

## ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ И ЕГО ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (МИНИ-ОБЗОР)

О.П. Лебедева<sup>1</sup>, П.В. Калуцкий<sup>2</sup>  
С.П. Пахомов<sup>1</sup>, М.И. Чурносов<sup>1</sup>  
П.А. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1)</sup> Белгородский  
государственный  
университет

<sup>2)</sup> Курский государственный  
медицинский университет

e-mail: safonova2@yandex.ru

Обзор посвящен новым данным литературы, касающимся врожденного (неспецифического) иммунитета женских половых путей. Дана оценка гормональных влияний в разные фазы менструального цикла и во время беременности на местную иммунореактивность.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, местный иммунитет женских половых путей, Толл-подобные рецепторы, дефензины, элафин, половые гормоны.

Слизистая женских и мужских половых путей является воротами для проникновения половых инфекций вирусного, бактериального и грибкового происхождения. Ежегодно, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, регистрируется 333 миллиона новых случаев заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП) [5]. Частота заражения ВИЧ-инфекцией также не имеет тенденции к снижению. При этом, по данным мировой литературы, 70-80% заражений ВИЧ происходит через гетеросексуальные контакты, а более половины заболевших составляют женщины. Так как половые инфекции влияют не только на здоровье женщины, но и способны вызвать бесплодие, невынашивание, внутриутробную гибель плода и тяжелые заболевания новорожденного, прямые и косвенные экономические потери от них огромны и с каждым годом значительно увеличиваются.

Вместе с тем известно, что не все партнеры, имевшие половые контакты с инфицированным человеком, заражаются от него [13]. Во многом риск заражения определяется состоянием иммунной системы человека на момент полового контакта.

Основными звеньями антиинфекционной защиты репродуктивного тракта являются клетки иммунной системы и продуцируемые ими биологически активные вещества, эпителий слизистой оболочки половых путей и нормальная микрофлора влагалища. Известно, что состояние иммунной системы зависит от эндо- и экзогенных воздействий, важнейшим из которых являются эндокринные.

Механизмы антиинфекционной защиты слизистой половых органов и влияние на нее экзо- и эндогенных факторов изучены гораздо меньше, чем иммунная система кишечника, полости рта и бронхо-легочной системы, несмотря на ее критическую значимость для воспроизводства человека как вида [11].

Первой линией защиты слизистой от патогенов является врожденный, или так называемый неспецифический иммунитет, который исследован в меньшей степени, чем приобретенный (специфический). Врожденный иммунитет представляет собой первую линию защиты от инфекций и включает в себя эпителиальный барьер, систему цитокинов, активацию комплемента и фагоцитарный ответ. [Tosi 2005]

В связи с наличием «стерильной» (шейка и полость матки, маточные трубы) и «нестерильной» (влагалище, наружные половые органы) частей женского полового тракта, экспрессия факторов врожденного иммунитета в них имеет некоторые различия [Horne 2008].

Врожденный иммунитет активруется путем связывания молекул микроорганизмов (зимозан, липополисахариды, флагеллин и т.д.) с **Толл-подобными рецепторами**, которые обнаружены на фагоцитах и эпителиальных клетках. Это связывание приводит к секреции антимикробных пептидов (дефензинов), выделению хемокинов, которые привлекают в пораженный участок фагоциты, запускают цитокиновый каскад, активируют натуральные киллеры (NK) и лимфоциты [2].

Эпителиальные клетки женских половых путей экспрессируют 10 типов Толл-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), каждый из которых связывается только со специфичными лигандами (рис. 1) [4, 8, 23].

