



# Імунітет слизових оболонок репродуктивного тракту: «державна держава»



Л.М. Сківка, к.б.н., завідувач кафедри мікробіології та загальної імунології Київського національного університету ім. Тараса Шевченка

*У лекції викладено структурно-функціональні особливості представництва імунної системи у слизових оболонках репродуктивного тракту. Описані тканинні компартменти, що складають імунну систему слизових оболонок – індуктивні сайти та ефекторні зони. Охарактеризовані ефекторні механізми гуморальної імунної відповіді у слизових оболонках статевої системи. Детально описані локалізація, популяційний склад і фенотип лейкоцитів статевих шляхів. Зазначено участь жирової тканини в імунітеті слизових оболонок.*

**Ключові слова:** лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками, репродуктивна система, імунітет.

Імунну систему можна розглядати як фізіологічну, яка поширює свій вплив на весь організм з метою забезпечення його захисту від патогенів, у яку б його частину вони не потрапляли. У межах імунної системи розрізняють серію анатомічно відмінних компартментів (відділів), специфічно адаптованих для розвитку імунної відповіді на патогени в різних тканинах тіла. Одним із таких компартментів є лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовими оболонками (mucosal-associated lymphoid tissue [MALT]), до складу якої і входить представництво імунної системи в статевому тракту. MALT – найбільший компартмент імунної системи: площа слизових поверхонь респіраторного, шлунково-кишкового та уrogenітального трактів становить понад 300 м<sup>2</sup>.

Слизові оболонки особливо чутливі до інфекції, адже вони є тонким напівпроникним бар'єром між внутрішнім і зовнішнім середовищами, що визначається їх фізіологічними функціями: газообміну, поглинання і перетравлювання їжі, сенсорною активністю (очі, вуха і т.д.) і репродукції (піхва, матка тощо). Саме через слизові оболонки до організму потрапляє переважна більшість інфекційних агентів. Травний тракт є найбільшим порталом для потрапляння в організм широкого спектра патогенних мікроорганізмів з їжі, а нижній відділ уrogenітального і верхній відділ респіраторного трактів – воротами інфекцій, що передаються ста-

тевим і повітряно-крапельним шляхом відповідно. Імунна система мусить підключати специфічні механізми, щоб уникнути сильної імунної відповіді на антигени їжі в травному тракту, а також на спермальні антигени в статевому тракту й одночасно відокремити і видалити патогенні мікроби, що можуть потрапити до організму. Ситуацію ускладнює присутність близько 10<sup>14</sup> бактерій – представників нормальної мікрофлори, які, окрім користі (конкуренція з патогенами за еконіші, синтез вітаміну К та деяких вітамінів групи В тощо), за певних умов можуть опосередковувати захворювання.

В MALT повинні однаково добре і оперативно спрацьовувати два імунологічні феномени: толерантність (до їжі в травному тракту та до алогенних сперми і зародка в репродуктивному тракту) та запальні реакції, спрямовані на захист цих компартментів і організму в цілому від бактеріальної, вірусної, грибової і паразитарної інфекцій, злоякісної трансформації тощо. Особливі умови функціонування MALT зумовлюють її певну структурну організацію.

Функціонування представництва MALT у репродуктивному тракту має свої відмітні особливості, оскільки перебуває під ретельним контролем гормонів гонадотропної системи і має циклічний характер. Зазначені обставини перетворюють





