних Т-лімфоцитів опосередковується як контактно, так і дистантно, шляхом продукції імуносупресивних цитокінів, таких як TGF- $\beta$  і IL-10. Адаптивні регуляторні Т-лімфоцити здатні впливати на функції АПК шляхом блокування у них експресії костимуляторних молекул, що робить їх толерогенними, а також трансформувати CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити в протизапальні ефектори або регуляторні клітини.

### **Висновок**

Після імплантації головним імунологічним питанням є те, яким чином Т-лімфоцити, примовані по відношенню до алоантигенів зародка, протягом усієї вагітності не спричиняють його відторгнення, адже частка феталактивних Т-лімфоцитів у периферичній крові вагітної жінки становить від 10 до 30%. У тканинах організму, що розвивається, виділяють три основні групи антигенів: видоспецифічні, стадіоспецифічні і органоспецифічні. Деякі з них присутні у складі ембріона з самого початку його розвитку, а деякі з'являються в процесі онтогенезу. Для контролю за розвитком імунної відповіді на ці антигени під час вагітності задіяні численні механізми толеризації імунної системи матері. Значне місце в опосередкуванні феталспецифічної толерантності відіграють неспецифічні плацентарні імуномодулятори: регуляторні фактори, гормони, структурні білки і цитокіни. На ранніх стадіях вагітності в організмі жінки продукуються антитіла до алогенних мембранних структур синцитіотрофобласта, який безпосередньо контактує з циркулюючими лімфоцитами матері. Нормальний перебіг алоантитілогенезу в умовах вагітності виконує захисну функцію, маскуючи алоантигени на поверхні плаценти від ефекторів адаптивного і природного імунітету та забезпечуючи їй статус імунопривілейованого органа. Крім того, прогестероніндукований блокувальний фактор зумовлює продукцію в межах фетоплацентарної одиниці асиметричних антитіл, які не здатні брати участі в антитілозалежних реакціях клітинної цитотоксичності. Важливу роль в опосередкуванні толерантності до антигенів плода відіграють макрофаги децидуальної оболонки, які в процесі дозрівання в слизових оболонках статевого тракту набувають статусу ігібіторних АПК. Ключову роль у контролі алогенної імунної відповіді матері відіграють механізми периферичної толерантності, опосередковані регуляторними Т-лімфоцитами. У сукупності всі згадані механізми толеризації імунної системи матері послідовно або одночасно контролюють виживання ембріона протягом усього гестаційного періоду, зберігаючи при цьому здатність імунної системи вагітної жінки опосередковувати антиінфекційний захист.

### **Контрольні запитання**

1. Які існують концептуальні характеристики взаємовідносин мати:зародок і чим вони мотивовані?
2. Охарактеризуйте основні групи антигенів ембріональних тканин. Наведіть приклади.
3. Яким чином плацентарні структури захищені від системи комплементу матері?

4. Яким чином структурні білки плаценти контролюють функціональну активність феталспецифічних Т-лімфоцитів?
5. Охарактеризуйте антигенну специфічність та імунорегуляторну роль антифетальних антитіл при вагітності.
6. У чому полягають структурно-функціональні особливості макрофагів децидуальної оболонки?
7. Чому децидуальні макрофаги можна вважати інгібіторним типом АПК?
8. Яким чином децидуальні макрофаги можуть бути задіяні в патологічному перебігу вагітності?
9. Охарактеризуйте субпопуляційний склад регуляторних клітин у фето-плацентарній одиниці.
10. Дайте порівняльну характеристику участі природних і адаптивних CD4+Tr1-клітин в опосередкуванні периферичної феталспецифічної толерантності.

## **Розділ 8. Імунні механізми, задіяні в регуляції процесу пологів**

Пологи - процес, який складається з п'яти окремих але взаємозалежних фізіологічних компонентів: 1- регуляція скорочень міометрія (яка триває протягом усієї пологової діяльності) ; 2- ініціація пологів в результаті біохімічних змін, що спричиняють розрив фетальних мембран; 3- розслаблення шийки матки; 4- перехід міометрія від контрактури до скорочень; 5- вивільнення плода. Імунна компонента присутня в усіх складових пологового процесу.

### **8.1. Участь ефекторів імунної системи в підготовці шийки матки до пологів**

Підготовка до пологів охоплює весь організм жінки. Однак однією з найнеобхідніших умов нормального перебігу пологів є дозрівання шийки матки. Вона стає коротшою, ширшою і, що головне, еластичною. До дозрівання шийка матки ригідна і не допускає зміни її просторових параметрів. Шийка матки сформована щільною колагеновою сполучною тканиною з невеликим (10-15%) вмістом гладкої мускулатури. Нерозтяжність колагенових волокон, переплетення яких формує тривимірну сітку, зумовлена механічними властивостями колагену і жорстким зчепленням його з молекулами дермантансульфату, який заповнює міжфібрилярні щілини. Усе це надає шийці матки властиву їй ригідність. Розширення шийки матки, необхідне для формування пологового каналу, раніше пояснювали розм'якшенням і навіть розсмоктуванням її тканин, без конкретизації структурно-гістохімічної основи цих процесів. Сучасні дослідники пов'язують його із заміщенням дермантансульфату гідрофільною гіалуроновою кислотою, розпадом колагенових волокон і лізисом колагену в результаті дії колагенази. Джерелом цього ферменту вважають нейтрофільні гранулоцити, які утворюють інфільтрати в шийці матки на початку її дозрівання. Важлива роль у дозріванні шийки матки належить також простагландинам.

### **8.2. Нейроімуноендокринна регуляція процесу пологів**

Представників різних видів тварин у межах класу ссавців об'єднує подібність більшості аспектів фізіології. Винятком є лише репродукція. Розвиток плаценти, який є відмінною рисою репродукції у більшості ссавців, характеризується значною варіабельністю у різних видів тварин. Відрізняються також тригерні механізми пологів. Наприклад, у овець пологи ініціюються завдяки процесам, у які залучений гіпоталамус плода, тоді як у кіз пологи залежать від розчинення жовтого тіла. У мишей тригер пологів тісно пов'язаний з дозріванням фетальних легенів. У людини термін пологів визначає «плацентарний годинник» і асоціюється з розвитком плаценти, зокрема, з експресією генів, що кодують CRH (рис.33). Плацентарна продукція CRH притаманна лише приматам. У вагітної жінки плазматичний рівень CRH експоненціально зростає наприкінці гестаційного періоду і досягає максимальних значень на момент пологів. Протягом вагітності продукція CRH плацентою контролюється відповідним зв'язувальним білком, рівень якого на момент пологів різко знижується. Інгібіторну дію на синтез CRH справляють прогестерон і естрогени. Стимулюють продукцію CRH глюкокортикоїди. Синтезований плацентарними клітинами CRH проникає переважно в материнську циркуляцію, однак потрапляє і в циркуляцію зародка. В організмі матері рецептори CRH експресовані в гіпофізі, міометрії матки і надниркових залозах. В організмі зародка такі рецептори присутні в гіпофізі, надниркових залозах і легенях. Під дією підвищених рівнів CRH у надниркових залозах матері зростає рівень ДГЕАС, внаслідок чого посилюється синтез естрогенів. У міометрії існує кілька форм рецепторів CRH. Одна з них (CRHR1 $\alpha$ ) присутня протягом вагітності, при зв'язуванні опосередковує розслаблення міометрія. На момент пологів відбувається реконструкція рецепторів CRH з експресією іншої ізоформи рецепторів, лігація якої пов'язана зі зростанням скоротливої активності міометрія.

Стимуляція надниркових залоз зародка підвищеною дозою CRH зумовлює активацію продукції кортизолу, що сприяє дозріванню фетальних легенів. Дозрівання легенів супроводжується продукцією альвеолярними клітинами поверхнево-активного білка А (SP-A) і фосфоліпідів\*. SP-A – білок з родини колектинів, який складається з шести лектинових доменів, з'єднаних колагеновими тяжами. SP-A характеризується антибактеріальною, протівірусною і протигрибковою дією і має здатність спричиняти запальну активацію фагоцитів, зв'язуючись з toll-like рецептором 4 на їх поверхні. Через васкулатуру легенів SP-A і фосфоліпіди потрапляють в амніотичну рідину і активують присутні в ній макрофаги. Прозапальна активація макрофагів амніотичної рідини ініціює продукцію ними медіаторів запалення: PGE2, IL-1 $\beta$ , IL-6 і TNF- $\alpha$ . Це сприяє інфільтрації тканин матки ефекторами запалення. Інфільтрація лейкоцитами міометрія, плаценти, шийки матки і фетальних мембран посилюється експресією клітинами цих структур молекул адгезії (ICAM-1, VCAM, PECAM і E-селектину), що викликає розвиток запальних процесів у фетоплацентарній одиниці, які закінчуються пологами.

