РОЗДІЛ 18. ІМУНОЛОГІЯ РЕПРОДУКЦІЇ

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

В аутбредній популяції мати і зародок не можуть бути ідентичними з генетичного погляду, 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. При 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 не змінюють кодуючі білок послідовності ДНК і, до того ж, не всі змінені білкові послідовності розпізнаються імунною системою, через відсутність з'язку 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 імуносупресією або імунодефіцитом. Попри те, що зародок de facto є тканинним алотрансплантатом для матері, спонтанні аборти є виключенням 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 зародку з імунною системою матері упродовж багатьох місяців? Дослідження останніх 10-15 років дали змогу отримати, принаймні частково, відповідь на це питання. В ході цих дослі-

джень з'ясувалося, що імунна компонента є надзвичайно важливою складовою частиною функціонування статевої системи і у відсутності запліднення, здійснюючи регуляцію перебігу всіх основних феноменів репродукції: гаметогенезу, менструального циклу, запліднення та ін. Регуляторні впливи імунної системи в репродуктивному тракті здійснюються у надзвичайно складній інтеграції і координації з діями інших регуляторних систем: нервової і ендокринної.

18.1. 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 в 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 головних регуляторних (або комунікаційних) системи : 1. *Нервова система* з усіма її розгалуженнями, аналогічна складній телеграфній сітці, яка за допомогою проводів сполучує джерело інформації з місцем її отримання і дії; і 2**.** *Ендокринна система* (точніше взаємозв'язана група функціональних підсистем), яка використовує кровообіг для передавання інформації у формі високоспеціалізованих хімічних речовин, що називаються гормонами; ця система є "бездротовою". Нервова і ендокринна системи разом забезпечують "постійність внутрішнього середовища". Порушення в роботі регуляторних систем (гормональний дизбаланс, різні види стресу) призводять до патологій вагітності і, в багатьох випадках, до її втрати. Для того, щоб з'ясувати імунні механізми, які супроводжують процес репродукції, необхідно проаналізувати взаємозв'язки імунної системи, в тому числі її представництва в репродуктивному тракті, з регуляторними системами організму (нервовою і ендокринною).

Взаємозв'язок нервової і імунної систем. Нервовій і імунній системі властива низка загальних характеристик і функцій: обидві системи забезпечують взаємодію організму з оточуючим середовищем, тільки вони володіють здатністю сприймати сигнали з 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 сталості 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, взаємодії нейронів і клітин імунної системи, лише ці

системи здатні сприймати інфор- мацію, обробляти її і формувати певну для конкретної ситуації і системи відповідь.

Лише нервова і імунна системи можуть зберігати отриману інформацію і використовувати її в наступній життєдіяльності, тобто володіють пам'яттю. В нервовій і імунній системах працюють спільні білки, хімічно ідентифіковані. Багато регуляторних пептидів функціонально значимі для обох систем. Нейрони і імуноцити споряджені подібними рецепторними апаратами, тобто ці клітини реагують на подібні ліганди.

На сьогоднішній день абсолютно не підлягає сумніву той факт, що генетичні потенції лімфоїдних клітин в цілому організмі коригуються, тобто інтенсивність імунних процесів неспецифічно регулюється нейрогуморально.

Пусковим елементом для імунних реакцій є вплив антигена – субстанції, генетично чужорідної. Кінцевий етап цих реакцій – утворення захисних факторів, клітинних і гуморальних, специфічних для цього антигена. Тобто, процес специфічний. Однак, якщо якісна характеристика імунної відповіді визначається властивостями антигена, то інтенсивність – не лише його якістю і кількістю, а й іншими факторами, в тому числі і нейрогуморальними, які є неспецифічним компонентом, що модулює специфічні (імунні) процеси.

Всі органи імунної системи мають добре розвинуту іннервацію і кровопостачання, що зумовлює можливість негайного потрапляння в оточуюче лімфоїдні клітини середовище різних біологічно активних речовин – нейромедіаторів, гормонів. Отже, лімфоїдні клітини і органи знаходяться під масою різних ендогенних впливів, які в експерименті і клінічній практиці змінюють інтенсивність імунної відповіді, ступінь залучення лімфоїдних клітин, динаміку активації їх функцій.

Механізм взаємодії нервових і лімфоїдних клітин принципово відрізняється від процесів, якими характеризується передавання збудження в класичних нервово-м'язевих і нейро-нейронних синапсах. В цьому випадку медіатори і медіатороподібні речовини, які виділяються внутрішньоорганними нервовими елементами, виконують роль локальних хімічних біорегуляторів і їх виділення являє собою гуморальний (нейросекреторний) процес. Однак, це не означає, що нейрогенні впливи на імунітет реалізуються лише безпосередньо на рівні лімфоїдної паренхіми. Безсумнівне значення мають також впливи на кровопостачання органів імунної системи, яке здійснюється за участю нервового апарату внутрішньоорганних кровоносних судин.

Таким чином, реалізація нейрогенних впливів на функції імунної системи може відбуватися двома шляхами. Перший – нейрогормональний механізм, значною мірою обумовлений функціями *гіпофіз-адреналової (надниркової) системи.* В цьому випадку в ролі ефекторів

виступають гормони, що цирку- люють в крові, включаючи катехоламіни і гіпоталамічні нейропептиди.

Другий шлях пов'язаний з процесами активації внутрішньоорганного нервового апарату органів імунної системи і з нейроефекторними відношеннями на рівні відкритих синапсів і мембранних рецепторів лімфоїдних клітин.

Взаємозв'язок нервової і імунної системи носить реципрокний характер. Найбільш вірогідними носіями інформації від імунної до нервової системи є пептидно-білкові біорегулятори, які функціонують як в нервовій, так і в імунній системі. Найважливіша роль при цьому відводиться лімфокінам: наприклад, ІЛ-1, який виділяється клітинами, потрапляє в кров і може долати найбільш проникні частини гематоенцефалічного бар'єру (Lamina vasculesa, тощо). Експресія гену ІЛ-1 і його синтез можуть здійснюватися клітинами глії і навіть нейронами.

Не менш тісні зв'язки поєднують імунну систему з ендокринною, а головні ефекторні молекули ендокринної системи – гормони – розглядаються як специфічні або неспецифічні імуномодулятори.

18.1.1. Імуномодуляторні ефекти гормонів гонадотропної системи

Гонадотропна система у жінок включає:

1. Один або декілька нейромедіаторів ЦНС.

2. Пептидергічні нейрони, що секретують гонадотропін-рилізинг (гонадоліберин, ГнРГ) і гонадотропін-інгібіторні (гонадостатин) фактори.

3. Клітини передньої долі гіпофіза, які секретують гонадотропіни: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), лютеїнізуючий гормон (ЛГ) і пролактин (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.

Імунорегуляторний вплив гіпофізарних гонадотропінів частіше реалізується опосередковано – через регуляцію синтезу і секреції статевих стероїдів. Підвищення рівнів ФСГ, хоріонічного гонадотропіну (ХГ) і ЛГ супроводжується посиленням синтезу і секреції ІЛ-1β, ІЛ-6 і ФНП. Деякі цитокіни, в свою чергу, характеризуються відчутним впливом на нейро-ендокринну секрецію гормонів. Наприклад, ІЛ-1 в певній концентрації спричиняє індукцію секреції гонадотропінів. ІЛ-6 розглядається як гормоноподібний чинник в процесах старіння ендокринної системи у жінок і блокує синтез стероїдних гормонів з віком, що позначається також на синтезі гіпофізарних гонадотропінів. Серед всіх гіпофізарних гормонів найбільш дослідженим є

вплив на імунну систему ПРЛ, а також його плацентарного аналога – плацентарного лактогена (рис.90).

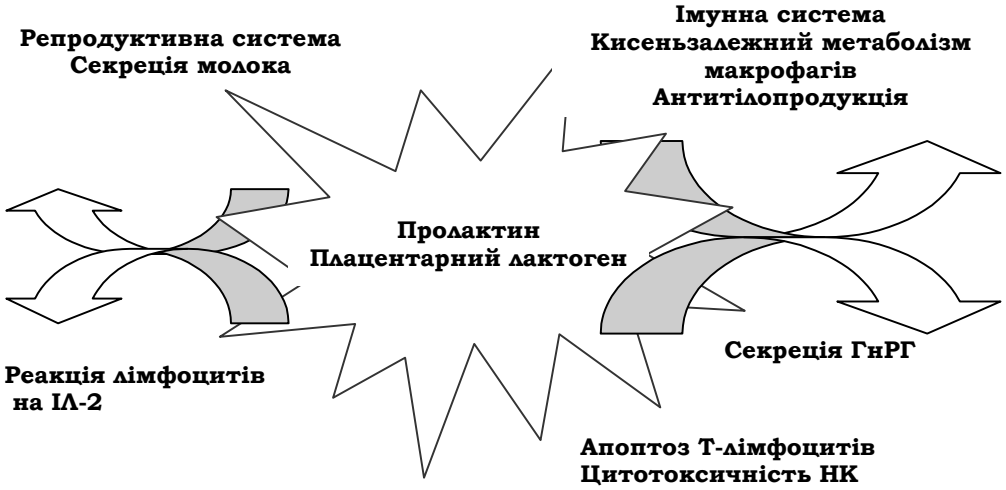

Рис.90 Функції пролактина і плацентарного лактогена в репродуктивній системі та їх імуномодуляторні впливи. (Стрілка, спрямована вверх – стимуляція, вниз – інгібування)

ПРЛ за фізико-хімічними характеристиками належить до надродини цитокінів. Рецептори до пролактину (ПРЛР) відносяться до родини мембраноасоційованих цитокінових рецепторів з відсутною власною тирозин-кіназною активністю. За умови зв'язування з лігандом відбувається димеризація ПРЛР і трансдукція сигналу опосередковується із залученням внутрішньоклітинних молекул, таких як тирозинкіназа Янус (JAK2) і члени STAT-родини. ПРЛ підвищує експресію CD-25, еритропоетинового рецептора і своїх власних рецепторів, стимулює кисеньзалежний метаболізм макрофагів, інгібує Т-клітинний апоптоз, підвищує антитілопродукцію зрілими В-клітинами і, нарешті, припускають участь ПРЛ у відповіді Т-лімфоцитів на ІЛ-2 через посилення експресії відповідних рецепторів.