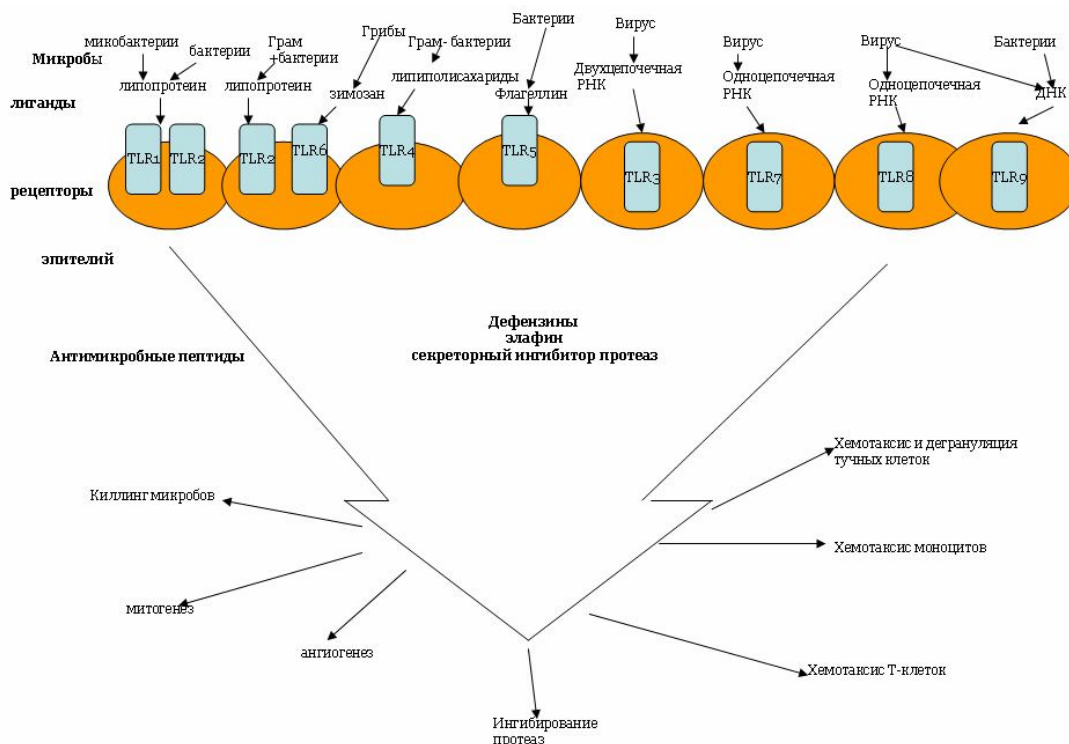


Рис. 1. Экспрессия Толл-подобных рецепторов эпителиальными клетками женских половых путей

Эпителиоциты влагалища экспрессируют TLR 1-3, TLR-5 и TLR-6, клетки эндоцервикса – TLR 1-3 и TLR-6 [12]. Эпителий эндометрия, в том числе децидуальные клетки во время беременности, экспрессируют TLR1-9, что говорит об их потенциальной способности отвечать на весь широкий спектр патогенов [19]. TLR присутствуют в эндометрии как на клетках эпителия, так и на стромальных клетках [14], а также обнаружены на маточных натуральных киллерах (uNK) – клетках, играющих ключевую роль в имплантации и развитии плодного яйца на ранних сроках гестации [10].

В каждой отделе женских половых органов Толл-подобные рецепторы экспрессируются неравномерно, так, в эндометрии и маточных трубах экспрессия TLR 2 и 4 гораздо больше, чем в шейке матки [23]. Последние исследования доказали, что экспрессия Толл-подобных рецепторов зависит также от фазы менструального цикла, однако данные исследований противоречивы. Так, Hirata et al. (2007) предполагают, что экспрессия мРНК TLR 2-4 и TLR 9 выше в перименструальный период [14], в то время как Aflatoonian et al. (2007) выявили пиковую экспрессию мРНК TLR 2-6, TLR 9 и TLR 10 в секреторную фазу цикла [4].

В экспериментах *in vitro* было показано, что Толл-подобные рецепторы активно функционируют во всех отделах женских половых путей. Так, *in vitro* была получена реакция виде усиленной продукции цитокинов в ответ на стимуляцию культур эпителиальных клеток эндометрия, шейки матки, маточных труб полицитидиловой кислотой (poly I:C), которая является лигандом TLR-3 [21]. Было также установлено, что фибробласты маточных труб и эндометриальные эпителиальные и стромальные клетки способны увеличивать выброс медиаторов воспаления в ответ на липополисахарид, являющийся лигандом TLR-2 [16].