*\* Один з легеневих фосфоліпідів - це тромбоцитарноактивуючий фактор (PAF), який є активним утеротоніном (викликає скорочення міометрія). PAF – прозапальний сигнальний фосфоліпід, який синтезується різними клітинами тіла*

*і, останнім часом ідентифікований навіть у ЦНС, характеризується унікальними плейотропними біологічними властивостями. Підвищений рівень PAF- характерна ознака ішемії і менінгіту, синдрому імунодефіциту і запалення. Велика кількість структурно близьких до PAF фосфоліпідів- продуктів неферментативного окиснення – може зв'язуватись з рецепторами до PAF і тим самим мімікувати його активність. PAF бере участь у багатьох процесах, пов'язаних з репродуктивною функцією. У семінальній плазмі тварин концентрація PAF значно підвищується в період спарювання. У людини вміст PAF у спермі позитивно корелює з фертильністю. Фермент розкладу PAF (PAF- ацетилгідролаза) позиціонується як декапацитаційний фактор. Антагоністи PAF пригнічують рухливість сперматозоїдів і акросомальну реакцію. Підвищена концентрація PAF супроводжує передчасні пологи.*

Розглянемо послідовно події, які відбуваються в процесі пологів у різних субкомпартментах фетоплацентарної одиниці.

**Міометрій.** Під час вагітності під впливом високих доз естрогенів тканини матки розростаються, створюючи простір для росту ембріона. При цьому в міометрії спостерігається порівняно слабкий взаємозв'язок між окремими міоцитами. Однак на момент завершення гестаційного періоду ріст матки припиняється. Проте зародок продовжує збільшуватись у розмірах, що супроводжується підвищенням його тиску на стінки матки і їх розтягненням. У більшості гладком'язових органів розтягнення (натяг) активує процес скорочення м'язів. Активну участь в ініціюванні скорочень міометрія беруть лейкоцити. На момент пологів має місце ініційована макрофагами амніотичної рідини інфільтрація міометрія лейкоцитами. При цьому в нижній частині міометрія спостерігається більша щільність клітин з присутністю великої кількості Т-лімфоцитів. Лейкоцити у складі міометріальних інфільтратів секретують прозапальні медіатори (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), які сприяють подальшій інфільтрації міометрія лімфоїдними клітинами і розвитку запалення. Крім того, IL-1 $\beta$  бере безпосередню участь в активації скорочення міометрія. IL-1 $\beta$  стимулює активність ферменту фосфодіестерази. Цей фермент руйнує цАМФ, який знижує скоротливу активність міометрія. Втрата цАМФ у міометрії супроводжується формуванням численних зв'язків між окремими міоцитами за допомогою білків конексинів. Це приводить до того, що деполяризація і скорочення одного міоцита обумовлюють суцільне скорочення усього шару міометрія. Крім того, IL-1 $\beta$  стимулює продукцію PGF2 $\alpha$ , який, в свою чергу, посилює скоротливість міометрію. Описані події в міометрії відбуваються на фоні зниження активності прогестерону. Прогестерон у передпологовий період не зникає повністю з циркуляції і виконує функцію регіоналізації маткової активності (розслаблення нижнього сегмента матки підтримує скорочення центрального відділу, яке забезпечує вихід плода). Зниження рівня активності прогестерону робить також можливим секрецію октапептиду **окситоцину** задньою часткою гіпофіза матері і знімає інгібіторний вплив на скорочення ендометрія. У той час як окситоцин викликає скорочення гладкої мускулатури матки, простагландини збільшують силу цих скорочень, а їх синхронізацію забезпечують рецептори окситоцину і аргініну-вазопресину.

**Фетальні мембрани.** Активовані SP-A макрофаги амніотичної рідини мігрують в амніон, хоріон і децидуальну оболонку, спричиняючи інфільтрацію цих структур лейкоцитами і розвиток запального процесу. Клітини хоріона продукують фермент простагландиндегідрогеназу, який руйнує новоутворені молекули простагландинів. Синтез цього ферменту знаходиться на високому рівні протягом вагітності під дією високих доз прогестерону. На момент пологів відбувається реконструкція рецепторів прогестерону в тканинах фетоплацентарної одиниці: посилюється експресія ізоформи рецепторів з дефектом сигнального шляху і знижується експресія коактиваторних білків, необхідних для опосередкування реакції клітини-мішені на прогестерон. Внаслідок цього значно знижується чутливість клітин до дії прогестерону. У результаті гальмується продукція простагландиндегідрогенази і посилюється вироблення PGE2. Цей простагландин спричиняє синтез ММР лейкоцитами і стромальними клітинами децидуальної оболонки та активацію цих ферментів. ММР руйнують міжклітинні зв'язки у фетальних мембранах, що зумовлює їх потоншення і розрив.

**Периферична кров.** На момент пологів структурно-функціональні зміни відбуваються в популяції лейкоцитів периферичної крові. Це виявляється в посиленні хемотаксису лейкоцитів різних субпопуляцій і підвищенні рівня продукції ними реактивних форм кисню, що є ознакою прозапальної активації цих клітин. Лейкоцити периферичної крові залучені в процес інфільтрації тканин фетоплацентарної одиниці.

### **Висновок**

Пологи являють собою складний багатокомпонентний процес, невід'ємною компонентою якого є запалення. Імовірним тригером запальних процесів у фетоплацентарній одиниці вважається дозрівання фетальних легенів, яке відбувається на фоні підвищеної продукції плацентою CRH. При дозріванні легенів альвеолярні клітини продукують прозапальні медіатори: SP-A і фосфоліпіди, які, потрапляючи у фетальну циркуляцію, досягають амніотичної рідини. В амніотичній рідині медіатори запалення спричиняють запальну активацію присутніх тут макрофагів, що ініціює інфільтрацію тканин фетоплацентарної одиниці лейкоцитами (у тому числі і з периферичної крові). Під дією біологічно активних сполук, продукованих лейкоцитами у складі шийки матки, реконструюються молекули позаклітинного матриксу, розслаблюється і розширюється шийка матки та підвищується її еластичність. У міометрії лейкоцитарні цитокіни сприяють посиленню скоротливої активності міоцитів. У фетальних мембранах продуковані інфільтруючими лейкоцитами ММР руйнують міжклітинні зв'язки, що спричиняє потоншення мембран і їх розрив. У сукупності всі ці події супроводжуються активацією пологової діяльності і вивільненням плода.

### **Контрольні запитання**

1. Охарактеризуйте участь клітин імунної системи у підготовці шийки матки до пологів.

2. У чому полягають функції лейкоцитів, які інфільтрують міометрій на момент пологів?
3. Яким чином клітини імунної системи сприяють передпологовій підготовці фетальних мембран?
4. Чому пологи можна розглядати як запальний процес?

### **Розділ 9. Ембріогенез імунної системи**

З точки зору фізіології народження нового індивіду можна вважати революційною, драматичною подією. Різке переривання залежності життя від материнського організму і раптовий початок самостійного існування пов'язані з миттєвим залпом імпульсів нового середовища - теплових, світлових, акустичних, хімічних і, безсумнівно, цілого ряду інших, які ми ще не в змозі точно визначити. Потреба в негайному початку життєво важливих функцій, таких як дихання, розгортання метаболічних процесів, необхідних для самостійного харчування, формування і швидкий розвиток складних рефлексорних механізмів нервової системи, вимагає координованого процесу адаптації, від успіху і ефективності якого безпосередньо залежить подальше повноцінне життя новонародженого.

Все, що глобально відноситься до фізіологічного розвитку немовляти, стосується також функціонування імунної системи організму. З імунологічної і мікробіологічної точки зору новонароджений з першої миті самостійного буття кинутий у мікробний, антигенний світ. “Inter feces et urinas nascitur homo” – ось перший привіт новонародженому. Це привітання містить мільйони живих і неживих мікроорганізмів та їх антигенів, які невдовзі заселяють шкіру і слизові поверхні (особливо травного тракту) в астрономічній кількості. Починає розгортатись дуже складна екологічна взаємодія між макроорганізмом і цією “п’ятою колоною” нашого тіла – мікрофлорою. Ця динамічна взаємодія життєвих і фізіологічних проявів між хазяїном і плеядою мікробів відбувається протягом усього життя. Для новонародженого раптове вторгнення чужорідних живих елементів означає подальше підвищення вимог щодо процесів адаптації, причому головний тягар відповідальності в цьому несе саме імунна система. Від її ефективності, готовності і здатності до подальшого розвитку залежить успішний розвиток усього організму. Ця система повинна, по-перше, забезпечити продуктивне співіснування з нормальною мікрофлорою і врегулювати її кількість у призначених для неї місцях, а по-друге, усунути спроби патогенних мікроорганізмів проникнути в тканини і, крім того, реагувати на тиск широкого спектру чужорідних антигенів (як, наприклад, продукти метаболізму мікроорганізмів, харчові антигени тощо), з числа яких деякі потенційно можуть

спричиняти шкідливий вплив на організм. Тривалий час вважалось, що ембріон імунологічно повністю некомпетентний. Однак розробка сучасних методів досліджень і розширення діапазону лабораторних тварин змінили цю точку зору. На сьогодні достеменно відомо, що ряд імунологічних функцій закладаються в різному ступені ще під час внутрішньоутробного розвитку і що новонароджений на момент пологів має певний імунологічний “посаг”, здатний виконувати вказані функції.

Розвиток функціонування імунної системи плода носить стихійний характер і залежить від метаболічного, функціонального і морфологічного дозрівання всього організму. Особливістю даного етапу розвитку імунної системи є те, що він відбувається в умовах майже абсолютної ізоляції від впливу і імпульсів зовнішнього середовища, яка забезпечується плацентарним бар’єром. Незважаючи на проникність плацентарного бар’єру, антигенна стимуляція плоду у фізіологічних умовах дуже обмежена і незрівнянно менша, ніж на будь-якому етапі постнатального життя. Цей якісно і кількісно обмежений контакт плода з антигенами разом з фізіологічною незрілістю імунних механізмів призводить до зниженої імунологічної реактивності плода.