Таким чином, ПРЛ позиціонується як імуномодулятор. Однак, незважаючи на те, що ПРЛР були виявлені на всіх типах клітин імунної системи, кількість цих рецепторів на мембрані лімфоїдних клітин надто мала – близько 300 рецепторів на клітину, тоді як рівні рецепторів цитокінів, наприклад, ІЛ2- і ІЛ-7 складають, в середньому, 10^4 на клітину.

Про істотний імуномолуляторний вплив статевих стероїдних гормонів свідчить той факт, що у багатьох видів, в тому числі і у людини, цілий ряд аспектів імунної реактивності мають відмінності між особами жіночої і чоловічої статі. У жінок підвищені, в порівнянні з

чоловіками, плазматичні рівні IgM, особливо в пубертатному періоді, а також вищі значення співвідношення CD4:CD8 Т-лімфоцитів в периферичній крові через порівняно невелику кількість циркулюючих CD8Т-клітин. Інтенсивність реакцій клітинного імунітету у самок значно вища, ніж у самців. На значний вплив статевих стероїдів на імунну систему вказує також статевий диморфізм низки аутоімунних патологій таких, зокрема, як системні колагенози. Існують численні докази підвищеної захворюваності на ці патології серед жінок. Схеми лікування багатьох аутоімунних патологій базуються на застосуванні екзогенних андрогенів, або естроген-блокаторних препаратів.

Статеві стероїди спричиняють вплив на імунну систему на всіх її рівнях, включаючи центральні лімфоїдні органи (табл. 46).

Таблиця 46. **Вплив статевих стероїдів на тимус**

Назва гормонів	Результат впливу	Можливі механізми, що опосередковують дію	Рецепція на клітинах тимусу
1	2	3	4
Андрогени	Інволюція тимусу	Антипроліферативний ефект (+) Стимуляція апоптозу (?) Контроль міграції тимоцитів на периферію (?)	Тимоцити (+) Епітеліальні клітини (+?)
Естрогени	Інволюція тимусу	Антипроліферативний ефект (?) Стимуляція апоптозу (?) Контроль міграції тимоцитів на периферію (+?)(стимуляція екстрати-мічного дозрівання)	Тимоцити (+) Епітеліальні клітини (+)
Прогестини	Інволюція тимусу	Дія, синергічна дії естрогенів	Тимоцити (+) Епітеліальні клітини (+)

Стосовно впливу статевих стероїдів на периферичні Т-лімфоцити відомо, що андрогени стимулюють функціональну активність CD8Т-клітин, тоді як естрогени і прогестини – CD4Т- клітин. При цьому рецептори до андрогенів на Т-лімфоцитах, що циркулюють в крові, відсутні, а до естрогенів - присутні лише на CD8Т-клітинах. Вважається, що вплив статевих стероїдів на функції Т-клітин в циркуляторному руслі реалізується шляхом впливу на продукцію цитокінів (табл. 47).

Таблиця 47. **Вплив статевих стероїдів на синтез і секрецію цитокінів**

Назва цито-	Рівень спонтан-	Дія статевих стероїдів на синтез і секрецію цитокінів

кіну	ного синтезу у чоловіків і жінок	андрогени	естрогени	прогестини
IL-1	Вищий у жінок	Стимулюють	Пригнічують синтез IL-1β	Пригнічують синтез IL-1β
IL-6	Однаковий	Не впливають	Пригнічують	Дія невідома
IL-2	Однаковий	Дія невідома	Дія невідома	Дія невідома
IL-4	Вищий у жінок	Дія невідома	Дія невідома	Стимулюють
TGF-β	Однаковий	Стимулюють (?)	Дія невідома	Дія невідома
IL-5	Однаковий	Пригнічують	Стимулюють (?)	Стимулюють (?)
IFN-γ	Вищий у жінок	Пригнічують	Стимулюють (?)	Стимулюють (?)

Статеві стероїди мають відчутний вплив на В-лімфоцити на всіх етапах їх розвитку (табл. 48).

Таблиця 48. **Вплив статевих стероїдів на розвиток і функціональну активність В-лімфоцитів.**

Назва гормонів	Результат впливу на кістковий мозок	Рецепція в кістковому мозку	Результат впливу на В-клітини на периферії	Рецепція на В-клітинах на периферії
1	2	3	4	5
Андрогени	Супресія проліферації пре-В-клітин	В-лімфоцити, що розвиваються (?) Стромальні клітини (?)	Чисельне зменшення В-клітин. Супресія аутоантитілопродукції	Відсутня
Естрогени	Зменшення кількості всіх популяцій В-клітин, крім про-В-клітин	В-лімфоцити, що розвиваються (?) Стромальні клітини (+)	Відсутність змін у кількості В-клітин. Посилення аутоантитілопродукції	Не доведена
Прогестини	Виступають синергістами дії естрогенів			

Таким чином, статеві стероїди ефективно модулюють функції імунної системи на всіх рівнях. Ступінь і спрямованість імуномодулятор-

них ефектів статевих стероїдів за- лежить від їх концентрації. У жінок концентрація цих гормонів коливається в межах менструального циклу, а також на різних стадіях репродуктивної функції, спричиняючи різноспрямований імунорегуляторний вплив.

18.2. ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИГЕНІВ У СТАТЕВОМУ ТРАКТІ

У статевому тракті як чоловіка, так і жінки присутні дві категорії антигенів, які потребують різноспрямованої імунної відповіді. З одного боку – слизові поверхні статевого тракту контактують із зовнішнім середовищем і є воротами інфекцій, що передаються статевим шляхом. У відповідь на антигени збудників таких інфекцій імунна система повинна розвивати прозапальну відповідь. З іншого боку, у статевому тракті присутня велика кількість мікроорганізмів-представників нормальної мікрофлори, по відношенню до антигенів яких імунна система повина бути толерантною. До цієї ж категорії антигенів відносяться антигени сперми і зародку, по відношенню до яких імунна система жінки також має бути толерантною.

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 наявність 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 локуса, або генів, розташованих близько до цього локусу, впливають на сперматогенез і функції чоловічих гамет. Встановлено також, що ферменти сперматозоонів імуногенні для осіб даного виду. До цих ферментів відносяться лактатдегідрогеназа-X, 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 по мірі дозрівання і активації сперматозоїда до запліднення.

Основні групи антигенів ем- бріональних тканин. Експресія антигенів гістосуміснгості на трофобласті. В тканинах організму, що розвивається, виділяють три основні групи антигенів:

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

2. Антигени, які зявляються в тканинах на певних стадіях розвитку і присутні на всіх наступних стадіях. Прикладом таких антигенів є органоспецифічні антигени. До антигенів цієї групи належить і раково-ембріональний антиген. Слід відмітити, що послідовність експресії органоспецифічних антигенів в ході регенерації тканини, в принципі, аналогічна такій в ході ембріогенезу.

3. Антигени, які присутні в тканинах тільки на певних стадіях і в ході подальшого розвитку зникають (стадіоспецифічні антигени). Наприклад: в процесі запліднення відбувається злиття гамет, за якого кожна з них вносить в зиготу свої білки і комплексні сполуки, що містять білок, а, значить і антигени. Як виявилося, антигени, що вносяться в зиготу зі сперматозоїдом, присутні в ній лише до стадії бластули включно. В клітинах гаструли вони вже не виявляються. Можливо це пов'язано з тим, що в процесі росту зародку їх питомий вміст зменшується, адже відомо, що до стадії нейрули збільшення маси зародку не відбувається.

До антигенів третьої підгрупи відносяться також *антигени рекапітуляції.* Ще у 1864 році Мюллер і Геккель сформулювали основний біогенетичний закон, згідно якого онтогенез повторює філогенез. Багатьма авторами було встановлено, що, наприклад, курячий ембріон на певних етапах розвитку містить антигени дорослих амфібій і т.д.

Під час вагітності імунна система матері перебуває в контакті з плацентарною структурою зародкового походження – трофобластом. Слід підкреслити особливий характер імплантації, властивий людині і антропоїдним мавпам. На відміну від більшості ссавців, у яких імплантація є поверхневою, у людини і мавп існує інтерстиціальний тип імплантації з швидким зануренням зародку в товщу слизової оболонки матки і глибоким проникненням зародкового трофобласту в кровоносні судини ендометрію. Протягом імплантації трофобласт зазнає морфо-функціональних змін і набуває комплексної будови. На кінець другого тижня після запліднення трофобласт разом з мезенхімою, що підстиляє його, 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 2 шарів. Внутрішній, ближчий до мезенхіми – моношар клітин цитотрофобласта, а зовнішній – дефінітивний плазмодіо (або синцитіо) трофобласт.