Эти данные, полученные *in vitro*, позволяют предположить, что Толл-подобные рецепторы клеток репродуктивного тракта женщины отвечать на патоген *in vivo* и индуцировать иммунный ответ.

TLR присутствуют в матке во время беременности. В нескольких исследованиях был проведен количественный анализ экспрессии Толл-подобных рецепторов в ранние и

поздние сроки гестации. TLR 2 и 4 были широко представлены в клетках трофобласта [20]. Исследования *in vitro* показали, что TLR 3 и TLR 4 клеток трофобласта, полученного на ранних сроках беременности, отвечают на соответствующие лиганды увеличением выработки цитокинов и хемокинов и усилением хемотаксиса нейтрофилов и лимфоцитов [3]. Эти данные служат подтверждением способности клеток трофобласта активировать врожденный иммунитет и участвовать в индукции специфического иммунного ответа.

**Натуральные антимикробные пептиды** представлены дефензинами, кателицинами, секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз и элафином [15].

**Дефензины**, или катионные белки, представляют собой важный компонент защиты слизистой, в том числе и репродуктивного тракта. Основными их источниками являются лейкоциты и эпителиальные клетки и нейтрофилы. У человека выделены 2 группы дефензинов –  $\alpha$ -дефензины (human defensins – HD) и  $\beta$ -дефензины (human-beta defensins – HBD), которые различаются расположением дисульфидных связей в молекулах [2].

Известно 6 человеческих  $\alpha$ -дефензинов, из них первые четыре преимущественно синтезируются в нейтрофилах, поэтому в литературе они часто обозначаются как человеческие нейтрофильные пептиды 1-4 (human neutrophil peptides – HNP 1-4). HD5 и HD6 экспрессируются в эпителиальных клетках кишечного и репродуктивного трактов [1].

У человека обнаружено 4  $\beta$ -дефензина, которые экспрессируются эпителиальными клетками. В отличие от  $\alpha$ -дефензинов, которые накапливаются в нейтрофильных гранулах и участвуют в системном иммунном ответе,  $\beta$ -дефензины выделяются на поверхности слизистой и обеспечивают ее антиинфекционную защиту.

Микробицидные свойства дефензинов обусловлены их электростатическим взаимодействием с бактериями. Положительно заряженные пептиды электростатически взаимодействуют с отрицательно заряженными анионными группировками фосфолипидных мембран микроорганизмов во многих участках, при достижении определенной критической концентрации происходит образование сквозных дыр, что приводит к лизису бактерии. При этом соматические клетки организма хозяина не повреждаются, так как в электростатических зарядах мембран клеток про- и эукариот имеются различия [27].

Дефензины обладают широким спектром антибактериальной и противогрибковой активности, обе группы дефензинов способны ингибировать развитие вирусной инфекции, в том числе ВИЧ [24]. Кроме того, они способны индуцировать продукцию цитокинов, в частности ИЛ-8 и ИЛ-1 $\beta$ . Стимулирование  $\alpha$ -дефензинами CD 4+ Т-лимфоцитов увеличивает продукцию ими  $\gamma$ -интерферона, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8. Дефензины также вызывают дегрануляцию тучных клеток, в результате чего из них высвобождается гистамин и простагландины.

В то же время HNP1 способен ограничивать тканевое повреждение за счет способности ингибировать как классический, так и лектиновый путь активации комплемента, а также участвует в заживлении ран, усиливая синтез коллагена I и III типов.

Во время системных инфекций  $\alpha$ -дефензины способны ингибировать продукцию глюкокортикоидов, в результате чего происходит отмена их супрессивного действия. Этот эффект является дозозависимым и проявляется только при концентрации дефензинов более 100 мкг/мл [1].