### **9.1. Розвиток клітинного субстрату імунної системи**

Становлення імунокомпетентності плода обумовлене виникненням клітинного субстрату, який є носієм імунних функцій. Клітини, здатні реалізувати неспецифічні і специфічні імунні реакції, виводяться із загальної бази гемопоетичної системи, тобто з примітивних стовбурних клітин жовткового мішка. **У людського плода** гемопоез з’являється в рудиментарному жовтковому мішку між 2-м і 3-м тижнем вагітності. Там відбувається проліферація цих плюрипотентних недиференційованих стовбурних клітин, а на 6-му тижні починається їх міграція у фетальну печінку, тимус і кістковий мозок. Тканина, в якій оселяються стовбурні клітини, справляє індуктивний вплив на їх диференціювання. Так відбувається диверсифікація клітинних типів і становлення стабільних клітинних ліній, здатних до клональної проліферації.

На ранньому етапі гемопоезу в жовтковому мішку в кров’яних острівках спостерігаються поодинокі мієлоцити і гістіоцити. На другому місяці внутрішньоутробного розвитку з’являються клітини гранулоцитарної лінії з прогресуючим гемопоезом у фетальній печінці. Після другого місяця переважає гранулоцитопоез у кістковому мозку, потім – в інших тканинах, особливо в селезінці, лімфатичних вузлах і тимусі.

### **9.2. Розвиток лімфатичної системи**

Перші лімфоїдні клітини з’являються у фетальній печінці на 5-му тижні вагітності (табл.15.). *На 6-му тижні гестаційного періоду відбувається імунологічно важлива подія – утворення тимуса.*

#### **Ембріогенез Т-системи імунітету.**

**Тимус** – найперший лімфоїдний орган, який виникає в процесі зародкового розвитку у хребетних тварин. **У мишей** він утворюється з ендодерми 3-го і 4-го глоткових карманів і ектодерми 3-ї і 4-ї зябрових щілин і до 10-ї доби внутрішньоутробного розвитку являє собою незначну щільну масу епітеліальних клітин. На 11-ту добу в зачатку органа виявляються перші великі лімфоцити з

виразною базофілією цитоплазми. Вони мігрують сюди з жовткового мішка, а пізніше – з ембріональної печінки. Джерелом попередників тимоцитів у постнатальний період є клітини кісткового мозку. У міру ембріонального розвитку в тимусі прогресивно збільшується кількість тимоцитів за рахунок триваючої міграції з ембріональної печінки і кісткового мозку, що розвивається, а також завдяки активній проліферації клітин *in situ*. На 14-15-ту добу ембріогенезу в тимоцитах з'являються маркер *Thy-1* і антигени МНС. У цей же період у тимусі виявляються клітини з маркером хелперних *CD4+* Т-клітин. На 17-ту добу тимус збагачується клітинами, що експресують маркер цитотоксичних Т-лімфоцитів. На момент народження (21-ша доба внутрішньоутробного розвитку у мишей) орган являє собою повністю сформовану залозу.

**Таблиця 15. Етапи розвитку імунної системи в перинатальний період**

| Імунологічний показник                                                                                   | Термін внутрішньо-утробного розвитку зародка (тиждень) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Неспецифічна резистентність</b>                                                                       |                                                        |
| Поява перших попередників клітин моноцитарно-мієлоцитарної лінії в жовтковому мішку                      | 2                                                      |
| Поява клітин гранулоцитарної лінії в печінці                                                             | 4                                                      |
| Триваючий гранулоцитопоез у селезінці, тимусі та інших тканинах                                          | 6                                                      |
| Синтез інтерферону                                                                                       | 7                                                      |
| Синтез компонентів комплементу C3, C4, C5                                                                | 8                                                      |
| Синтез лізоциму                                                                                          | 9                                                      |
| Синтез компонента комплементу C1q                                                                        | 14                                                     |
| Синтез компонентів комплементу C7, C9, фактор D                                                          | 16                                                     |
| <b>Т-система імунітету</b>                                                                               |                                                        |
| Поява в печінці перших Т-лімфоцитів.                                                                     | 5                                                      |
| Початок закладання тимусу з третьої зябрової дуги; початок експресії HLA-антигенів                       | 6                                                      |
| Поява лімфоцитів у крові; відповідь клітин зародкової печінки на алоантигени в реакції ЗКЛ               | 7                                                      |
| Заселення тимуса великими лімфоцитами                                                                    | 8                                                      |
| Поява реакції тимоцитів на ФГА                                                                           | 10                                                     |
| Утворення Е-розеток тимоцитами                                                                           | 11                                                     |
| Фомування лімфатичних вузлів; реакція тимоцитів на алоантигени; поява реакції відторгнення трансплантата | 12                                                     |
| Реакція лімфоцитів крові і селезінки на ФГА                                                              | 13                                                     |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Поява цитотоксичної активності у лімфоцитів селезінки і крові                    | 14 |
| Формування Е-розеток лімфоцитами крові і селезінки                               | 15 |
| Цитотоксична активність тимоцитів                                                | 16 |
| Початок становлення імунної системи слизових оболонок                            | 20 |
| <b>В-система імунітету</b>                                                       |    |
| Початок формування селезінки                                                     | 5  |
| IgM у цитоплазмі великих лімфоцитів печінки.                                     | 7  |
| Поява в печінці лімфоцитів, що експресують поверхневі IgM і IgG                  | 9  |
| Початок синтезу і секреції IgM.                                                  | 10 |
| Початок синтезу IgG                                                              | 12 |
| Максимальна лейкоцитопоетична активність селезінки                               | 20 |
| Максимальна гемопоетична активність клітин кісткового мозку; початок синтезу IgA | 30 |

Раннє становлення Т-системи в процесі внутрішньоутробного життя виявлено і в людини. Вже на початкових стадіях ембріогенезу (6-й тиждень), коли розмір зародка не перевищує 12 мм, спостерігається закладання тимуса з третьої зябрової дуги. На 7-й тиждень тимус вільний від лімфоцитів і являє собою ретикулоепітеліальну морфологічну структуру. Великі лімфоцити в органі з'являються пізніше – на 8-му тижні - у результаті міграції з ембріональної печінки. У зародковій печінці лімфоцити, що реагують з антисироваткою дорослої людини, виявляються вже на 5-му тижні вагітності, а на 7-му тижні вагітності печінкові лімфоцити здатні вступати в реакцію в змішаній культурі лімфоцитів (ЗКЛ), що вказує на здатність таких клітин до розпізнавання алоантигенів за Т-клітинним типом. На 10-11-му тижні внутрішньоутробного розвитку в тимусі зародка добре розрізняються корковий і мозковий шари. У цей період 65% лімфоцитів тимуса здатні до розеткоутворення з еритроцитами барана. В периферичній крові такі лімфоцити з'являються пізніше (15 тиждень), вірогідно, шляхом міграції з тимусу та інших лімфоїдних органів. Починаючи з 10-го тижня лімфоцити тимуса реагують на стимуляцію мітогенами (ФГА) (у периферичній крові лімфоцити з такою властивістю з'являються на 15-му тижні). Кількість тимоцитів на 10-му тижні вагітності становить усього 15 000, але вже на 13-му тижні вона зростає в 6 разів, а на 16-му тижні – у 100 разів. Надалі відбувається поступове функціональне удосконалення Т-системи імунітету ембріонів.

На 14-ту добу внутрішньоутробного розвитку в кірковому шарі тимуса з'являються лімфоцити з маркерами зрілих Т-клітин – CD4 і CD8. Це дозрівання супроводжується чіткою експресією молекул I і II класу HLA комплексу.

Зародковий тимус, що розвивається, характеризується інтенсивною клітинною проліферацією і зростанням маси. Відношення маси тимуса до маси тіла досягає максимуму в останньому триместрі вагітності, хоча абсолютне збільшення органа триває до періоду статевого дозрівання, після чого починається його прогресивна інволюція

Ранній ембріональний розвиток Т-системи імунітету є загальною характерною рисою всіх хребетних тварин. Наприклад, у **овець** перші лімфоцити в тимусі

з'являються на 41-шу-43-тю добу гестації (при загальній тривалості вагітності 150 діб), в лімфатичних вузлах – на 45-ту добу, в селезінці – після 58-ї доби і в лімфоїдній тканині печінки – після 75-ї доби розвитку (у цей же час ембріони здатні до формування комплексної клітинної відповіді на алогенний трансплантат).

В онтогенезі **курей** перші лімфоцити в зачатку тимуса з'являються на 11-ту добу ембріонального розвитку. Це великі клітини діаметром 11 мкм. У міру розвитку розміри таких клітин поступово зменшуються, що пов'язано з процесами внутрішньотимусного диференціювання і переходу клітин від незрілих попередників до зрілих форм.

У **амфібій** перші мігруючі в зачаток тимуса клітини реєструються вже на 3-тю добу після запліднення, а через 13 діб вони здатні до реакції на алотрансплантат. Молекули гістосумісності експресуються на епітеліальних клітинах тимуса на 4-ту добу личинкового періоду розвитку. На поверхні тимоцитів і Т-клітин вони виявляються пізніше – на 47-му добу, у період проходження метаморфозу. У період пізнього метаморфозу спостерігається помірна інволюція тимуса. У цей же час виявляється і тимчасова супресія імунної відповіді.