Протягом другого місяця вагіт- ності більша частина війок хоріону на боці, що обернений в просвіт матки, зникає. Ця частина хоріону отримує назву гладкого (chorion laeve). Війки зберігаються і продовжують подільший розвиток, перетворюючись в сильно розгалужені кущики, лише в тій частині хоріону, що безпосередньо прилягає до слизової оболонки матки і тому названа війчастим хоріоном (chorion frondosum). Саме ця частина хоріону бере безпосередню участь в утворенні плаценти. В утворенні плаценти, крім хоріону, бере участь слизова матки (ендометрій). Відповідно цьому в плаценті розрізняють зародкову частину (placenta foetalis) і материнську (placenta uterina), які міцно поєднані між собою. Що стосується ендометрію, то на ранніх стадіях розвитку зародку (період імплантації) він по всій поверхні має однакову будову і носить назву відпадаючої оболонки, або decidua і характеризується значною товщиною, розростанням маточних залоз і появою так званих децидуальних клітин, які містять глікоген. В товщі цієї оболонки і розміщений на початку зародок. Один з шарів зародкового трофобласту – плазмодіо (або синцитіо) трофобластна 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. Загальна поверхня її у вагітної жінки складає близько 25 м^2 . Ця мембрана має бути здатною до тривалого самовідновлення і набуття статусу імунної привілейованості, щоб маскувати і приховувати зародок, що розвивається, від ефекторів імунної системи матері, які можуть його ушкодити. Синцитіотрофобластна мембрана розвивається з клітин війчастого трофобласта (цитотрофобластів), що лежить під нею. Велика кількість позавійчастих трофобластів (клітин) контактують з клітинами матки і виконують найрізноманітніші функції: цитотрофобластні клітинні стовбурці, які проліферують з плацентарних війок, утворюють оболонку, що вкриває зародок і прикріплюють плаценту до ендометрію матки (decidua basalis); цитотрофобласти, які примикають до зародкових мембран, сполучають амніон і хоріон з утворенням гладкого хоріону і прикріплюють ці мембрани до d.parietalis.

Цитотрофобласти мігрують глибоко в маточний міометрій і формують багатоядерні гігантські клітини - проміжні, або інтерстиціальні трофобласти, які не зникають упродовж всієї вагітності. Клітини трофобласта розташовуються також ендоваскулярно (внутрішньосудинно). Ці клітини проникають у спіральні артеріоли, розташовані в матці, і вбудовуються в ендотелій цих судин на рівні їх поєднання з великими дугоподібними артеріями. Ендоваскулярні цитототрофоб-

ласти проникають також в глад- ком'язевий шар і розташовуються в частині скоротливих гладких м'язів матки. Цитотрофобласти, так само як і синцитіотрофобластні везикули, депортуються в материнську циркуляцію і досягають капілярного ложа в материнських легенях, де і залишаються упродовж всієї вагітності, після чого ферментативно знищуються. Крім трофобластних структур в материнську циркуляцію час від часу потрапляють ембріональні еритроцити та клітини імунної системи.

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 феномену, таких як ферментативне видалення цих антигенів з поверхні трофобласту, маскування їх поверхневоклітинними мукопротеїнами або іншими молекулами, маскування материнськими алоантитілами, тощо. Але визначальною причиною низького рівня експресії антигенів гістосумісності є регуляція транскрипції відповідних генів в клітинах і тканинах трофобласту, які оточують зародок. Трофобласти, заглиблені в децидуальне ложе, а також ендоваскулярні цитотрофобласти експресують детермінанти HLA класу I. Антигени гістосумісності фетальної поліморфної специфічності присутні у складі війчастого трофобласту (як на поверхні, так і в стромі війок). При цьому на поверхні війчастого трофобласту вони маскуються материнськими алоантитілами. Ряд авторів 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 класу 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 класів I і II, є резистентним до атаки материнських Т-лімфоцитів. Відомо, однак, що тканини з недостатньою експресією MHC класу I, чутливі до НК-клітин. Трофобласт позбавлений антигенів HLA класу II і захищений від НК-клітин експресією HLA класу I – HLA- A,B,C,E і, особливо, некласичних і мінімально поліморфних молекул G. Експресія низькополіморфних молекул HLA-G – процес достатньо консервативний, створений спеціально для захисту зародку від реакції імунної системи матері. Гени, що кодують HLA-G молекули, відрізняються від решти генів, що кодують MHC-I білки. Ці

відмінності полягають в наявності унікального промотерного регіону, обмеженому поширенні в тканинах, трансляції мембраноасоційованих і розчинних (секреторних) форм і мінімальному поліморфізмі. В материнсько-фетальному інтерфейсі клітинами трофобласту продукується секреторна розчинна форма HLA-A, -B, -C, -E і -G. Розчинні форми класичних HLA-I молекул (A,B,C,E) характеризують стан активації імунної системи, тоді як некласичні – sHLA-G притаманні імуносупресії. β_2 –мікроглобулінасоційовані sHLA-G1 здатні запускати апоптоз у активованих $CD8^+$ -клітин. Преінкубація цих лімфоцитів з sHLA-G1 призводить до підвищеної експресії ними CD95 ліганда з наступною активацією апоптозу, або анергізацією клітин.

18.3. ІМУНІТЕТ У СТАТЕВОМУ ТРАКТІ

Імунна система може розглядатися як орган, що поширений по всьому тілу з метою забезпечення захисту хазяїна від патогенів, в яку б частину тіла вони не потрапляли. В межах імунної системи розрізняють серію анатомічно відмінних компартментів, специфічно адаптованих для генерації 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. MALT - найбільший компартмент імунної системи. Слизові поверхні респіраторного, шлунково-кишкового і урогенітального трактів складають 300 $м^2$. Всі структури MALT відрізняють дві характерні риси. Перша – імунна відповідь, індукована в межах одного компартмента, значною мірою обмежується саме цим компартментом (так званий, місцевий імунітет). Друга – лімфоцити, які "мають прописку" в межах одного компартменту, рестриктовані експресією хомін-рецепторів, які зв'язуються лігандами, відомими як адресини, специфічно експресованими на поверхні клітин в тканинах компартментів.

Гуморальний імунітет в репродуктивному тракті. "Першою лінією" гуморального захисту в нижніх відділах статевого тракту жінки і в статевому тракті чоловіка є розчинні ефекторні молекули природної резистентності (див.також розділ 2), які знаходяться в секретах слизових. За механізмом антиінфекційної дії ці молекули умовно можна поділити на декілька категорій: так звані, «природні антибіотики» (лізоцим, ліпокаліни, дефензини (α, β), кателіцидини, інгібітори протеаз), мішенями руйнівної дії яких є структурні компоненти бактерій і вірусів; білки з нейтралізуючою дією (бар'єрні білки-муцини), а також молекули, які виконують, здебільшого, функції опсонінів (поверхневоактивні білки-колектини (A і D), фіколіни (L, M, H, P)) та ін. Антибактеріальні біологічно активні молекули продукуються епітеліоцитами

піхви і шийки матки, епітеліоци- тами яєчок і сім'яних канальців, а також мієлоїдними клітинами, які інфільтрують епітелій і сполучну тканину в статевому тракті (макрофаги, моноцити, нейтрофіли та ін.). Взагалі, на сьогодні відомо близько 720 антимікробних білків, що продукуються еукаріотичними клітинами. За мільйони років еволюції мікробні клітини так і не змогли сформувати резистентність до антимікробних пептидів. Ймовірною причиною цього явища є те, що мішенями дії антимікробних пептидів є невід'ємні структурні компоненти бактерій та їх фактори патогенності. У складі секретів 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 та ін. 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 феномену полягає в участі фіколінів в процесах тканинного гомеостазу: фіколіни опсонізують поверхні апоптичних тілець для утилізації макрофагами.

Крім зазначених вище ефекторних молекул неспецифічного імунітету, епітеліоцити нижніх відділів статевого тракту є джерелом широкого спектру цитокінів. Цитокіновий репертуар відрізняється в різних субкомпартментах нижнього відділу статевого тракту жінки.

Інтроїтус (вхідні ворота) і ектоцервікс (зовнішня, ближча до піхви частина шийки матки) складають, так звану, нестерильну зону нижнього статевого тракту. Цитокіновий спектр епітеліоцитів цієї зони досить обмежений (ІЛ8, М-КСФ, ТФР-β1).

Епітеліоцити ендоцервіксу (внутрішня частина шийки матки) продукують значно ширший спектр цитокінів : ІЛ8, 6, 7, М-КСФ, ТФР-β1, RANTES (хемоаттрактанти для Т-ЛФ та моноцитів)та ін.

Конститутивний синтез і секреція прозапальних цитокінів епітеліоцитами всіх зазначених субкомпартментів нижнього відділу статевого тракту збалансована конститутивною продукцією протизапальних цитокінів, що дозволяє утримувати нейтральний баланс цитокінів. Поява загрози інфекції спричиняє зсув баланса цитокінів, що продукуються конститутивно, за рахунок індуцибельного посилення продукції цитокінів прозапальної спрямованості. В той же час, поява сперми спричиняє зсув цитокінового балансу в бік продукції біологічно активних медіаторів з протизапальною дією.