Экспрессия дефензинов строго регулируется половыми гормонами (табл. 1). Так, наибольшая концентрация HBD1, HBD3 и HD5 достигается в секреторную фазу менструального цикла. Экспрессия мРНК HBD-2 резко увеличивается во время менструации, в то время как HBD4 в основном экспрессируется в пролиферативную фазу менструального цикла [17]. Биологическое значение этого явления до конца не ясно, но может быть связано с различиями в антимикробной активности различных дефензинов или их другими эффектами, например, влиянием на хемотаксис лейкоцитов. HBD1-3 экспрессируются также во время беременности амнионом, децидуальной оболочкой, хорионом и плацентой [18].

**Экспрессия натуральных антимикробных пептидов в разных отделах женских половых путей в зависимости от фазы менструального цикла**  
(по A. Horne et al., 2008)

Отдел женских половых путей	Натуральные антимикробные пептиды					
	$\beta$ -дефензин 1 (HBD1)	HBD2	HBD3	HBD4	секреторный ингибитор лейкоцитарной протеазы (SLPI)	элафин
Маточные трубы	мРНК	не выделен	не выделен	не выделен	мРНК и белок	мРНК и белок
Эндометрий	мРНК, наибольший уровень в секреторную фазу цикла	мРНК, наибольший уровень во время менструации	мРНК, наибольший уровень в секреторную фазу цикла	мРНК, наибольший уровень в пролиферативную фазу цикла	мРНК и белок, наибольший уровень в секреторную фазу цикла	мРНК и белок, наибольший уровень во время менструации
Шейка матки	мРНК	не выделен	не выделен	не выделен	белок	белок
Влагалище	мРНК	мРНК	мРНК	Не выделен	белок	белок

Еще одна группа противомикробных пептидов, которые обнаружены в женских половых путях – это **кателицидины**. Это семейство антимикробных пептидов обнаружено у млекопитающих и насчитывает около 30 видов веществ, но у человека обнаружен только LL37/hCap18. Он экспрессируется преимущественно эпителиоцитами влагалища и нейтрофилами и обладает широким спектром антибактериальной, противовирусной и противогрибковой активности. LL-37 форма человеческого кателицидина способна стимулировать хемотаксис тучных клеток, нейтрофилов и CD4+ Т-лимфоцитов [6]. Влияние половых гормонов на экспрессию кателицидина в литературе не описано.

Группа **антипротеаз** в женских половых путях представлена секреторным ингибитором лейкоцитарных протеаз (secretory leukocyte protease inhibitor – SLPI) и элафином (elafin). Протеазы – это ферменты, вызывающие деструкцию тканей при выраженном воспалении. Функция антипротеаз состоит в предотвращении повреждения тканей при чрезмерном иммунном ответе. SLPI ингибирует действие нейтрофильной эластазы, трипсина и катепсина G, а элафин – эластазы нейтрофилов и протеиназы 3 [5, 15]. Оба белка являются антимикробными пептидами, активными против грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Наибольшая концентрация SLPI наблюдается в шеечной слизи, хотя и элафин, и SLPI обнаруживаются и во влагалище.

Нейтрофилы в толще эндометрия содержат элафин, концентрация которого максимальна во время менструации, тогда как в эпителиоцитах эндометрия синтезируется SLPI, и его концентрация увеличивается в секреторную фазу цикла под воздействием прогестерона [17]. Оба белка также экспрессируются в маточных трубах, однако пока неизвестно, зависит ли их секреция в этом участке репродуктивного тракта от гормональных влияний.

Во время беременности SLPI в чрезвычайно большой концентрации синтезируется в шейке матки, являясь барьером для проникновения инфекции из нижних отделов половых путей. Кроме того, он присутствует во влагалище, децидуальной ткани и амниотическом эпителии. Концентрация SLPI в амниотической жидкости нарастает в конце беременности и в родах [9]. Элафин обнаружен во влагалище, амниотическом эпителии, децидуальной оболочке, хорионе и плаценте [18]. Присутствие SLPI и элафина во всех тканях женских половых путей во время беременности свидетельствует о их важной роли, которая заключается как в антибактериальных свойствах, так и в противовоспалительной и анти-протеазной активности, что позволяет предотвратить повреждение тканей при выраженном воспалительном процессе.