В іншому класі хребетних – **риби** – ознаки Т-системи також виявляються дуже рано. У лососевих риб лімфоцити в зачатку тимуса виявлені за 22 доби до викльовування.

Усі наведені тут факти ясно вказують на дуже раннє становлення Т-системи імунітету, принаймні за морфологічними ознаками. Функціонально активність системи виражена недостатньо повно, хоча така властивість її, як алорозпізнавання, виявлена на початкових стадіях ембріогенезу.

**Ембріогенез В-системи імунітету. Кістковий мозок** у людського зародка починає свою функціональну активність на 11-12-му тижні внутрішньоутробного розвитку. Гематопоез в кістковому мозку, однак, набуває значення лише на 5-му місяці вагітності, а максимальної активності він досягає на 30-му тижні внутрішньоутробного розвитку.

Рудимент **селезінки** спостерігається на 5-му тижні внутрішньоутробного розвитку, однак лімфопоез у цьому органі відсутній ще декілька тижнів. Центральні артеріоли з'являються в селезінці лише на 12-15-му тижні і з цього моменту починається колонізація її лімфоїдними клітинами.

Перші В-клітини з'являються на 5-7-му тижні ембріогенезу в паренхімі печінки. Вони характеризуються наявністю цитоплазматичного IgM, але при цьому відсутні як мембраноасоційований, так і секреторний імуноглобуліни. Повноцінний синтез IgM В-клітинами починається на 10-11-му тижні внутрішньоутробного розвитку.

Синтез IgG клітинами печінки зародка і тканини кишечника разом з мезентеріальними лімфовузлами спостерігається на 12-му тижні. У цей період більшість В-клітин знаходяться на стадії пре-В-клітин. На 17-18-му тижні синтез цього ізотипу відбувається в селезінці зародка. Рівень IgG поступово зростає в сироватці крові зародка до 22-го тижня вагітності. Починаючи з 26-го тижня рівень сироваткового IgG різко зростає за рахунок трансплацентарного надходження материнських антитіл.

Низькі концентрації IgA виявляються в сироватці ембріонів на 6-7-му тижні вагітності. Однак походження цих імуноглобулінів поки що дискутується. Власні імуноглобуліни цього ізотипу з'являються у плода в третьому триместрі вагітності.

В умовах нормального розвитку плід не утворює плазматичних клітин, однак, вони виникають при інфекційних захворюваннях матері.

Дослідження гуморального імунітету в ембріонів овець виявило ранню появу цієї форми імунологічної реактивності. Вже на 41-шу добу гестації плід відповідає синтезом специфічних антитіл на імунізацію бактеріофагом. Надалі поступово виробляється здатність синтезувати антитіла у відповідь на менш імуногенні антигени.

У земноводних перші пре-В-клітини з'являються в печінці на 4-ту добу після запліднення. На 12-ту добу личинкової стадії розвитку в печінці і селезінці виявляються більш зрілі клітини. У цей же час у сироватці крові визначається IgM.

Така само рання поява В-системи імунітету відома для риб. У лососевих риб В-лімфоцити з мембраноасоційованим IgM виявляються в пронефрусі на 4-5-ту добу після викльовування.

**Компоненти системи комплементу.** C3 і C4 компоненти комплементу з'являються в ембріональній печінці на 8-му тижні внутрішньоутробного розвитку у людини. На 15-му тижні вони з'являються в сироватці крові зародка. C1 синтезується клітинами тонкого і товстого кишечника на 19-му тижні ембріонального розвитку. C7 і C9 синтезуються, починаючи з 16-го тижня гестації. У цей же час у сироватці крові зародка з'являються ознаки присутності фактору D (ключовий фермент в альтернативному шляху активації каскаду комплементу). З 8-го тижня у фетальній печінці активно синтезується C5 компонент.

Таким чином, основним місцем синтезу компонентів комплементу у людського ембріона є печінка. Натомість, C1q компонент синтезується виключно в селезінці плода, починаючи з 14-го тижня вагітності.

Отже, як Т-, так і В- системи імунітету формуються в процесі ембріогенезу дуже рано. При цьому функціональна активність цих систем виражена недостатньо, що пов'язано не з власними елементами систем, а з незрілістю допоміжних, регуляторних компонентів організму. При цьому важливим є здатність Т-клітин розвивати алоспецифічну відповідь на самих ранніх етапах ембріонального розвитку.

## **Висновок**

Формування популяцій клітин імунної системи починається з 2-го місяця перинатального періоду. Поява факторів неспецифічної резистентності в сироватці крові ембріона реєструється після 7-го місяця ембріогенезу (початок синтезу компонентів комплементу). На 6-му тижні гестаційного періоду відбувається імунологічно важлива подія – утворення тимуса. Заселення тимуса великими лімфоцитами починається з 8-го тижня вагітності і на кінець 16-го тижня Т-лімфоцити набувають основних функціональних ознак. Формування В-системи імунітету закладається на 5-му тижні гестації. Починаючи з 10-го тижня вагітності розвивається антитілогенез плода. Вміст антитіл у сироватці крові ембріона

значною мірою зростає за рахунок трансплацентарного транспорту материнських імуноглобулінів. В умовах нормального розвитку плід не утворює плазматичних клітин, однак вони виникають при інфекційних захворюваннях матері. Отже, як Т-, так і В- системи імунітету формуються в процесі ембріогенезу дуже рано. При цьому функціональна активність цих систем виражена недостатньо, що пов'язано не з власними елементами систем, а з незрілістю допоміжних, регуляторних компонентів організму.

### **Контрольні запитання**

1. Охарактеризуйте етапи ембріогенезу Т-системи імунітету.
2. Як розвивається В-система в процесі внутрішньоутробного розвитку?
3. Яка послідовність становлення системи комплементу в ембріогенезі?

### **Словник термінів**

**Адренокортикотропний гормон (АКТГ)** – стероїдний гормон, що продукується наднирковими залозами.

**Андрогени** – чоловічі статеві стероїдні гормони, синтезуються клітинами Лейдіга (андрогени з меншою андрогенною активністю продукуються наднирковими залозами у осіб обох статей). Головна функція – статеве диференціювання за чоловічим типом, розвиток і збереження вторинних статевих ознак, контроль поведінкових реакцій, гаметогенез.

**Антиідіотипові антитіла** – це антитіла, спрямовані до антигензв'язувального центру антитіла, або ТсR. При вагітності материнські Т-лімфоцити піддаються праймінгу по відношенню до алогенних батьківських антигенів і експресують відповідний рецептор на своїй поверхні. Сироватки вагітних жінок містять аутоантитіла до таких ідіотипів, які реагують специфічно з материнськими Т-лімфобластами, активованими по відношенню до алоантигенів батька, інгібуючи специфічно їх цитотоксичну активність.

**Анти-TLX антитіла** – антитіла, які виробляються в організмі вагітної жінки вже на ранніх термінах вагітності. Спрямовані, до однієї з поверхневих антигенних детермінант трофобласта - перехреснореагуючого трофобластно-лейкоцитарного (TLX) антигену. Ці антитіла не мають специфічності до антигенів HLA типу батька. За умови зв'язування з TLX-антигеном на поверхні чутливих лімфоцитів, ці антитіла індукують диференціювання останніх до супресорного фенотипу.

**Атрезія фолікулів** – дегенеративний процес, у результаті якого руйнується фолікул.

**Аутокринний ефект** - вплив біологічно активної речовини на продукуючу її клітину.

- Вторинні месенджери** – хімічні посередники дії різних біологічно активних речовин (гормонів, цитокінів тощо).
- Гемохоріальний тип плацентації** – форма плацентації, при якій клітини трофобласта руйнують материнську васкулатуру, що призводить до їх прямого контакту з материнською кров'ю.
- Гестація** – період вагітності, коли зародок прикріплений до стінки матки за допомогою плаценти.
- Гонадостатин** – гонадотропінгібіторний фактор, що продукується пептидергічними нейронами.
- Гонадотропоцити** – клітини гіпофіза, які продукують глікопротеїнові гормони (ФСГ, ЛГ).
- Гонадотропін-рилізінг-гормон (ГнРГ)** – рилізінг-фактор гонадотропінів. Продукується пептидергічними нейронами під контролем катехоламінів.
- Гоноцити** – зачаткові статеві клітини.
- Гормони** – хімічні посередники, або месенджери, які синтезуються і секретуються безпосередньо в кровоток спеціалізованими клітинами у відповідь на специфічні сигнали.
- Гранулоцит-макрофагальний колонієстимулювальний фактор (GM-CSF)** – стимулює ріст і диференціювання мієлоїдних клітин, особливо дендритних клітин. Рецептор – CD116 трансмембранний білок типу I – член родини IgSF. Мол. маса 80 кДа. Експресований на мієлоїдних клітинах- нейтрофілах, макрофагах, еозинофілах, а також на дендритних клітинах і їх попередниках. Лігандкостимулювальний фактор гранулоцитів і макрофагів.
- Гранульозна оболонка** –одношарова клітинна оболонка, яка з'являється в ооцита першого порядку і далі диференціює в двошарову оболонку (zona pellucida і corona radiata).
- Децидуалізація** – морфологічні зміни в ендометрії, які супроводжуються появою так званих децдуальних клітин (великі клітини, що містять глікоген).
- Дофамін** - катехоламін надниркових залоз.
- Ендорфіни** – морфіноподібні пептиди, члени родини кортикотропіну. Мають анальгезивну здатність, модулюють секрецію гормонів гіпофіза.
- Епідермальний фактор росту (EGF)** – фактор росту епідермальних клітин. Відіграє важливу роль у метастазуванні злоякісних пухлин, сприяючи адгезії трансформованих клітин до епітелію кровоносних судин.
- Естрадіол (17 $\beta$ )** - основний естроген, який продукується яєчниками у багатьох тварин і людини.
- Естріол** - головний естроген, що секретується плацентою.