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 індуковані антиге-

ном антитіла. Більша частина цих антитіл продукується локально і лише невеликий відсоток потрапляє в слизові з циркуляції. Секреторні IgA і IgG, що продукуються локально, складають більшість всіх антитіл, що утворюються в організмі за добу. IgA присутній у людини у вигляді двох ізотипових форм: IgA1 і IgA2, відмінних за білковою і вуглеводною структурою, поширенням в різних рідинах тіла і ефекторними функціями. Антивіральні антитіла (в тому числі і антитіла проти HIV) відносяться до субкласу IgA1, тоді як антиліпополісахаридні та антиполісахаридні антитіла представлені, головним чином, IgA2 субкласом. Експресія IgA відрізняється між двома головними компартментами, в яких вони перебувають – кров і секрети слизових. В крові IgA головним чином знаходиться у формі мономера і співвідношення IgA1 до IgA2 складає 4:1. В секретах слизових IgA майже ексклюзивно продукується у формі димеру і співвідношення IgA1 до IgA2 складає 3:2. Однак співвідношення субкласів IgA в межах MALT теж варіює. В респіраторному тракті і секретах верхніх відділів кишечника знаходиться переважно IgA1, тоді як у товстому кишечнику і прямій кишці співвідношення субкласів 1:1. Така ж картина спостерігається і в жіночому репродуктивному тракті.

18.3.1. Клітинний імунітет статевого тракту жінки

В урогенітальному субкомпартменті MALT повинні однаково добре і оперативно спрацьовувати два імунні феномени: толерантність (до алогенних сперми і зародку) і агресивні реакції, спрямовані на захист цих компартментів і організму в цілому від бактеріальної, вірусної, паразитарної інфекції, злоякісної трансформації, тощо. Це зумовлює особливості репертуару лімфоїдних клітин в MALT, відмінними рисами якого є присутність великої кількості регуляторних клітин і переважання нерестриктованих ефекторів, серед яких більшість складають ефектори природної резистентності. MALT можна розділити на *ефекторні зони*, які містять лімфоцити, дифузно розташовані в епітелії і lamina proprіa слизових оболонок і *організовані лімфоїдні структури*, відповідальні за індуктивну фазу імунної відповіді. Відмінною рисою лімфоїдної тканини, що асоційована з репродуктивним трактом, є відсутність конститутивних організованих лімфоїдних структур в її межах. Регіонарними лімфоїдними осередками для лейкоцитів репродуктивного тракту є мезентеричні та пахові лімфовузли, лімфоїдні фолікули в товстому кишечнику і прямій кишці, а також поодинокі скупченя лімфоїдних клітин в трансформаційній зоні шийки матки.

Клітинний репертуар ефекторів імунітету у верхньому і нижньому відділах статевого тракту відрізняються. Верхній відділ вважається “стерильним”, а нижній - нестерильним. В нижньому відділі статевого тракту жінки розрізняють 4 дискретних зони: інтроїтус, слизова по-

верхня піхви, ектоцервікс, ендоцервікс. Між екто- і ендоцервіксом розташована зона переходу, або трансформаційна зона. Зазначені регіони відрізняються за субпопуляційним складом лімфоїдних клітин і, як наслідок, за характером імунних реакцій і чутливістю до інфекцій. Переважаючою популяцією вагінальних лейкоцитів є $CD8^+$ Т-лімфоцити. Причому в епітеліальному шарі знаходяться $CD8^+CD45R0^+CD103^+$ Т-лімфоцити (фенотип, характерний для резидентних регуляторних Т-клітин), 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 і є транзиторною популяцією ефекторних цитотоксичних Т-лімфоцитів. Крім CD8Т-лімфоцитів серед вагінальних лейкоцитів присутні в незначній кількості CD4Т-лімфоцити, $CD68^+$ макрофаги і дендритні клітини (клітини Лангерганса), сконцентровані в епітеліальному шарі. Значна роль в розвитку клітинної імунної відповіді на генітальні інфекції відводиться епітеліальним клітинам. Мікроструктура епітеліальних клітин верхнього (“стерильного”) і нижнього (“нестерильного”) відділів репродуктивного тракту жінки відрізняється. Відрізняється і їх функціональне навантаження. Відомо, що епітеліальні клітини нижнього відділу репродуктивного тракту здатні до трансцитозу, подібного до такого у М-клітин в травному тракті. Епітеліоцитам верхніх відділів статевого тракту така здатність не властива.

Переважаючою популяцією лейкоцитів шийки матки, як і піхви, є CD8Т-лімфоцити. Практично всі вони експресують CD103 маркер. Причому в епітеліальному шарі концентруються клітини пам’яті ($CD45R0^+$), а в сполучній тканині – ефекторні клітини ($CD45RA^+$). На відміну від їх вагінальних аналогів практично всі цервікальні CD8Т-лімфоцити експресують маркер цитотоксичності TIA1. CD4Т-лімфоцити, як і у піхві, у шийці матки знаходяться в невеликій кількості. В епітеліальному шарі шийки матки присутня достатньо велика (в порівнянні з піхвою) кількість $CD1a^+$ дендритних клітин, помірна кількість макрофагів, поодинокі $CD57^+$, $CD56^+$ клітини (природні кілери), γδТ-лімфоцити і В-лімфоцити. Всі вони зосереджені, головним чином, в епітелії трансформаційної зони шийки матки.

Дендритні клітини. В репродуктивному тракті невагітної жінки серед АПК переважають клітини Лангерганса. Розташовані вони переважно в слизовому епителії і lamina propria піхви та шийки матки і знаходяться в оточенні специфічних епітеліальних клітин, які циклічно змінюються під впливом гормонів і несприятливих факторів. Ці клітини Лангерганса є початковою точкою аферентної

ланки локальної імунної відповіді в репродуктивному тракті. Вони, як і епітеліоцити, теж дуже чутливі до зміни концентрації гормонів. Інтенсивність антигенпрезентації підвищується в проеструсі – стадіїї, яка безпосередньо передує овуляції (проліферативна фаза менструального циклу у жінки), коли рівні естрадіолу максимальні. Найнижчий рівень антигенпрезентації спостерігається вже через 24 години, під час еструсу, коли відбувається овуляція і існує потенційна можливість запліднення (потрапляння спермальних антигенів)(лютеальна фаза в менструальному циклі жінки). Цей етап характеризується максимальними рівнями прогестерону. Таким чином ендокринна супресія імунної відповіді мінімізує ризик розвитку антиспермального імунітету, який може стати причиною неплідддя імунного генезу.

Популяція дендритних клітин репродуктивного тракту гетерогенна і містить декілька структурно і функціонально відмінних субпопуляцій : CD8α+CD11b- (лімфоїдні), CD8α-CD11b+ (мієлоїдні) і CD8α-CD11b-. Розвиток двох останніх субпопуляцій регулюється хемокіном CCL-20. Їх функціональною відмінною рисою є здатність до продукції протизапальних цитокнів, в першу чергу, IL10. Такі дендритні клітини здатні поляризувати антигенспецифічні Т-лімфоцити до продукції Тх2-цитокінів (в першу чергу ТФР-β) і ІЛ10 і розглядаються як індуктори локальної толерантності. Саме цей тип ДК переважає в нестерильній зоні нижнього відділу статевого тракту (інтроїтус, ектоцервікс). Лімфоїдні (прозапальні) ДК сконцентровані в стерильній зоні нижнього відділустатевого тракту. У верхніх відділах статевого тракту (матка, Фалопієві труби, яєчники) ДК відсутні.

Макрофаги. Головними АПК верхніх відділів статевого тракту є макрофаги, які мають низку особливих рис. Ендометріальні (і особливо децидуальні) макрофаги являють собою інгібіторний тип АПК. Однією з особливостей ендометріальних (децидуальних) макрофагів є те, що вони не здатні диференціювати на дендритні клітини під впливом ІЛ-4 і ГМ-КСФ.

Ендометріальні гранулярні лімфоцити (НК-клітини). Присутність в невагітному ендометрії великих гранулярних лімфоцитів вперше 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 складає 15% популяції ендометріальних лейкоцитів. Розташовуються вони як в стромі, так і в епітелії ендометрія. В проліферативній фазі ендометріальні НК характеризуються цитотоксичною активністю, порівняною з їх циркулюючими $CD56^+$ $CD16^+$ аналогами. В цей час вони експресують

поверхневі активаційні маркери CD69 і HLA-DR і, ймовірно, беруть участь у захисті верхнього відділу репродуктивного тракту від інфекцій. В пременструальному періоді кількість НК в ендометрії зменшується. Ендометріальні природні кілери містять в цитоплазмі гранзим, перфорин і матриксні металопротеази (MT1-MMP). Безпосередня роль ендометріальних НК в процесах менструації не доведена. Зате саме їм відводиться основна роль серед ендометріальних лейкоцитів за вагітності.