Таблиця 1. Гуморальні чинники вродженого імунітету слизових статевих тракту

№	Назва, перелік	Клітини-продуценти	Механізм дії
1	Муцини: F, G, L, P, S і Z-гранули	Епітеліоцити	Фізична нейтралізація патогенів та екранування їх від епітеліального бар'єра
2	Дефензини: $\alpha$ -дефензини $\beta$ -дефензини	Макрофаги, природні кілери, нейтрофіли, епітеліоцити	Порушують іонний гомеостаз бактеріальних клітин, створюючи пори у їх поверхневих структурах; посилюють фагоцитоз, опсонізуючи поверхню патогену; стабілізують вірусну мембрану, знешкоджуючи тим самим вірус; хемоатрактанти для клітин імунної системи
3	Інгібітори протеаз: $\alpha_2$ -макроглобулін  серпін цистатин	Макрофаги  фібробласти, клітини мікрооточення гамет	Фізичне блокування доступу ферменту до субстрату  Сайт-специфічне прикріплення інгібітора на межі активного центру й апоферменту з наступною зміною конформації ферменту і втратою ферментативної активності (серпін, цистатин)
4	Інгібітори еластаз: secretory leukocyte peptidase inhibitor (SLPI) елафін	Епітеліоцити	Виконують роль опсонінів; здатні інгібувати еластазу нейтрофілів, блокуючи її руйнівну дію на епітеліоцити; мінімізують прояви септичного шоку, виступаючи агоністами бактеріального ліпополісахариду
5	Кателіцидини (більш властиві статевому тракту чоловіка)	Нейтрофіли	Діють як хемоатрактанти для нейтрофілів, моноцитів, Т-лімфоцитів (але не дендритних клітин); спричиняють дезінтеграцію поверхневого шару бактеріальної клітини, подібно до детергентів, формуючи міцели
6	Ліпокаліни	Епітеліоцити	Антиоксиданти
7	Колектини А і D	Макрофаги	Опсоніни
8	Лактоферин	Епітеліоцити	Нейтралізує молекули заліза, міді, цинку та ін., що зумовлює обмеження трофічних факторів для мікроорганізмів
9	Лізоцим	Макрофаги	Лізує молекулу бактеріального пептидоглікану, руйнуючи глікозидні зв'язки між N-ацетилглюкозаміном і N-ацетилмурамовою кислотою

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 [5].

Функції антимікробних біологічно активних речовин дуже різноманітні.

- Муцини (бар'єрні білки), котрі також можна розглядати як антимікробні гуморальні чинники, специфічно зв'язуються з патогенними бактеріями і вірусами, запобігаючи тим самим їх трансепітеліальному проникненню.
- Дефензини – амфіпатичні сполуки, що продукуються мієлоїдними клітинами і епітеліо-

цитами, називають природними антибіотиками. Вони спричиняють антимікробну і противірусну дію, створюючи пори в поверхневих структурах бактеріальних клітин і вірусів, що приводить до порушення іонного гомеостазу і загибелі останніх.

- Мономерні форми кателіцидинів дифундують всередину поверхневого шару бактеріальної клітини (клітинна стінка + цитоплазматична мембрана) і спричиняють його дезінтеграцію, подібно до детергентів, формуючи міцели. Крім того, кателіцидини, як і дефензини, діють як хемоатрактанти для нейтрофілів, моноцитів і Т-лімфоцитів.
- Інгібітори протеаз ( $\alpha_2$ -макроглобулін, серпін – інгібітор лейкоцитарних протеаз, цистатин С) спрямовані на нейтралізацію бактеріальних ферментів – факторів патогенності.
- Лектини (колектини, фіколіни) є потужними опсонінами, що активують реакції природної резистентності.
- Лізоцим – фермент, що руйнує клітинну стінку бактерій.



- Лактоферин спричиняє обмеження трофічних факторів для мікроорганізмів.

І це неповний перелік антимікробних гуморальних чинників природної резистентності, що продукуються у вигляді полікомпонентних агрегатів і забезпечують «основну природну лінію захисту» слизових оболонок репродуктивного тракту [6].

Крім вказаних вище ефекторних молекул вродженого імунітету, епітеліоцити нижніх відділів статевого тракту є джерелом широкого спектра цитокінів. Слід зазначити, що цитокіновий репертуар відрізняється в різних субкомпартментах нижнього відділу статевого тракту жінки. Інтроїтус і ектоцервікс становлять так звану нестерильну зону нижнього статевого тракту. Цитокіновий спектр епітеліоцитів цієї зони досить обмежений (інтерлейкін 8, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, трансформуючий фактор росту  $\beta_1$ ). Ендоцервікальні епітеліоцити продукують значно ширший спектр цитокінів: інтерлейкіни 8, 6, 7, макрофагальний колонієстимулюючий фактор, трансформуючий фактор росту  $\beta_1$ , RANTES (хемоатрактанти для Т-лімфоцитів та моноцитів) тощо.