**Естрогени** – жіночі статеві стероїдні гормони.

**Жовте тіло** (corpus luteum)– ендокринна залоза, яка утворюється зі стінки граафова міхурця після овуляції. Основна функція – продукція статевих стероїдів: естрогену і прогестерону.

**Імуноген** - антиген, здатний при введенні в організм, індукувати імунну відповідь.

**Інгібін** - пептид, що продукується клітинами сім'яних канальців у чоловіків і клітинами яєчників у жінок. Основна функція полягає в гальмуванні продукції ФСГ.

**Інтегрини** – гетеродимерні поверхнево-клітинні білки, залучені в міжклітинні взаємодії і взаємодію клітин з позаклітинним матриксом. Відіграють важливу роль в адгезивній взаємодії лімфоцитів з антигенпрезентувальними клітинами і іншими лімфоцитами, а також в міграції лейкоцитів до тканин організму.

**Інтерлейкін 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )** - прозапальний цитокін, мономер, що складається з 153 амінокислотних залишків, продукується макрофагами і епітеліальними клітинами. Головна функція – активація Т-лімфоцитів і макрофагів. Рецептори - CD121a і CD121b.

**Інтерлейкін 2 (IL-2)** – ростовий фактор Т-лімфоцитів. Мономер, який складається з 133 амінокислотних залишків. Продукується Т-лімфоцитами. Головна функція полягає в індукції проліферації Т-лімфоцитів. Рецептори – CD25 ( $\alpha$ ), CD122 ( $\beta$ ) і CD132 ( $\gamma$ c).

**Інтерлейкін 3 (IL-3)** – протизапальний цитокін, мультифункціональний колонієстимулювальний фактор. Мономер, що складається з 133 амінокислотних залишків. Продукується Т-клітинами, епітеліальними клітинами тимуса. Спричиняє синергічну дію на ранніх стадіях гематопоезу. Рецептор – CD123 ( $\beta$ c).

**Інтерлейкін 4 (IL-4)** – протизапальний цитокін, ростовий фактор В-лімфоцитів-1 (BCGF-1), регулятор секреторної функції В-лімфоцитів-1 (BSF-1). Мономер, який складається з 129 амінокислот. Продукується Т-лімфоцитами, тучними клітинами. Головна функція – В-клітинна активація, контроль switch-переключення на синтез IgE. Рецептори – CD124, CD132 ( $\gamma$ c).

**Інтерлейкін 5 (IL-5)** – прозапальний цитокін, ростовий фактор В-лімфоцитів-2 (BCGF-2). Гомодимер, який складається з 115 амінокислотних залишків. Продукується Т-клітинами і тучними клітинами. Головна функція – ріст і диференціювання еозинофілів. Рецептор – CD125 ( $\beta$ c).

**Інтерлейкін 6 (IL-6)** – (IFN- $\beta$ 2, BSF-2, BCDF) - активний медіатор запалення. Мономер, який складається з 184 амінокислотних залишків, продукується Т-клітинами, макрофагами, ендотеліальними клітинами. Головна функція полягає в стимуляції росту і диференціювання Т7- і

В7-клітин, стимуляції синтезу білків гострої фази. Рецептори – CD126, CD130.

**Інтерлейкін 7 (ІЛ-7)** – мономер, який складається з 152 амінокислотних залишків. Продукується незрілими Т-клітинами. Головна функція полягає в стимуляції росту пре-В- і пре-Т-клітин. Рецептори – CD127 і CD132 (γс).

**Інтерлейкін 10 (ІЛ-10)** –протизапальний цитокін, інгібітор синтезу цитокінів F. Гомодимер, який складається з 160 амінокислотних залишків. Продукується Т-лімфоцитами, макрофагами, трансформованими вірусом Епштейна-Бара В-клітинами. Головна функція полягає в потужній супресії функції макрофагів. Рецептори – IL10-Rα, CRF2-4 (IL10-Rβ).

**Інтерлейкін 12 (ІЛ-12)** – фактор стимуляції НК-клітин. Гетеродимер з ланцюгами завдовжки 197 і 306 амінокислотних залишків. Продукується В-клітинами, макрофагами. Головна функція полягає в активації НК-клітин і диференціювання CD4+ Т-лімфоцитів у Th1-фенотип. Рецептори – IL-12Rβ1 і IL12-Rβ2.

**Інтерлейкін 13 (ІЛ-13)** – протизапальний цитокін (Р600), мономер, який складається з 132 амінокислотних залишків. Продукується Т-клітинами. Головна функція полягає в стимуляції росту і диференціювання В-клітин, інгібуванні продукції прозапальних цитокінів макрофагами і Th1-клітинами. Рецептори – IL-13R, CD132 (γс).

**Інтерлейкін 15 (ІЛ-15)** – прозапальний цитокін. Має 4 α-ланцюги, мономер. Він є ексклюзивним цитокіном для розвитку НК-клітин у кістковому мозку і характеризується рядом властивостей, подібних до ІЛ-2. Крім того стимулює ріст Т-клітин і епітеліоцитів кишечника. Подібно до ІЛ-2, стимулює цитотоксичність і продукцію цитокінів НК-клітинами периферичної крові. Рецептори – IL-15R, CD122, CD132 (γс).

**Інтерлейкін 18 (ІЛ-18)** – фактор індукції IFNγ, мономер, який складається з 157 амінокислотних залишків. Продукується активованими макрофагами і клітинами Купфера. Головна функція полягає в індукції продукції IFNγ Т-клітинами і НК-клітинами. Сприяє поляризації диференціювання CD4+ Т-лімфоцитів у Th1 фенотип. Рецептори – білок, пов'язаний з рецептором IL-1 (ILR1gp).

**Інтерферони** – цитокіни, які здатні індукувати клітини до протистояння вірусній інфекції.

**Інтерферон α (IFN-α)** - мономер, який складається з 166 амінокислотних залишків. Продукується лейкоцитами. Головна функція - протівірусний імунітет; посилення експресії білків МНС II. Рецептори – CD118, IFNAR-2.

**Інтерферон γ (IFN-γ)** – гомодимер, який складається з 143 амінокислотних залишків. Продукується Т-клітинами і НК-клітинами. Головна

функція полягає в активації макрофагів, посиленні експресії білків МНС і компонентів процесингу антигенів, стимуляції switch-рекомбінацій, супресії Th2-фенотипу.

**Капацитація** - процес набуття дієздатності сперматозоїдами.

**Катехоламіни** - гормони кори надниркових залоз, стрес-медіатори.

**Колектини** – вуглеводзв'язуючі білки, які містять колагеноподібний і лектинові домени. До них належать, наприклад, C1q компонент комплексу і манозозв'язувальний лектин (тригерний компонент однойменного шляху активації системи комплексу).

**Колонієстимулювальний фактор-1 (CSF-1)** - мономер, продукується моноцитами і фібробластами. Головна функція полягає в стимуляції росту і диференціювання нейтрофілів.

**Кортикотропін-релізінг-гормон (CRH)** – релізінг-фактор для кортикотропних гормонів надниркових залоз. Продукується пептидергічними нейронами.

**Лейдіга клітини** – інтерстиціальні клітини сім'яних канальців, головна функція яких – продукція тестостерону з депонованого холестеролу.

**Лейкоцитотоксичні антитіла** – антитіла в організмі матері, які виробляються під час вагітності вже на ранніх її строках і спрямовані проти алоантигенів батька у складі тканин плода. Антигенною мішенню для таких антитіл є поліморфні епітопи МНС I і II на фетальних лейкоцитах, які отримують доступ до материнської циркуляції у деяких жінок при вагітності, у передпологовий і пологовий періоди.

**Лютеальна фаза менструального циклу** – стадія, яка характеризується появою жовтого тіла (продуцента прогестерону) і максимальним рівнем лютеїнізуючого гормону.

**Лютеїнізуючий гормон (ЛГ)** – глікопротеїновий гормон гіпофіза, який входить до складу гонадотропної гормональної системи. Головна функція – участь в оогенезі і овуляції, стимуляція стероїдогенезу.

**Манозозв'язувальний лектин (MBL)** – трансмембранний глікопротеїн з 8 вуглеводрозпізнавальними лектиновими доменами і цистеїнзбагаченим доменом. Експресується макрофагами, окремими ендотеліальними клітинами і дендритними клітинами і не експресується моноцитами і нейтрофілами. Опосередковує ендоцитоз і фагоцитоз манозилглікокон'югатних лігандів. Природні ліганди: лізосомальні гідролази, активатор плазміногена, мієлопероксидази і тиреоглобулін. Мікробні ліганди включають антигени *Klebsiella*, дріжджів і вірусу імунodefіциту людини. Експресія рецептора активується IL-4 і IL-13 і інгібується IFN $\gamma$ . Мембраноасоційована форма рецептора розщеплюється металопротеазами.