Децидуальні природні кілери є переважаючою популяцією лімфоїдних клітин на початкових етапах гестаційного періоду. Під час вагітності НК-клітини накопичуються у щільних інфільтратах навколо клітин трофобласта. В другому триместрі вагітності у людини їх кількість починає прогресивно зменшуватися і на момент пологів НК-клітини відсутні в матці. Таким чином, їх присутність співпадає з періодом трофобластної інвазії, оскільки, процес плацентації повністю завершується приблизно на двадцятому тижні гестації. Децидуальні НК-клітини мають фенотип і функціональні властивості, відмінні від їх циркулюючих $CD56^{bright}$ і $CD56^{dim}$ аналогів. Головною їх відмінною рисою є відсутність CD16 маркера. Децидуальні НК-клітини розпізнають батьківські ліганди на трофобласті, контролюючи тим самим плацентарну інвазію (табл. 49). Клітини трофобласта мають надзвичайний інвазивний потенціал і, за умови відсутності децидуальної оболонки, плацента може поширюватися далеко за її фізіологічні межі і спричиняти патології вагітності.

Внаслідок взаємодії з HLA-лігандами природні кілери активуються до продукції протизапальних цитокінів і ростових факторів. Саме цитокіни, продуковані децидуальними НК, обмежують інвазивні властивості трофобласта, впливаючи на функції інтегрину і синтез металопротеаз. Крім того, ростові фактори природних кілерів сприяють стабілізації васкулатури плаценти і проліферації цитотрофобластів.

Таблиця 49. **Розпізнавання фетальних антигенів гістосумісності децидуальними природними кілерами**

HLA-ліганд	Відповідний НК-рецептор	Тип рецептора
HLA-E	CD94/NKG2A	Інгібіторний
HLA-C	KIR рецептори	Інгібіторний
HLA-G	Специфічний рецептор не встановлений. Розпізнається як лідерна послі-	Інгібіторний

	довність при взаємодії CD94/NKG2A з HLA-E	

Т-лімфоцити. Особливої уваги заслуговує детальний розгляд субпопуляційного складу нечисленної популяції Т-лімфоцити в ендометрії. Серед ендометріальних Т-ЛФ лише 5-15% експресують класичні α:β клітинні рецептори. Решту Т-лімфоцитів складають клітини з незвичайним фенотипом, таким як TCRγ:δ і CD8α:α TCRα:β. Рецептори цих клітин не зв'язуються з нормальним комплексом МНС:пептидний ліганд, зате зв'язуються з низкою 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 γδТ-лімфоцитів присутня субпопуляція $\gamma:V_\delta1$ клітин ($NKG2D^+$). В 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 $V_\delta1$-лімфоцитами статевого тракту є вуглеводи, широко представлені на клітинах трофобласту в першому триместрі вагітності (Con A). Переважання тієї чи іншої субпопуляції $\gamma:V_\delta1$ клітин забезпечується цитокіновим оточенням. Джерелом цитокінів при цьому виступають $CD8^+$ Т-ЛФ, які теж мають незвичайний фенотип в ендометрії : замість CD8 α:β гетеродимерів, що характеризують цитотоксичні Т-клітини, рестриктовані по МНС І білкам, ці клітини експресують CD8 α:α гомодимери, що перетворює їх з цитотоксичних ефекторів на регуляторні клітини.

18.4. УЧАСТЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ПРОЦЕСАХ ГАМЕТОГЕНЕЗУ

Процес гаметогенезу у чоловіків має назву сперматогенезу, а у жінок – оогенезу, невід'ємною частиною якого є розивток фолікула. Серед основних етапів гаметогенезу є два типи процесів: формотворні (фолікулогенез, сперматогенез) і деструктивні (овуляція, лютеоліз та ін.). В процесах гаметогенезу як у чоловіків, так і у жінок значна роль належить резидентним макрофагам тканин статевого тракту. У формотворних процесах у статевій системі жінки функції макрофагів зводяться до керованої гормонами гонадотропної системи продукції ростових факторів. Резидентні макрофаги, які присутні у складі

клітин гранульозної оболонки фолікулів, що розвиваються, продукують широкий спектр цитокінів (інтерлейкін 1 (ІЛ1), фактор росту тромбоцитів (ФРТ), фактор росту фібробластів (ФРФ), інсуліноподібний ростовий фактор (ІПФР), трансформуючий фактор росту β і α (ТФР), а також епідермальний фактор росту (ЕФР). Всі ці ростові фактори (в першу чергу, ЕФР) індукують ріст клітин гранульозної оболонки. Продукція зазначених вище ростових факторів резидентними макрофагами у складі клітин люмінальної поверхні Фалопієвої труби стимулює клітинний поділ у запліденгому яйці. Особлива роль в цих процесах належить ще одному цитокіну макрофагального походження – макрофагальному колонієстимулювальному фактору (М-КСФ).

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

У статевій системі жінки існує низка фізіологічних феноменів деструктивного харакетру, перебіг яких також відбувається за участю клітин імунної системи: редукція численних ооцитів протягом фетального періоду (**А**), атрезія фолікулів (**Б**), овуляція (**В**), лютеоліз (регресія жовтого тіла)(**Г**) та менструація (**Д**).

А. В процесі ембріонального розвитку статеві клітини (гоноцити) мігрують з ембріональної кишкової трубки до урогенітальної 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. Фагоцитоз апоптизованих ооцитів супроводжується продукцією макрофагами протизапальних цитокінів і ростових факторів, заучастю яких протікають подальші стадії оогенезу.

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

В. Овуляція – це вивільнення плодного яйця з яєчника. Цей процес починається зі стимуляції гонадотропними гормонами зрілого оваріального фолікула (зрілий фолікул – це оваріальний фолікул, кот-

рий набув адекватну концентра- цію рецепторів гонадотропінів для набуття здатності на них реагувати) і закінчується розривом фолікула і вивільненням плодного яйця. Овуляція у ссавців – унікальний біологічний феномен за якого відбувається розрив здорової тканини на поверхні яєчника. Овуляторний сплеск рівня ЛГ ініціює гострі зміни в метаболізмі ейкозаноїдів і стероїдів у клітинах гранульозної оболонки фолікула: посилюється синтез простагландинів, ліпоксинів, кінінів, тромбоцит-активуючого фактора, VEGF та інших вазоактивних медіаторів. Це призводить до розвитку локального запалення. Значне розширення овулярних капілярів сприяє розвитку набряку і збільшенню розмірів фолікула у 4 рази. Сумісно з простагландинами вазоактивні медіатори спричиняють приток лейкоцитів у зону зрілого фолікула і проліферацію резидентних лімфоїдних клітин. Серед них переважають $CD14^+$ макрофаги і $CD45R0^+$ Т-лімфоцити. Фолікулярні лейкоцити продукують широкий спектр цитокінів (CSF-1, IL-1β, IL-6, -8, -10, MCP-1, TNF-α) і протеолітичних ферментів. Прозапальні цитокіни і хемокіни сприяють інфільтрації фолікула лейкоцитами і активують апоптоз у клітинах фолікулірної стінки. Протеолітичні ферменти руйнують молекули позаклітинного матриксу, що призводить до послаблення структурної цілісності стінки фолікула. Через частково деградовану стінку фолікула легко дифундує ендотелін, що секретується клітинами theca interna. Під дією ендотеліна гладком'язеві клітини фолікулірної стінки скорочуються, що призводить до посилення тиску на апікальну поверхню фолікула, до її розриву, в результаті чого разом з фолікулярною рідиною вивільнюється плодне яйце. Одночасно фолікулярні макрофаги поляризуються до продукції протизапальних цитокінів і ростових факторів. Це призводить до локалізації запалення, викликаного розривом тканин фолікула і до репарації тканин яєчника з утворенням рубця.

Г. Після овуляції клітини дезінтегрованого фолікула зазнають морфофункціональних змін і перетворюються на жовте тіло, яке функціонує близько двох тижнів, продукуючи прогестерон. У випадку інфертильного циклу (коли не відбулося запліднення) жовте тіло не отримує трофічних сигналів від тканин зародку, що розвивається, і підлягає регресії. Регресія жовтого тіла, як і атрезія фолікулів відбувається через послідовний апоптоз стероїдогенних і стромальних лютеальних клітин. Активація апоптозу лютеальних клітин здійснюється запальними медіаторами макрофагального походження (ФНП, ІФН-γ, ІЛ-1β). Джерелом Fas-ліганда виступають лютеальні $CD8^+$Т-лімфоцити. Утилізацію загиблих клітин жовтого тіла виконують резидентні макрофаги. Цей процес супроводжується протизапальною поляризацією функцій лютеальних макрофагів.