Влияние половых гормонов на фагоцитарное звено иммунитета изучено наиболее полно. Так, доказано, что в пролиферативную фазу менструального цикла, когда уровень

эстрогенов максимален, отмечается увеличение числа **макрофагов, гранулоцитов, и дендритных клеток** в строме эндометрия и в железистом эпителии [5].

Активность **натуральных киллеров** (NK) в женских половых путях также зависит от уровня половых гормонов. Так, их число постепенно снижается в постменопаузе. Интересно, что заместительная гормональная терапия способствует увеличению числа и цитотоксичности NK-клеток [26]. Эндометрий содержит уникальную субпопуляцию NK клеток, которые называются маточными натуральными киллерами (uterine NK cells – uNK). Их количество у женщин репродуктивного возраста также регулируется половыми гормонами, возрастая в позднюю секреторную фазу менструального цикла и в ранние сроки гестации и постепенно снижаясь во второй половине беременности. uNK клетки экспрессируют эстрогеновые рецепторы и рецепторы к глюкокортикоидам, но не имеют рецепторов к гестагенам. Распространение uNK клеток в децидуальной оболочке матки происходит под влиянием ИЛ-15, при этом они выделяют  $\gamma$ -интерферон и ИЛ-18, которые необходимы для успешной имплантации и течения беременности [7]. Хотя на NK клетках и нет рецепторов к прогестерону, он все-таки влияет на рекрутинг нормальных киллеров в децидуальную оболочку, так как синтез ИЛ-15 увеличивается под влиянием прогестерона [22].

Таким образом, под воздействием гормональных изменений в течение менструального цикла и во время беременности происходят разнонаправленные изменения факторов врожденного иммунитета. Поэтому изменение секреции половых гормонов в силу различных причин может влиять на состояние иммунореактивности женских половых путей.

### Литература

1. Будихина А.С., Пинегин Б.В.  $\alpha$ -дефензины – антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции [Текст] // Иммунология. – 2008. – №5. – С.317-320.
2. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет [Текст] – М.: «Гэотар-медицина», 2007. – 176 с. Медицинское информационное агентство, 2004. – 134с.
3. Abrahams V.M., Schaefer T.N., Fahey J.V. et al. Express and secretion of antiviral factors by trophoblast cells following stimulation of TLR-agonist poly (I:C) // Hum Reprod. – 2006. – 21. – p. 2432-2439.
4. Aflatoonian R., Tuckerman E., Elliott S.L. et al. Menstrual cycle-dependent changes in TLR in endometrium // Human Reprod. – 2007. – 22. – p.586-593.
5. Beagley K., Gokel C. Regulation of adaptive immunity by female sex hormones oestradiol and progesterone [Text] // FEMS Immunol and Med Microbiol Rew. – 2003. – Vol.38. –p.13-22.
6. Braff M., Hawkins M.A., Nardo A. et al. Structure-function relationship among human cathelicidin peptides // J Immunol. – 2005. – 174. – p. 4271-4278.
7. Croy B.A. Decidual NK cells: key regulation of placental development (a review) // J Reprod. Immunol. – 2002. – 57. – p.151-168.
8. Darville T., O'Neil J. M., Andrews C. et al. TLR -2, but not TLR-4 is essential for development of oviduct pathology in chlamidia genital tract infection // J of Immunol. – 2003. – 171. – p. 6187-6197.
9. Dension F.C., Kelly R.W., Calder A.A. et al. SLPI increases in amniotic fluid with the onset of labour in women // J Endocrinol. – 1999. – 161. – p. 299-306.
10. Ericsson M., Meadows S., Basu S. et al. TLR mediates INF-  $\gamma$  production in human uterine NK cells in endometrium // J Immunol. – 2006. – 177. -p.1257-1263.
11. Fahey J., Schaefer T., Wira C. Sex hormones modulation of human uterine epithelial cells immune response [Text] // FEMS Immunol and Med Microbiol Rew. - 2003. -Vol.38. –p.13-22.
12. Fichorova R.N., Cronin A.O., Anders D.J. et al. Response of Neisseria gonorrhoeae by cervicovaginal epithelial cells occurs in the absence of TLR -4 mediated signaling // J Immunol. – 2002. – 168. – 2424-2432.
13. Ghanem K., Johnson K., Koumans E. et al. Cervical specimen order and performance of measures of Chlamidia trachomatis infection [Text] // J Clin Microbiol. - 2005. –Oct., 43. –p. 5295-5297.
14. Hirata T., Osuga Y., Hirota Y. et al. Expression of TLR 2, 3, 4 and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. // J Reprod Immunol. - 2007. - 74. - p.53-60.
15. Horne A., Stock S., King A. Innate immunity and disorders of female reproductive tract // Reproduction. – 2008. – 135. – p. 739-749.
16. Itoh H., Nasu K., Nishida M. Human oviductal stromal fibroblasts, not oviductal epithelial cells, express TLR-4 // Reprod Immunol. - 2006. - 56. -p. 91-101.