**Матриксні металопротеази** – родина металоендопептидаз, відповідальна за деструкцію молекул адгезії.

**М-клітини (від англ. microfold cells)** - спеціалізовані епітеліальні клітини. Вони мають мікроскладки на люмінальній поверхні замість мікроворсинок, присутніх на поверхні клітин абсорбтивного епітелію

і відомі як мікроскладчасті клітини, а також тонкий шар глікокаліксу. М-клітини не секретують слиз. Натомість вони адаптовані для безпосередньої взаємодії з молекулами і часточками в просвіті кишечника і порожнин репродуктивного тракту.

**Окситоцин** – нейропептид, головна функція якого полягає в стимуляції виділення молока молочними залозами. Залежно від виду тварин, фази естрального або менструального циклу і стадії вагітності може стимулювати скорочення гладкої мускулатури матки.

**Оогоній** - велика диплоїдна клітина, результат першого мітотичного поділу жіночої статеві клітини.

**Ооцит першого порядку** (примордіальний фолікул)– диплоїдна клітина, результат мітотичного поділу оогонія. Вкритий одношаровою гранульозною оболонкою.

**Ооцит другого порядку** – гаплоїдна клітина, результат першого мейозу ооцита першого порядку.

**Опіїдні пептиди** – енкефаліни і ендорфіни. Разом з нейромедіаторами впливають на секрецію гормонів гіпофіза.

**Остеопротегерин** – цитокін, член надродини рецепторів фактору некрозу пухлин, інгібує диференціювання макрофагів в остеокласти, гальмуючи резорбцію кісткової тканини.

**Паракринний ефект** - вплив біологічно активної речовини на клітину-мішень шляхом місцевої дифузії.

**Прееклампсія** – захворювання, специфічне для вагітності і обумовлене присутністю плаценти. Характеризується системним поширенням симптомів, ініційованих дисфункцією ендометрія, які включають гіпертонію і протеїнурію. Виникає у 3-10 % вагітних у світі. Може призвести до смерті матері і плода.

**Примордіальні фолікули** – див. ооцит першого порядку.

**Прогестація**- період, коли зародок знаходиться у неприкріпленому, вільному стані в статевих шляхах

**Прогестерон** – статевий стероїдний гормон, найнеобхідніший для збереження вагітності. Продукується в невеликій кількості фолікулами перед овуляцією, але набагато більша його кількість секретується жовтим тілом.

**Пролактин** – поліпептидний гіпофізарний лактоген, який входить до складу гонадотропної системи.

**Простагландини** – убіквітарні ліпідні медіатори, які, як правило, синтезуються у відповідь на дію гормонів.

**Рекапітуляції антигени** – антигени, які експресуються зародком у процесі онтогенезу і характерні для еволюційно нижче організованих осіб.

**Серотонін** – катехоламін.

**Сертолї клітини** – клітини мікрооточення чоловічих гамет, основна функція яких полягає у формуванні високоспеціалізованого мікрооточення для розвитку зародкових клітин.

**Синцитіотрофобласт** – одношарова клітинна мембрана, яка виконує функції діалізного мішка в материнсько-плодовому інтерфейсі. Граничний шар клітин фетального походження, який знаходиться в безпосередньому контакті з тканинами матері.

**Соматомамотропін** - плацентарний лактоген, гомолог пролактину.

**Телекринний ефект** - вплив біологічно активної речовини на клітину-мішень, яка знаходиться на віддалі від місця його продукції.

**Тестостерон** – стероїдний гормон, андроген.

**Тимулін** – нанопептид, що продукується епітеліальними клітинами тимуса.

**Трансцитоз** – спосіб транспортування антигену крізь цитоплазму клітини, що його захопила, у складі транспортної везикули.

**Фактор некрозу пухлин (TNF)** – кахектин, тример, який складається з 157 амінокислотних залишків. Продукується макрофагами, NK- і Т-клітинами. Головна функція – медіатор локального запалення, активатор ендотелію. Рецептори – p55, p75, CD120a, CD120b.

**Фактор росту пухлин  $\beta$  (трансформівний фактор росту) (TGF- $\beta$ )** – гомо- і гетеродимери. Продукується хондроцитами, моноцитами, Т-лімфоцитами. Головна функція – протизапальний медіатор, інгібує клітинний ріст у межах імунної системи. Рецептор – TGF- $\beta$ R.

**Фактор росту стовбурних клітин (SCF)** – трансмембранний білок у складі стовбурних клітин кісткового мозку, який зв'язується з c-Kit – сигнальним рецептором на поверхні В-лімфоцитів і інших лейкоцитів, що розвиваються.

**Фолікулостимулювальний гормон (ФСГ)** – глікопротеїновий гормон гіпофіза, який входить до складу гонадотропної системи. Головна функція – стимуляція розвитку фолікулів.

**Фолікулярна фаза менструального циклу** – стадія на якій відбувається формування фолікула. Характеризується максимальним рівнем фолікулостимулювального гормону

**Хоріонічний гонадотропін (ХГ)** – гонадотропний гормон, головна функція якого полягає в підтриманні життєдіяльності жовтого тіла.

**Циркадна зміна** – зміна протягом доби .

**Bcl-2** родина білків – білки регуляції апоптозу, відкриті в 1983 році. Родина містить два основних класи : антиапоптичні – Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl, Bag-1 і A1; проапоптичні – Bax, Bak, Bad, Bik, Hrk та ін. Є ще третій клас білків цієї родини, які безпосередньої участі в апоптозі не беруть, а лише потенціюють цю подію. У структурі мають трансмембранний домен з карбоксильними кінцями, які розподіляються в цитоплазмі клітини у вигляді сітки, що охоплює більшість органел. Здатні дестабілізувати мембрани внутрішньоклітинних компонентів шляхом зміни локалізації мембранних білків.

**CSL2** – моноцитарний хемотактичний білок-1 (MCP-1). Синтезується зрілими остеокластами і остеобластами. Приймає участь у деградації кісткової

тканини. Залучає моноцити в зону запалення. Кодується геном, розташованим на 17 хромосомі. Клітини-мішені: Т-клітини, моноцити, базофіли. Специфічний рецептор - CCR2 і 5.

**CCL3** – хемокін макрофагального походження (MIP-1 $\alpha$ ). Кодується геном, розташованим на 17-й хромосомі. Клітини-мішені: моноцити/макрофаги, Т-клітини (Th1>Th2), NK-клітини, базофіли, незрілі дендритні клітини, клітини кісткового мозку. Специфічні рецептори – CCR1, CCR5.

**CCL9** – MIP-1 $\gamma$ . Синтезується клітинами фолікулоасоційованого епітелію, такого як епітелій пейєрових бляшок, а також конститутивно експресується макрофагами і мієлоїдними клітинами. Кодується геном, локалізованим на 11-й хромосомі у мишей. Виступає хемоатрактантом для ДК, які експресують CD11b маркер і хемокіновий рецептор - CCR1. Через CCR1 здатний активувати остеокласти, тому залучений у процес резорбції кісткової тканини.

**CCL17** – хемокін макрофагального походження (TARC). Кодується геном, розташованим на 16-й хромосомі. Клітини-мішені: Т-клітини (Th2>Th1), незрілі дендритні клітини, NK-клітини. Специфічний рецептор -CCR4.

**CCL18** – хемокін макрофагального походження (DC-CK1). Кодується геном, розташованим на 17-й хромосомі. Клітини-мішені: наївні Т-лімфоцити>зрілі Т-лімфоцити. Специфічний рецептор невідомий.

**CCL20**– хемокін макрофагального походження (MIP3 $\alpha$ ). Кодується геном, розташованим на 2-й хромосомі. Клітини-мішені: Т-клітини (головним чином клітини пам'яті), мононуклеарні лейкоцити периферичної крові, дендритні клітини кісткового мозку. Специфічний рецептор – CCR6.

**CCL22** – хемокін макрофагального походження (MDC). Кодується геном, розташованим на 16-й хромосомі. Клітини-мішені : незрілі дендритні клітини, NK-клітини, Т-лімфоцити (Th2>Th1), тимоцити. Специфічний рецептор – CCR4.

**CCL25** – відомий також як TECK (Thymus-Expressed ChemoKine). Ключовий хемокін для розвитку Т-клітин. Є хемоаттрактантом для тимоцитів, макрофагів і ДК. Кодується геном, розташованим на 19-й хромосомі у людини. Діє через рецептор CCR9.

**CD1** – родина натигенів, що входять до МНС. Експресуються на кортикальних тимоцитах (CD4+CD8+), зникає на пізній стадії дозрівання Т-лімфоцитів, але перебуває в цитоплазмі активованих Т-клітин. CD1c (мол. маса 43 кДа) присутня в субпопуляції В-клітин периферичної крові. CD1a (мол. маса 49 кДа) і CD1b (мол. маса 45 кДа) в нормі у В-клітин відсутні. Незначна кількість CD1d присутня в клітинах тимуса, цитоплазмі епітеліальних клітин слизової оболонки товстого і тонкого кишечника. Відіграють роль у диференціюванні тимоцитів,

передачі сигналів для активації лімфоцитів, служать лігандами для виникаючих у ембріональній печінці і кістковому мозку НК-клітин.