Д. Стерильним запальним про- цесом є також циклічна інволюція функціонального шару ендометрію, яка відбувається наприкінці кожного менструального циклу і закінчується менструацією - відторгненням залишків клітин ендометрію (дебрису), що супроводжується матковою кровотечею. Менструація виникає в результаті дезінтеграції клітин поверхневого функціонального шару ендометрію (functionalis) і призводить до майже повної його втрати 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 спосіб реконструкції тканин дорослого організму, за якого одночасно відбуваються процеси деструкції і відновлення є ексклюзивним лише для ендометрію матки. Менструальний цикл керується статевими гормонами яєчників. Менструація відбувається за умови падіння рівнів естрогенів і прогестерону в результаті припинення їх синтезу жовтим тілом наприкінці кожного нефертильного циклу. Медіаторами дії статевих стероїдів на ендометрій матки є ростові фактори: збільшення концентрації стероїдів яєчників супроводжується підвищенням рівня епідермального фактора росту (EGF), тоді як у відсутності естрадіолу і прогестерону напередодні менструації в ендометрії підвищується рівень ТФР-β1 – індуктора апоптозу. Незважаючи на те, що у всіх ссавців, яким притаманний циклічний еструс, рівні прогестерона і естрогена швидко знижуються в результаті дегенерації жовтого тіла, менструюють лише жінки і деякі примати Старого Світу. Це свідчить про те, що менструація - характерна риса ендометрію приматів. В 1986 році Finn et al. вперше було сформульоване положення про те, що менструацію можна розглядати як запальний процес. Ця гіпотеза базувалася на ряді ознак ендометрія наприкінці секреторної фази менструального циклу, властивих запальному процесу: набряк тканин, інфільтрація ендометрію мігруючими ефекторними клітинами запалення (нейтрофілами, макрофагами, моноцитами, тощо), присутність децидуалізованих клітин, які мають риси, подібні до грануляції тканинних фібробластів. 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, одну з яких умовно можна назвати преімунною, а другу - імунною. 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 ендометрію. Ці події повністю залежні від концентрації прогестерону: вони відновлюються при введенні екзогенного прогестерону. Події, які відбуваються в другій фазі,

значно менше залежать від кон- центрації прогестерону і опосередковуються присутніми в ендометрії лейкоцитами та їх метаболітами. Ці фази можна розділити лише умовно, адже вони взаємноінтегровані і, тому, взаємнозалежні. В другій фазі менструації внаслідок зниження концентрації прогестерону зменшується синтез індуцибельного ферменту простагландиндегідрогенази, що результується посиленим синтезом простагландинів – запальних медіаторів і хемотактичних факторів для клітин-ефекторів запалення. У відповідь на дію простагландинів резидентні лейкоцити починають продукувати прозапальні цитокіни – насамперед, ІЛ-8 і МСР-1. ІЛ-8 – вазоактивний цитокін, який підвищує проникність судин і є хемотактичним фактором для нейтрофілів, а МСР-1 – хемотактичний фактор для моноцитів. Обидва вони у сукупності сприяють притоку клітин-ефекторів запалення в ендометрій з циркуляції. Нейтрофіли і моноцити-макрофаги, в свою чергу, активно продукують цитокіни, сприяючи притоку все більшої кількості лейкоцитів. В результаті поверхневий шар ендометрію інтенсивно інфільтрується лейкоцитами різних субпопуляцій. Окрім цитокінів, ці лейкоцити продукують ферменти– матриксні металопротеази (ММП)*, або ж індуктори ММП

* 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. Існує декілька типів молекул адгезії, які забезпечують цілісність ендометріального епітелію. Це десмоплакін, кадгерин, катеніни та ін. За умови розвитку апоптозу в епітеліоцитах ендометрію, апоптичні тільця, що утворюються, втрачають контакти з сусідніми клітинами і інтегральні молекули адгезії зникають з міжклітинного простору. Стероїдні гормони стимулюють синтез інтегральних молекул адгезії. За деградацію молекул адгезії відповідає родина ферментів металоендопептидаз названих матриксними металопротеазами).

Інтенсивна ферментна атака клітин функціонального шару ендометрію, які у відсутності трофічного фактору (прогестерону) активувалися до програмованої клітинної загибелі, призводить до руйнування позаклітинного матриксу і інціаціювання менструації. Морфофункціональні зміни відбуваються і в спіральних артеріолах, що пронизують ендометрій. На початку секреторної фази починають розвиватися деструктивні процеси в кровоносних судинах ендометрію. Приблизно на 8 добу після овуляції формується стромальний набряк, який призводить до локальних ушкоджень мікроваскулатури. Однак істотне порушення цілісності кровоносних судин (фрагментація капілярів і руйнування міжклітинних контактів в ендотелії артеріол) відбувається наприкінці секреторної фази і призводить до обширної і

тривалої кровотечі на стадії менструації. Зруйнована частина васкулатури відторгається у складі менструальних виділень. Залишки артерій розташовуються в базальному шарі ендометрію і започатковують регенерацію нової артеріолярної системи, яка триває на наступній стадії менструального циклу. На 3 день менструального циклу протягом приблизно 6-12 годин інтенсивно запускається механізм регенерації оголеного ендометрію, який починається з міграції епітеліальних клітин. Далі триває хвиля проліферативної активності епітеліальних клітин і базальних залишків залоз. Приблизно на 5 добу менструального циклу цілісність ендометрію відновлюється. Джерелом ростових факторів, необхідних для мітогенезу клітин епітелію та ендотелію судин ендометрію, є ендометріальні макрофаги, які в умовах гіпоксії поляризуються до протизапальної та ангіогенної активності.

У чоловіків тестикулярні макрофаги також беруть участь у ряді важливих складових сперматогенезу: регуляція процесів диференціювання і стероїдогенезу в клітинах Лейдига (**А),** регуляція кількості сперматозоїдів у складі еякуляту (**Б**) та участь в підтриманні тканинного гомеостазу яєчок (утилізація апоптичних тілець) (**В**).

А. Як відомо популяція клітин Лейдига складається з 5 субпопуляцій (залежно від стадії розвитку): мезенхимальні клітини, клітини попередники, новоутворені клітини Лейдига, незрілі клітини Лейдига і зрілі клітини Лейдига. В процесах диференціювання клітин Лейдига 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 ТФР α і β, які є мітогенними факторами для мезенхімальних клітин. Крім того, сумісно з ЛГ, ТФР α і β спричиняють мітогенез новоутворених клітин Лейдига. Макрофаги безпосередньо контактують із зрілими клітинами Лейдига, що утворюються: контакт відбувається на рівні міжцитоплазматичних сполучень. При цьому тестикулярні макрофаги продукують значну кількість 25-гідроксихолестеролу (оксистерол, залучений у диференціювання кератиноцитів, гепатоцитів). Клітини Лейдига, які контактують з макрофагами, використовують продукований ними оксистерол як субстрат для синтезу тестостерону.

Б. Новоутворений сперматозоїд нерухливий і нездатний до запліднення. Впродовж його подорожі 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. В цих процесах , крім макрофагів, задіяні також нейтрофіли.

В. Макрофаги утилізують клітини Сертолі, що гинуть особливо активно в період перинатального формування статевого тракту. Необхідність фізіологічного видалення апоптизованих клітин Сертолі в дорослому організмі особливо важлива для підтримання сталості гематотестикулярного бар'єру.

18.5. ІМУНОЛОГІЯ ЗАПЛІДНЕННЯ. НЕПЛІДДЯ ІМУННОГО ГЕНЕЗУ

Запліднення **–** процес поєднання двох гамет, яйця і сперматозоїда. Процес запліденя починається з видоспецифічного зв'язування сперматозоїда з яйцем і закінчується проникненням одного спермія в яйцеклітину. Яйцеклітини ссавців, в тому числі і 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. 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 адгезії до оолеми сперматозоїд знерухомлюється, і все ж проникає в ооплазму. В даному випадку ооцит діє, як непрофесійний фагоцит, поглинаючи сперматозоон, який здійснює акросомальну реакцію, у складі оолемальної везикули.

Процесу інсемінації належить виключна роль не лише в самому процесі репродукції, а і в його імунній компоненті. І у цьому випадку на передній план виступають розчинні фактори сперми, які входять до складу семінальної плазми. Відкриття і ідентифікація в 70-ті роки минулого століття дієвих імунорегуляторних компонентів сперми (табл. 50) дозволили розглядати семінальну плазму як важливу імунопротективну систему, яка сприяє подальшій імплантації зародку і нормальній плацентації. Ці ефекти опосередковуються шляхом поляризації і програмування (прайменгу) 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 зародку. Такий прайминг носить партнер-специфічний характер.

Отже, антигени сперми, що по- трапляють у нижній віддів статевого тракту жінки, поглинаються і процесуються вагінальними і цервікальними АПК. При цьому контакт з антигенами і функціональне дозрівання АПК відбувається в толерогенному цитокіновому оточенні компонентів семінальної плазми, що створює основу для толерогенної антигенпрезентації компонентів сперми.

Таким чином, імунна компонента є невід'ємною і надзвичайно важливою складовою частиною в каскаді подій, що результуються заплідненням. Зворотною стороною цього феномену є той факт, що саме імунні механізми часто опосередковують статеві розлади і неплідля як у чоловіків, так і у жінок.

Відомо, що яєчка є забар'єрним, або імунопривілейованим, органом. Тобто, спадковий матеріал в них захищається від аутоімунізації за допомогою наступних механізмів: тканинний бар'єр, локальна продукція імуносупресивних факторів клітинами Сертолі і присутність системи Fas лігандів як регуляторів імунного гомеостазу. Однак, можливе порушення механізмів толерантності при травмуванні яєчок, їх інфікуванні, біопсії, а також вазектомії. Результатом таких порушень є виникнення локального запалення, яке фатально позначається на фертильності чоловіка, призводячи до азооспермії (відсутності життєздатних сперматозоїдів в еякуляті) за рахунок ураження сперматозоїдів активованими семінальними макрофагами і нейтрофілами.