Конститутивний синтез і секреція епітеліоцитами прозапальних цитокінів всіх зазначених субкомпартментів нижнього статевого тракту збалансовані конститутивною продукцією протизапальних факторів, таких як простагландин  $E_2$ , що дає можливість утримувати нейтральний баланс цитокінів. Поява загрози інфекції спричиняє зсув балансу цитокінів, що продукуються конститутивно, за рахунок індукційного посилення синтезу цитокінів прозапальної спрямованості. У той же час поява сперми спричиняє зсув цитокінового балансу в бік продукції медіаторів протизапальної спрямованості [7-9].

Антиінфекційний гуморальний захист слизових статевих тракту відбувається на трьох основних рівнях. Перші два рівні – це так званий неспецифічний захист:

- пасивний – у вигляді синтезу протективного слизу, зміни рН і епітеліального бар'єра;
- активний – у вигляді секреції гуморальних розчинних факторів, таких як лактоферин, а також у вигляді конститутивного та індуктивного синтезу цитокінів.

Коли ж інфекція долає перші два рівні, прогресивно розвивається третя лінія захисту – специфічна.

Гуморальними факторами специфічного імунного захисту слизових оболонок репродуктивного тракту є антитіла. Гуморальний захист слизових поверхонь статевих тракту забезпечується антитілами переважно IgA-ізо типу. Серед цих антитіл присутні як преімунні поліспецифічні, так і антиген-індуковані антитіла. Більша частина цих антитіл продукується локально і лише невеликий відсоток потрапляє у слизові з циркуляції. Секре-

торні IgA і IgG, що продукуються локально, становлять більшість всіх антитіл, що утворюються в організмі за добу. Крім IgA і IgG, секрет репродуктивного тракту містять полімери IgM.

Особливої уваги заслуговує індукція антитілоутворення у статевому тракті. Відомо, що інтравагінальна експозиція антигену викликає імунну реакцію у вигляді толерантності. Натомість інтраназальна імунізація у поєднанні з ректальною і/або інтравагінальною спричиняють як системне, так і локальне (у межах статевих тракту) антитілоутворення. Відкриття цього феномену спонукало до розробки схем інтраназальної та комбінованої вакцинації для профілактики і лікування інфекцій репродуктивного тракту [10, 11].

Синтез імуноглобулінів у статевому тракті перебуває під контролем статевих гормонів і тому рівні антитіл у цервіко-вагінальних секретах варіюють в залежності від стадії МЦ. Гормональна регуляція антитілопродукції опосередковується впливом статевих стероїдів на продукцію інтерлейкіну 6: естрогени посилюють його синтез, а прогестерон – пригнічує. З цієї причини максимальний рівень локальної антитілопродукції у статевому тракті спостерігається у проліферативну фазу МЦ, а мінімальний – у секреторну [12, 13].

#### Клітинний імунний захист репродуктивного тракту

У слизових оболонках статевих тракту міститься достатньо велика кількість клітин імунної системи, які локалізуються в lamina propria та в епітеліальному шарі. У lamina propria присутні Т- і В-лімфоцити, природні кілери (NK-клітини), нейтрофіли, макрофаги, еозинофіли та поодинокі базофіли. У структурі епітелію переважають Т-лімфоцити. Клітинний репертуар ефекторів імунітету у верхньому і нижньому відділах статевих тракту відрізняється [1, 14].

Відмітною ознакою стінки піхви є в'язка структура lamina propria. При цьому васкуляризовані виступи сполучної тканини глибоко занурені в товщу епітеліального шару. Ця обставина зумовлює наявність серед популяції вагінальних лейкоцитів двох категорій клітин: лейкоцити, що мають специфічний хомінг на слизових поверхнях і експресують CD103-маркер, та клітини, що експресують CD62L-маркер. Переважаючою популяцією вагінальних лейкоцитів є CD8+ Т-лімфоцити. Крім CD8+ Т-лімфоцитів, серед вагінальних лейкоцитів присутні в незначній кількості CD4+ Т-лімфоцити, CD68+ макрофаги і дендритні клітини (клітини Лангерганса), сконцентровані в епітеліальному шарі. Переважаючою популяцією лейкоцитів шийки матки, як і піхви, є CD8+ Т-лімфоцити. Практично всі вони експресують CD103-маркер. CD4+ Т-лімфоцити у шийці матки, як і в піхві, знаходяться в невеликій кількості. В епітеліальному шарі шийки матки присутня досить велика (у порівнянні з піхвою)