- CD2** – асоційований з функцією лімфоцитів антиген (LFA-2) з мол. масою 50 кДа. Експресується на Т-клітинах тимуса, НК-клітинах, 50% В-лімфоцитів тимуса. Відіграє роль в активації Т-лімфоцитів, регуляторна молекула цитолізу, обумовленого Т-лімфоцитами і НК-клітинами, бере участь у синтезі цитокінів Т-лімфоцитами, індукції апоптозу активованих периферичних Т-лімфоцитів. Лігандами є антигени CD58 (LFA-3), CD48, CD59, CD15.
- CD3** – комплекс з шести поліпептидів, сформованих в три димери :  $\gamma/\epsilon$ ,  $\sigma/\epsilon$  і  $3/3$  з мол. масою 20-26 кДа. Експресований на всіх периферичних Т-лімфоцитах, незалежно від типу TCR ( $\alpha/\beta$  чи  $\gamma/\delta$ ). Рівень експресії цього маркера на поверхні тимоцитів змінюється в процесі диференціювання. Приймає участь в регуляції експресії TCR і реалізації сигналу після лігації.
- CD4** – антиген з мол. масою 55 кДа. Експресований на субпопуляціях тимоцитів, популяції Т-лімфоцитів, які розпізнають антиген у комплексі з МРС II молекулами, а також на моноцитах периферичної крові, тканинних макрофагах, гранулоцитах. Бере участь у диференціюванні тимоцитів, регуляції адгезії, адгезії Т- і В-лімфоцитів, є корецептором в індукованій МНС II антигенами активації Т-лімфоцитів, здатний зв'язуватися з глікопротеїном gp120.
- CD8** – Т-клітинний корецептор. Трансмембранний глікопротеїн, який складається з  $\alpha$ -ланцюга з мол. масою 32-34 кДа і  $\beta$ -ланцюга з мол. масою 30-32 кДа. Експресований на більшості тимоцитів, Т-клітинах, специфічних до антигену, представленому МНС I білками, частині  $\gamma\delta$ -клітин і НК-клітинах. Специфічний ліганд – неполіморфний домен молекул МНС I –  $\alpha 3$ . Функціонує як корецептор при зв'язуванні Т-клітинних рецепторів з лігандом і при активації Т-клітин. Маркер Т-кілерів.
- CD11a** – трансмембранний білок типу I ( $\alpha$ L-ланцюг інтегрину) з мол. масою 170-180 кДа. Експресується у вигляді нековалентно зв'язаного димеру CD11a.CD18 на всіх лейкоцитах. Ліганди – ICAM-1 (CD-54), ICAM-2(CD102), ICAM-3(CD50). Функції – міжклітинна адгезія.
- CD11b** – трансмембранний білок типу I з мол.масою 165-170 кДа. Експресований на гранулоцитах, НК-клітинах, моноцитах, Т- і В-лімфоцитах. Лігандами є ICAM-1(CD54), ICAM-2(CD102), ICAM-4, CD23 (інтегральний глікопротеїн мембран, регулятор синтезу IgE і деяких цитокінів), фібриноген, гепарин, гаптоглобін, CD14 (рецептор ЛПС), компонент комплексу іC3b. Функції – взаємодія нейтрофілів і моноцитів зі стимульованим ендотелієм, фагоцитоз вкритих іC3b або IgG часточок, хемотаксис, апоптоз.
- CD15** – антиген груп крові Льюїс X (гаптен) і основна частина вуглеводної послідовності лакто-N-фукопентози III або стадіоспецифічного

ембріонального антигену (SSEa). Експресований на моноцитах, зрілих гранулоцитах, клітинах мієломоноцитарного ряду. Відіграє важливу роль у безпосередніх вуглевод-вуглеводних взаємодіях.

- CD16** – низькоафінний Fc-рецептор IgG (FcγR III), належить до суперродини імуноглобулінів і має мол. масу 50-65 кДа. Рівень експресії високий на NK-клітинах, макрофагах, низький на субпопуляціях Т-лімфоцитів. Зв'язується з імунними комплексами, основний рецептор у реакціях антитілозалежної цитотоксичності, бере участь у синтезі цитокінів.
- CD25** – мол. маса 55 кДа. Експресується на стимульованих В- і Т-лімфоцитах, активованих моноцитах і макрофагах. Рецептор - IL-2.
- CD31** – одноланцюговий трансмембранний білок типу I, належить до родини IgSF. Мол. маса 130-140 кДа. Експресований на ендотеліальних клітинах, тромбоцитах, лейкоцитах, мієлоїдних клітинах-попередниках, Т-клітинах. Бере участь в адгезії ендотеліальних клітин, адгезії лейкоцитів до ендотелію. Лігація CD31 з лейкоцитами спричиняє активацію інтегринів.
- CD34** – високоглікозильований трансмембранний білок (сіаломуцин) з мол. масою 116 кДа. Експресується на ранніх лімфогематопоетичних стовбурних клітинах і клітинах-попередниках, ендотелії судин, ембріональних фібробластах, деяких клітинах нервової тканини в ембріональному і постнатальному періоді, а також на гематопоетичних клітинах жовткового мішка і печінки ембріона. Ліганд – α-селектин. Бере участь у міжклітинній адгезії, інгібуванні диференціювання кровотворних клітин.
- CD38** – одноланцюгова трансмембранна молекула типу II (АДФ-рибоциклаза) з мол. масою 45 кДа. Експресується на більшості гемопоетичних клітин на ранніх стадіях диференціювання і при активації. Високий рівень експресії на плазматичних клітинах. Присутня також у тканинах головного мозку, нирок, м'язів. Регулятор активації проліферації, залежний від клітинного мікрооточення, бере участь в адгезії лімфоцитів і ендотелію.
- CD40** – член родини рецепторів до фактору некрозу пухлин. Мол. маса 48 кДа. Експресується на широкому колі клітин (фолікулярні дендритні клітини, макрофаги, фібробласти, кератиноцити тощо). Присутній на поверхні В-клітин практично на всіх стадіях їх дозрівання. Відіграє роль у диференціюванні В-лімфоцитів і регулюванні продукції цитокінів.
- CD43** – лейкоцитарний сіалоглікопротеїн (одноланцюгова трансмембранна молекула типу I) з мол. масою 9-105 кДа. Рівень експресії високий на всіх лейкоцитах, крім В-клітин у стані спокою. Вірогідно, є антиадгезивною молекулою, яка впливає на взаємодію між лейкоцитами та іншими клітинами.
- CD44** – лектиноподібна молекула адгезії з мол. масою 85 кДа. Синоніми – H-CAM, Pgp та ін. Експресується на поверхні більшості типів клітин, за винятком тромбоцитів, гепатоцитів, кардіомієоцитів, епітелію

канальців нирок, яєчка та деяких шарів шкіри. Лігандами є гіалуронан, MIP-18 $\beta$ , фібрoneктин. Бере участь в адгезії лейкоцитів до клітин ендотелію, агрегації лейкоцитів, хомінгу клітин в периферичні лімфоїдні органи і структури та в зони запалення.

- CD45** – рецептор протеїнтирозинфосфатази. Має декілька ізоформ з мол. масами 180-220 кДа. Експресований практично на всіх гемопоетичних клітинах. Бере участь в активації В- і Т- лімфоцитів.
- CD46** – мембранний кофакторний білок (MCP), регулятор активації системи комплементу. Мол. маса 64-68 кДа. Кофактор фактора І, який викликає розщеплення C3b і C4b компонентів комплементу.
- CD48** – поверхнево-клітинний глікопротеїн. Член групи (яка включає CD2 і CD58), що належить до родини IgSF. Мол. маса 45 кДа. Експресується на багатьох типах лейкоцитів (крім нейтрофілів). Є низькоафінним лігандом для CD2 у людини. Акцесорна молекула при активації  $\gamma/\delta$ Т-лімфоцитів.
- CD49** – родина інтегринів (VLA).
- CD54** – молекула міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) з мол. масою 90 кДа, член суперродини імуноглобулінів. Експресується на активованих клітинах ендотелію, активованих Т- і В-лімфоцитах, моноцитах, а також під дією деяких цитокінів (TNF, IL-1, IFN- $\gamma$ ). Лігандами є комплекси CD11a/CD18 (LFA-1) і CD11b/CD18 (Mac-1). Специфічне зв'язування з лігандом спричиняє розвиток імунної відповіді.
- CD55** – фактор акселерації розпаду (DAF), член родини регуляторів активації комплементу (RCA). Мол. маса 80 кДа. Експресується на широкому спектрі клітин різних тканин і органів, на еритроцитах, на низькому рівні на NK-клітинах. Специфічні ліганди – C3-конвертази, віруси Коксакі (B1, B3, B5), ентеровірус (типу 7), антиген CD97, протеїнкінази. Захищає від надмірної активації системи комплементу, перетворюючи C3-конвертази на неактивні деривати.
- CD56** – молекула адгезії нервових клітин (NCAM). Належить до родини IgSF. Мол. маса 175-220 кДа. Маркер NK-клітин людини.
- CD57** – мол. маса 110 кДа. Вибірково експресований на поверхні NK-клітин і субпопуляції Т-клітин.
- CD58** – антиген-3, асоційований з функцією лімфоцитів (LFA-3), належить до родини IgSF (разом з CD2 і CD48). Мол. маса 55-70 кДа. Експресується на клітинах багатьох тканин, еритроцитах, ендотеліальних, епітеліальних клітинах, фібробластах. Є лігандом для CD2. Опосередковує адгезію клітин-кілерів і клітин-мішеней, активацію клітин-кілерів, антиген-презентувальних клітин і Т-клітин, тимоцитів, епітеліоцитів тимуса, забезпечує костимуляторний сигнал в імунній відповіді.
- CD59** – поверхнево-клітинний білок, який містить глікозилфосфатидилінозитол (GPI) з мол. масою 19-25 кДа. Широко експресований на різних тканинах. Захищає клітини від утворення мембраноатакуючого

комплексу при активації системи комплементу. Сигнальний білок при активації Т-лімфоцитів.