Таблиця 50. **Ключові імунорегуляторні компоненти, присутні, або індуковані в межах семінальної плазми людини і гризунів.**

Назва фактора	Спрямованість імуномодуляторної дії	Видова локалізація
Присутні в семінальній плазмі		
Простагландин Е	Тх2-фенотип*	Сперма людини
19-гідроксипростагландин Е	Тх2-фенотип	Сперма людини
Трансформівний фактор росту β	Тх2, Тх3-фенотип	Сперма людини і гризунів
Інтерлейкін-6	Тх2-фенотип	Сперма людини
HLA-G (розчині форми)	Тх2-фенотип	Сперма людини
Індукуються семінальною плазмою		
Інтерлейкін-6	Тх2-фенотип	Сперма гризунів
Інтерлейкін-10	Тх3, Tr1**-фенотип	Сперма людини

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

Результатом порушення цілісності гемато-тестикулярного бар'єру є розвиток антиспермального імунітету. Важливими його чинниками, що можуть стати причиною неплідця, є антиспермальні антитіла. Поява антиспермальних антитіл, не викликаючи помітних порушень сперматогенезу, може призводити до аглютинації і знерухомлення зрілих сперматозоонів в еякуляті. Такі сперматозоони не можуть нормально поєднуватися з яйцеклітною і запліднення не відбувається. Крім того, антиспермальні антитіла опосередковують руйнування сперматозоонів в реакції антитілозалежної клітинної цитотоксичності.

Так само, як і у чоловіків спермоспецифічні антигени можуть викликати продукцію антиспермальних антитіл у жінок, що може призводити до зниження у них фертильності. Антигени яйцеклітини теж можуть стати мішенню імунної атаки, яка регулює фертильність. До таких антигенів відносяться антигени фолікулярної рідини, фолікулярних клітин яйценосного горбочка і блискучої оболонки. Серед аутоантитіл, здатних опосередковувати неплідця у жінок, розглядаються також антифосфоліпідні та антиядерні антитіла.

18.6. ОСНОВНІ ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ, ЗАДІЯНІ В ПРОЦЕСІ ІМПЛАНТАЦІЇ ЗАРОДКУ

Як вже було сказано раніше, людині властивий інвазивний тип імплантації з повним зануренням зародку в товщу ендометрію, який зазнає морфофункціональних змін і перетворюється на децидуальну (відпадаючу) оболонку. Новоутворений плодний 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 плодний міхур. Ця частина відпадаючої оболонки називається decidua capsularis. Частина decidua, розташована під плодним міхурем, між ним і м'язовим шаром матки, називається decidua basalis. І, нарешті, вся решта відпадаючої оболонки, що вистилає порожнину матки за межами місця закріплення зародку, називається d.parietalis.

Комплексність плацентарного трофобласта у людини, а також відмінні риси типів і локалізації трофобласта в плаценті і тканинах матері є ключем для розуміння імунології репродукції, адже різні типи клітин і тканин трофобласта істотно відрізняються за набором експресованих антигенів, імуногенністю і імунорегуляторними функціями.

Імунорегуляторні механізми трофобласта і плаценти. Окрім описаних вище антигенів гістосумісності на поверхні клітин

трофобласту людини присутня ве- лика кількість антигенних структур, які відіграють важливу роль в репродуктивній функції і характеризуються потенційними імунорегуляторними властивостями (табл. 51).

І все ж трофобласт і плацента не діють, як абсолютний бар'єр між матір'ю і зародком, і зародкові клітини крові (в першу чергу, еритроцити), злущені з поверхні плаценти клітини синцитіотрофобласта, а також $CD34^+$ і $CD34^+CD38^+$ фетальні стовбурові 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.

Імунорегуляторна роль фетал-специфічних антитіл при вагітності. Під час вагітності, вже на ранніх її строках, в організмі матері виробляються антитіла проти різних антигенних структур у складі тканин плоду. За антигенною специфічністю популяція таких антитіл дуже різноманітна (табл. 52). На ранніх стадіях вагітності в організмі жінки продукуються також антитіла до алогенних мембранних структур синцитіотрофобласта, який безпосереденьо контактує з циркулюючими лімфоцитами матері. Такі алоантитіла мають

Таблиця 51. **Імунорегуляторні молекули у складі плаценти.**

Назва фактору	Імунорегуляторна дія
1	2
Перехреснореагуючий трофобластно-лейкоцитарний антиген (**TLX**)	Залучений в імунний імпринтинг (ознайомлення з антигенами) під час вагітності
Термостабільний ізофермент лужної фосфатази плацентарного типу (**PLAP**)	Характеризується надзвичайно високим рівнем генетичного поліморфізму і не індукує імунну відповідь матері.
Рецептор трансферину	За умови зв'язування з ним трансферину в міжвійчастому просторі фето-плацентарної одиниці інгібується проліферація лімфоцитів.
Інгібітори комплементу CD46, CD55 і CD59.	Запобігають активації каскаду комплементу на поверхні клітин трофобласта
α-2 макроглобулін	Захист зародку від системи комплементу матері
Плацентарний гормон рост (PGH).	За умови активації імунної системи (за рахунок виникнення запальних процесів або реакцій трансплантаційного імунітету в репродуктивному тракті) цей гормон починає інтенсивно продукуватися, що результується розростанням плаце-

	нти (потовщенні плацентарного бар'єру).
Прогестероніндукований блокуючий фактор (PIBF)	Стимулює антитілопродукцію майже на 50%. Однак, при цьому істотно збільшується відсоток так званих **асиметричних Ат**, які можуть виконувати лише нейтралізуючу функцію.
Фермент індоламін 2,3-диоксигеназа (**IDO**)	Катаболізує і, таким чином, видаляє незамінну амінокислоту – триптофан. Т-лімфоцити, що недоотримують триптофан, мають знижену функціональну активність.
Альфафетопротеїн, прогестерон	Плюрипотентна імуномодуляторна дія

специфічність лише до частини несумісних антигенів плоду. Розчинна форма HLA антигенів, зв'язуючись з такими алоантитілами, утворює специфічні імунні комплекси, які реєструються в крові вже через два-три тижні вагітності.

Нормальний перебіг алоантитілогенеза при вагітності виконує захисну функцію:

1. Антитіла до антигенів інвазивного трофобласту акумулюються на поверхні плаценти, маскуючи таким чином алоантигени від ефекторів адаптивного і природного імунітету і забезпечуючи їй статус імунопривілегійованого органа.
2. Такі фіксовані антитіла виконують імунорегуляторну функцію, толеризуючи клітинну ланку імунної відповіді на алоантигени плоду.

Таблиця 52. **Спектр фетал-специфічних антитіл при вагітності.**

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

18.7. МЕХАНІЗМИ ТОЛЕРАН- ТНОСТІ В ПЕРІОД ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ ЗАРОДКА

Після імплантації головним імунологічним питанням є питання про те, яким чином Т-лімфоцити, праймовані по відношенню до алоантигенів зародку, протягом всієї вагітності не спричиняють його відторгнення, адже частка фетал-рактивних Т-лімфоцитів в периферичній крові вагітної жінки складає від 10 до 30%? Відповідь на це питання криється в розвитку під час вагітності численних механізмів толеризації імунної системи матері.

Функціональні особливості макрофагів в децидуальній оболонці. Макрофаги є резидентними клітинами в матці, які при вагітності набувають низку особливих рис і функцій. Однією з таких відмінних рис є інтенсивна продукція децидуальними макрофагами простагландину Е2 - біоактивного ліпіду, який супресує проліферацію лімфоцитів. Крім того, у відповідь на прозапальні цитокінові стимули (ІФНγ) децидуальні макрофаги продукують розчинну форму HLA-G, яка, при зв'язуванні з G-специфічним рецептором на поверхні $CD8^+$ цитотоксичних лімфоцитів, запускає у 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 ефекторів природної антимікробної резистентності. Макрофаги утероплацентарної одиниці здатні до ендоцитозу, фагоцитозу і деградації чужорідних антигенів. Функції макрофагів у вагітній матці знаходяться під впливом цитокінів і гормонів. Серед цитокінів найбільш ефективним впливом на функції макрофагів характеризуються локально синтезовані ІЛ4 і ІЛ13, що спричиняють *альтернативну активацію макрофагів***.** Однією з найважливіших рис такої активації макрофагів є супресія продукції ферментів «кисневого вибуху» і посилення експресії розчиних форм МНС-молекул. Серед гормонів найбільш відчутний вплив на макрофаги спричиняє прогестерон, редукуючи продукцію ними прозапальних метаболітів : NO і ФНП.

Розподіл механізмів толерантності при вагітності. На різних етапах гестаційного періоду спрацьовують різні механізми толеризації імунної системи матері по відношенню до алоантигенів зародку. Головними тригерними чинниками цих механізмів є гормони гонадотропної системи, які спричиняють поляризацію імунної відповіді на антигени зародку до Тх2-фенотипу. В період після запліднення і до стадії імплантації зародку на поверхні фетальних клітин з великою щільністю експресовані білки теплового шоку з високим ступенем гомології по відношенню до таких на соматичних клітинах матері. В зв'язку з цим Т-лімфоцити, рецептори яких специфічні до таких біл-

ків, зазнають клонального вида- лення як аутореактивні. Численні розчинні фактори плацентарного походження (наприклад, розчинна форма HLA-G) спричиняють стан анергії фетал-специфічних Т-лімфоцитів.