17. King A.E., Fleming D.E., Critchley H.O.D. et al. Differential expression of natural antimicrobials,  $\beta$ -defensins 3 and 4 in human endometrium// *J Reprod Immunol.*- 2003.-59.- p.1-16.
18. King A.E., Paltoo A., Kelly R.W. et al. Expression of natural antimicrobials by human placenta and fetal membranes// *Placenta.* – 2007. -28. – p. 161-169.
19. Krikun G., Lockwood C.J., Abrahams V.M. et al. Expression of TLR in human decidua// *Histology and Histopathology.* – 2007.- 22.-p.847-854.
20. Ma Y., Krikun G., Abrahams V.M. et al. Cell-type specific expression and function of TLR 2 and 4 in human placenta// *Placenta.*-2007.-28.-p.1024-1031.
21. Nasu K., Itoh H., Yuge A. et al. Human oviductal epithelium cells express TLR -3 and respond to double-stranded RNA// *Hum Reprod.* – 2007.-22. – p. 356-361.
22. Okada H. Progesterone enhanced IL-15 production in human endometrium stroma cells in vitro// *J Reprod Immunol.* – 2000.-57.-p.151-168.
23. Pioli P.A., Amiel E., Schaefer T.M. et al. Differential expression of TLR 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract// *Inf and Immunity.*- 2004. – 72. – p. 5799-5806.
24. Sun L. Human  $\beta$ -defensins suppress human immunodeficiency virus infection: potential role of mucosal protection// *J of Virol.* – 2005.-Vol. 79, №22.- p. 1418-1429.
25. Tosi M. Innate immune response to infection [Text] // *J of Allergol and Clin Immunol.*- 2005.-116. – p.241-249.
26. Yang J.H. et al. Hormone replacement therapy reverse decrease in NK cytotoxicity// *Fertil Steril.*- 2000.- 74.-p.261-267.
27. Yount N.Y., Yeaman M.K. Immunoconsilium: perspectives in antimicrobials// *Protein peptide letters.* – 2005.- 12.- p. 49-67.

## INNATE IMMUNITY OF FEMALE REPRODUCTIVE TRACT AND IT'S HORMONE REGULATION (MINI-REVIEW)

O.P. Lebedeva<sup>1</sup>, P.V. Kalutsky<sup>2</sup>  
S. P. Pahomov<sup>1</sup>, M.I. Churnosov<sup>1</sup>  
P.A. Karpov<sup>1</sup>

**1) Belgorod  
State  
University**

**2) Kursk State Medical  
University**

**e-mail:safonova2@yandex.ru**

In the review up-to-date data of innate (nonspecific) immunity of female reproductive tract are considered. Hormone impacts on mucosal immune system during menstrual cycle and pregnancy were described.

Key words: innate immunity, mucosal immunity of female reproductive tract, Toll-like receptors, defensins, elafin, sex hormones.