- CD62L** – L-селектин з доменом лектину типу C. Мол.маса 95(65) кДа. Експресований на більшості В-клітин периферичної крові, Т-клітинах, моноцитах, деяких NK-клітинах і т.д. Ліганди – молекули адгезії. Опосередковує хомінг лімфоцитів до ендотелію судин периферичних лімфоїдних органів і рух лейкоцитів на активованому ендотелії в зонах запалення.
- CD66b** – член групи раково-ембріональних антигенів (NCA-95, CGM-6), член родини IgSF. Мол.маса 95-100 кДа. Експресується на гранулоцитах. Ліганди – корова частина CD66c, родина src кіназ. Бере участь у гетерофільній адгезії, передачі трансмембранних сигналів, активації нейтрофілів.
- CD69** – лектин типу C. Мол маса 28-32 кДа. Експресований на активованих лейкоцитах, тромбоцитах. Приймає участь в передачі сигналів на ранніх етапах активації Т-клітин (синтез цитокінів і їх рецепторів), активації і агрегації тромбоцитів, цитолітичній дії активованих NK.
- CD91** – рецептор  $\alpha 2$ -макроглобуліну. Складається з двох субодиниць. Експресований на багатьох типах клітин (нейронах, гепатоцитах, фібробластах, макрофагах, синцитіотрофобластах). Функція – зв'язування та ендцитоз лігандів, асоційованих з метаболізмом ліпопротеїнів, ліпідів, регуляція позаклітинної протеолітичної активності та рівня ліпопротеїнів.
- CD94** – лектин типу C. Мол маса 43 (70) кДа. Експресований на NK-клітинах, субпопуляції CD8+  $\alpha/\beta$  і  $\gamma/\delta$  Т-лімфоцитів. Комплекс, що складається з CD94 і нековалентно зв'язаного з ним NKG2 (лектин типу C з мол. масою 43 кДа), функціонує як інгібіторний (NKG2A і NKG2B) або активаторний (NKG2C і NKG2E) залежно від довжини цитоплазматичного “хвоста”. Лігандом є HLA-E, коекспресовані з HLA-G як лідерна послідовність.
- CD103** - головний антиген лімфоцитів слизових поверхонь. Трансмембранна молекула типу I ( $\alpha E$  ланцюг інтегрину). Мол. маса 175 кДа (складається з двох субодиниць, поєднаних дисульфідним зв'язком). Ліганди : E-кадгерин,  $\beta$ -ланцюг гетеродимеру інтегрину  $\alpha E\beta 7$ . Експресується більше ніж 90% IEL в GALT, молочних залозах, респіраторному тракті, репродуктивному тракті, слинних залозах. Бере участь у тканиноспецифічному утриманні лімфоцитів на епітелії слизових оболонок і, можливо, виконує допоміжну функцію в активації IEL.
- CD158** – член родини імуноглобуліноподібних рецепторів клітин-кілерів (KIR) з мол. масою 50 кДа. Експресується на більшості NK-клітин і деяких Т-клітинах. Ліганди – молекули HLA-C. Функції – інгібування лізису клітин-мішеней.
- CD161** – V-лектин C-типу. Мол.маса 80 кДа. Експресується на NK-клітинах, тимоцитах, Т-клітинах ембріональної печінки, субпопуляції CD4+

CD8+ Т-лімфоцитів. Обумовлює цитотоксичну дію NK-клітин на клітини-мішені, які містять Fc-рецептор. Індуктор проліферації тимоцитів.

**corona radiata** – гранульозна оболонка ооцита після овуляції, яка створює йому захист до моменту запліднення.

**Functionalis** – поверхневий шар ендометрія матки, який відторгається в процесі менструації.

**ILT-родина рецепторів** – лейкоцитарні рецептори, гомологи KIR рецепторів, що являють собою імуноглобуліноподібні транскрипти, експресовані на NK-клітинах, моноцитах, дендритних клітинах і В-клітинах. Родина нараховує 8 членів. Гени, що їх кодують розташовані на 19-й хромосомі.

**KIR** – імуноглобуліноподібні рецептори NK-клітин. Індивідуальні властивості (і назва рецептора) визначаються кількістю доменів і довжиною цитоплазматичного “хвоста” молекули (L-довгий, S- короткий). Ліганди МНС І молекули. Рецептори з довгим цитоплазматичним “хвостом” при зв’язуванні специфічних лігандів є інгібіторними (KIR2DL1- KIR2DL3), з коротким “хвостом” в асоціації з нековалентно зв’язаним DAP12– активаторними.

**LIF** – лейкомічний інгібіторний фактор, мономер, який складається з 179 залишків амінокислот. Продукується стромальними клітинами кісткового мозку, фібробластами. Головна функція полягає в активації ембріональних стовбурних клітин. Синергіст IL-6, IL-11. Рецептори – LIFR, CD130.

**MALT (mucosal-associated lymphoid tissue)** - імунна система слизових оболонок.

**MD2-** ліпід-зв’язувальний білок, який виконує акцесорну функцію при взаємодії TLR4 з ЛПС. Має доменну будову. Складається з двох ланцюгів, з’єднаних дисульфідним зв’язком. ЛПС-зв’язувальний домен взаємодіє з ЛПС з високим ступенем афінності.

**p-53 білок** – основний регулятор клітинного циклу, антионкоген, індуктор апоптозу. У своєму складі містить 393 амінокислотних залишки, має доменну структуру. Головна функція його полягає в індукції апоптозу в клітинах з дефектом ДНК. Блокує клітинний цикл шляхом інгібування транскрипції продуктів гена, необхідних для переходу з фази G1 до S-фази. Опосередковано індукує експресію білка Вах.

**pIgA** – полімерна форма імуноглобуліна класу А, яка синтезується плазматичними клітинами, локалізованими в lamina propria слизових оболонок і транспортується незрілими епітеліальними клітинами. Ці клітини експресують полімерний імуноглобуліновий рецептор на базолатеральній поверхні, який зв’язує полімерні IgA (або IgM) і транспортує антитіла шляхом транцитозу до люмінальної поверхні слизових оболонок. Досягаючи люмінальної поверхні антитіла вивільняються в секрет шляхом протеолітичного відщеплення екстрацелюлярного домену полімерного IgA-рецептора.

- pIgR** - екстрацелюлярна частина так званого секреторного компонента (SC) – члена надродини імуноглобулінів, необхідного для селективного транспорту локально продукованих pIgA.
- PLAP** – термостабільний ізофермент лужної фосфатази плацентарного типу. Характеризується високим ступенем генетичного поліморфізму, що складає механізм уникнення ним імунного нагляду матері.
- stratum granulosum** - шар епідермісу, який розташований між упорядкованим шаром кубічних клітин *stratum spinosum* і прозорим шаром мертвих клітин шкіри *stratum lucidum*. Складається з трьох шарів лускатих клітин, багатих на базофільні гранули, які складаються з кератогіаліну. В клітинах цього шару міститься також флагрін, який з'ясує кератинові фібрили. Клітини цього шару містять також ламелярні мембранні гранули, заповнені ліпідами, функція яких – забезпечення водонепроникності шкіри.
- theca externa** - зовнішній волокнистий шар гранульозної оболонки фолікула, що розвивається, завтовшки в декілька клітин.
- theca interna** - внутрішній шар гранульозної оболонки, багатий на кровоносні судини.
- TIA1-антиген** – внутрішньоклітинний асоційований з гранулами і з'язаний з РНК білок цитотоксичних Т-лімфоцитів.
- TIR8 (SIGIRR** - single immunoglobulin and toll-interleukin 1 receptor (TIR) domain) – член родини рецепторів IL-1. Гальмує трансдукцію сигналу від TLRs, не взаємодіючи з транскрипційним фактором NFκB.
- TLR** – toll-like receptors- група трансмембранних рецепторів, які відіграють ключову роль в реакціях природного і адаптивного імунітету. Специфічними екзогенними лігандами TLRs є патогенасоційовані консервативні молекули, такі як пептидоглікан, флагелін, тейхоева кислота, CPG-ДНК та ін. Стимуляція TLRs призводить до індукції синтезу і секреції цитокінів, функціонального дозрівання антигенпрезентувальних клітин і розвитку адаптивної імунної відповіді як протективного, так і ушкоджуючого характеру.
- Tollip - Toll interacting protein-** цитоплазматичний білок, який справляє негативну регуляцію трансдукції сигналу від TLRs.
- zona pellucida** – блискуча оболонка ооцита після овуляції, в оточенні якої він перебуває аж до запліднення. У складі цієї оболонки містяться антигенні детермінанти, відповідальні за сайтспецифічне зв'язування зі сперматозоїдом.
- γ:δ-T-клітини** – Т-лімфоцити, які не підлягають позитивній і негативній селекції в тимусі і експресують рецептори з послідовностями, які не відрізняються або майже не відрізняються від зародкових послідовностей. У філогенетичному відношенні вони можуть бути класифіковані як такі, що лежать в інтерфейсі між природним і адаптивним імунітетом.