У формуванні толерантності важливе значення має поступове, послідовне проникнення часточок війчастого трофобласта, а пізніше клітин крові зародку в материнську циркуляцію (толерантність низькими концентраціями антигену – імунне ігнорування). Однак низькі дози антигену призводять до толеризації клітинного імунітету і не впливають на ефективність гуморального. Тому головне місце в регуляції ефекторів адаптивного гуморального і клітинного імунітету посідає ліганд-специфічна імуносупресія, опосередкована регуляторними клітинами.

Регуляторні клітини у фето-плацентарній одиниці. До антигеніндукованих регуляторних клітин при вагітності належать лімфоцити різних фенотипів: CD4Tx2, CD4Tx3, CD4Tr1, CD8, CD8$\alpha\alpha^{+}\gamma\delta$ інтраепітеліальні Т-лімфоцити, iNKT.

$CD4^{+}$Tx2 і $CD4^{+}$Tx3-клітини сприяють розвитку толерантності при вагітності шляхом продукування протизапальних цитокінів і ростових факторів і поляризуючи тим самим розвиток наївних Т-клітин і АПК.

CD8Т-лімфоцити опосередковують ліганд-специфічну імуносупресію і утворюються під впливом презентації зародкових антигенів плазмоцитоїдними дендритними клітинами.

iNKT розпізнають гліколіпідні антигени, представлені CD1d – білком, подібним до неполіморфних МНС I. Експресія специфічних лігандів для цих клітин - CD1d молекул - широко представлена на клітинах війчастого 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 ІЛ-10. ІЛ-10 асоціюється з імуносупресією, приживанням трансплантата, прогресією пухлинного росту і модуляцією розвитку регуляторних Т-лімфоцитів. В материнсько-плодному інтерфейсі потенційними мішенями ІЛ-10, продукованого iNKT, є алоантиген-специфічні Т-лімфоцити, які під дією цього лімфокіну індукуються до диференціювання на регуляторні (супресорні, або Tx2) клітини.

CD4Tr1 клітини мають фенотип $CD25^{+}CD103^{+}CD152^{+}CD122^{+}$, а також характеризуються конститутивною експресією класичного фенотипового маркера Т-регуляторних клітин - FOXP3. Регуляторні CD4Т-лімфоцити поділяються на дві субпопуляції : природні і адаптивні. *Природні регуляторні CD4Т-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 виконують функцію попередження виникнення аутоімунних реакцій. В опосередкуванні толерантності при вагітності вони можуть брати участь за умови перехресної реактивності з фетальними алоантигенами**.** *Адаптивні регуляторні Т-лімфоцити* утворюються із зрілих Т-лімфоцитів при антигенстимуляції в присутності імуносупресивних цитокінів. За низкою рис адаптивні регуляторні Т-лімфоцити відрізняються від природних. 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, через продукцію імуносупресивних цитокінів, таких як ТФРβ і ІЛ10. Адаптивні регуляторні Т-лімфоцити здатні впливати на функції АПК блокуванням у них експресії костимуляторних молекул, що робить їх толерогенними, а також трансформувати CD4Т-лімфоцити в протизапальні ефектори або регуляторні клітини.

18.8. ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ, ЗАДІЯНІ В ПРОЦЕСІ 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. Нерозтяжимість колагенових волокон, переплетення яких формує трьохмірну сітку, зумовлена механічними властивостями колагену і жорстким зчепленням його з молекулами дермантансульфата, який заповнює міжфібрилярні щілини. Все це надає шийці матки властиву їй ригідність. Розширення шийки матки, необхідне для формування пологового каналу, раніше пояснювали розм'ягшенням і навіть розсмоктуванням її тканин, без конкретизації структурно-гістохімічної основи цих процесів. Сучасні дослідники пов'язують його з заміщенням дермантансульфату гідрофільною гіалуроновою кислотою, розпадом колагенових волокон і лізисом колагену в результаті дії колагенази. Джерелом цього фермента вважають нейтрофільні гранулоцити, які утворюють інфільтрати в шийці матки на початку її дозрівання. Важлива роль в дозріванні шийки матки належить також простагландинам.

Існуюча на сьогоднішній день гіпотеза, яка пояснює послідовність подій при пологах, називається *теорією фетального стресу.* Своє експериментальне обгрунтування вона отримала, в першу чергу, при

вивченні пологової діяльності у овець. Згідно цієї теорії ключовим моментом в ініціювання пологів є падіння рівня прогестерону. Однак, в організмі жінки весь процес пологів проходить без зниження рівня прогестерону в циркуляції. При цьому на клітинах-мішенях для дії прогестерону у людини існує дві ізоформи специфічних до цього гормону рецепторів. Одна з ізоформ (ά-ізоформа) не має сигнального трансмембранного домену і є нечутливою до дії прогестерону. В передпологовому періоді відбувається реконструкція прогестеронових рецепторів з переважанням α-ізоформи.

З позицій імунології пологи є гострим запальним процесом. На фоні зниження чутливості клітин-мішеней до прогестерону в передпологовому періоді активується синтез простагландинів, які проникаючи в матково-плацентарне русло, спричиняють сильний вазодилататорний ефект. Відбувається ексудація плазми, еміграція нейтрофілів і моноцитів-макрофагів, до яких в тканинах приєднується велика кількість тучних клітин. Активністю утворених масивних інфільтратів, значною мірою, зумовлений початок передпологових процесів в шийці матки, децидуальній оболонці, а, пізніше, і індукція пологів. Підвищення концентрації медіаторів цих клітин, в тому числі і простагландинів, відбувається і в амніотичній рідині ще до початку скоротливої активності міометрію. Прозапальна активація мієлоїдних клітин в амніотичній рідині призводить до активації металопротеаз та ініціаціювання відшарування плодних оболонок. Серед медіаторів запалення, що розвивається у фето-плацентарній одиниці під час пологів, присутній сигнальний фосфоліпід – фактор активації тромбоцитів (ФАТ), який характеризується значною утеротонічною активністю (викликає скорочення міометрію). Крім того, саме ФАТ у дозозалежний спосіб регулює дозрівання легеневих тканин зародку, котре на сьогоднішній день розглядається як тригерний механізм пологів.

ВИСНОВКИ

Імунологія репродукції – яскравий приклад регуляторної функції імунної системи. В статевій системі як чоловіка, так і жінки функції імунної системи не обмежуються захистом від генетично чужорідних субстанцій, а доповнюються ще регуляцією фізіології репродукції. Імунна система бере активну участь у перебігу всіх основних феноменів репродукції, здійснюючи регуляторні впливи з одного боку через стимуляцію процесів формоутворення (наприклад, відновлення функціонального шару ендометрію) шляхом продукції протизапальних медіаторів і ростових факторів і, з іншого - через ініціювання, так званих, фізіологічних запальних процесів у статевому тракті (наприклад, видалення надмірної кількості сперматозоїдів в еякуляті) шляхом продукції прозапальних медіаторів. Стан імунної системи ва-

гітної жінки характеризується як локальною, так і системною партнер-специфічною толерантністю, завдяки чому забезпечується тривале безпечне співіснування матері з напівалогенним зародком при збереженні резистенності матері до інфекційних захворювань. Партнерспецифічна імуномодуляція започатковується під час інсемінації і підтримується протягом вагітності різними механізмами: гормональною супресією антигенпрезентації; толеризацією дозрівання АПК під впливом біологічно активних медіаторів сперми, що призводить до утворення в результаті презентації спермальних антигенів численної популяції антиген специфічних регуляторних клітин, які спричиняють клональне видалення, анергію або толерогенну поляризацію фетал-специфічних ефекторних Т-клітин. Локальній толеризації імунної системи матері сприяють також особливості експресії антигеів гістосумісності клітинами трофобласта, а також присутність на клітинах трофобласта і плаценти великої кількості імунорегуляторних молекул. Підчас вагітності в організмі матері, переважно локально, виробляються антитіла проти антигенів плоду. З дефектом в Fc-фрагменті, що робить неможливим їх участь в реакції АЗКЦ. Ці антитіла, акумулюючись на поверхні плаценти, маскують алоантигени від ефекторів адаптивного і природного імунітету і забезпечуючи їй статус імунопривілейованого органа.

Розлади у функціонуванні імунної системи можуть призводити до численних порушень на всіх етапах репродукції: виникнення азооспермії; появу ановуляторних циклів у жінок; розвиток антиспермального імунітету у чоловіків і жінок наслідком якого є неплідддя; розвиток важкої перинатальної патології – прееклампсії. Методи профілактики і лікування неплідддя імунного генезу на сьогоднішній день знаходяться на стадії розробки. Серед таких методичних підходів – in vitro запліднення, імунізація жінки лейкоцитами партнера, застосування імунодепресантів.

Контрольні запитання.

1. Назвіть основні риси імуномодуляторної дії гормонів гонадотропної системи.
2. В чому особливості репертуару клітин імунної системи у статевому тракті жінки?
3. Охарактеризуйте гуморальний імунний захист статевого тракту жінки.
4. В чому полягає участь імунної системи в процесах гаметогенезу?
5. Чому менструацію можна розглядати як запальний процес?
6. В чому полягає імпринтингова роль інсемінації для імунної системи жінки?

7. Які імунорегуляторні моле- кули у складі плаценти Вам відомі?

8. Що може бути причиною неплідця імунного генезу?

9. Дайте характеристику ліганд-специфічної імунорегуляції за вагітності.