Таблиця 2. Субпопуляційний склад лейкоцитів ендометрія

Популяція, фенотип	Структурно-функціональні особливості	Присутність протягом МЦ
Нейтрофіли, CD11b <sup>bright</sup> CD66b+ CD16+	Лише частина з них експресує MMP-9, активін $\beta$ A та мембранний тип MMP*	Перед менструацією
Еозинофіли	Експресують еотаксин	Перед менструацією
Тучні клітини (мастоцити)	У базальному шарі розташовуються тучні клітини, які експресують триптазу і хімазу, а у функціональному – ті, що експресують лише триптазу	Протягом усього МЦ
Моноцити/макрофаги	Головні антигенпрезентуючі клітини верхнього відділу репродуктивного тракту. Не здатні диференціювати в дендритні клітини під впливом інтерлейкіну 4 і GM-CSF. Гормонозалежні	Протягом усього МЦ
Ендометріальні гранулярні лімфоцити (NK-клітини) CD56+, CD2+/-, CD38+, CD16- і CD3-	Гормонозалежні. Апоптоз NK-клітин розглядається як одна з перших морфологічних ознак менструації	Невелика кількість у проліферативну фазу і велика – у секреторну
T-лімфоцити, TCR $\gamma$ : $\delta$ і CD8 $\alpha$ : $\alpha$ / TCR $\alpha$ : $\beta$	Гормонозалежні. Співвідношення субпопуляцій CD4+/CD8+ лімфоцитів в ендометрії прямо протилежне такому в периферичній крові (CD8+ – 66%, CD4+ – 33%)	Протягом усього МЦ
B-лімфоцити, CD45RA+	Містяться в дуже невеликій кількості. Продукція ними імноглобулінів не доведена	Протягом усього МЦ

\*MMP – матриксні металопротеази.

кількість CD1a+ дендритних клітин, помірною кількістю макрофагів, поодинокі CD57+, CD56+ клітини (природні кілери),  $\gamma\delta$  T-лімфоцити і B-лімфоцити. Усі вони зосереджені головним чином в епітелії трансформаційної зони шийки матки. Субпопуляційний склад лейкоцитів ендометрія дуже різноманітний і динамічний. Він змінюється майже щоденно, паралельно зі змінами рівнів гормонів протягом МЦ (табл. 2). Найбільша кількість лейкоцитів в ендометрії спостерігається перед менструацією [1, 15, 16].

Зазвичай лімфоїдні клітини в ендометрії мають функціональні відмінності від своїх циркулюючих аналогів. Цих змін ендометріальні лейкоцити зазнають після потрапляння у статевий тракт під впливом тканинного мікрооточення. Функціональні зміни стосуються як експресії поверхнево-клітинних структур, так і спектра метаболітів цих клітин. Кількісні та якісні зміни в популяції лімфоїдних клітин ендометрія відбуваються також за умов запліднення або інфекційного процесу.

Особливості антигенпрезентації – одна з відмінних рис клітинного імунітету репродуктивного тракту. Як зазначалося вище, контакт слизових репродуктивного тракту із зовнішнім середовищем і наявність нормофлори мотивують необхідність одночасної присутності механізмів агресивної імунної відповіді та толерантності. Спрямованість імунної відповіді в статевому тракті започатковується на етапі розпізнавання і презентації антигенів. Диверсифікація процесингу як екзогенних, так і ендогенних білків для презентації їх молекулами головного комплексу

гістосумісності T-лімфоцитам визначає антигенпрезентуючі клітини як головні регуляторні клітини в процесі спрямування імунної відповіді. Серед антигенпрезентуючих клітин у нижньому відділі статевого тракту слід виділити два їх типи: епітеліоцити і дендритні клітини.

Епітеліальні клітини нижнього відділу репродуктивного тракту здатні до трансцитозу, подібного до такого у M-клітин у травному тракті. Вони самі не здатні процесувати антиген, оскільки не експресують молекул головного комплексу гістосумісності II. Зате вони поглинають антиген із просвіту уrogenітального тракту шляхом ендоцитозу або фагоцитозу. Захоплений матеріал транспортується через цитоплазму у везикулі до базальної мембрани і далі вивільнюється в міжклітинний простір. Цей процес називається трансцитозом. На своїй базальній поверхні така епітеліальна клітина інтенсивно оточена підлеглими лімфоцитами і антигенпрезентуючими клітинами, які підбирають вивільнений матеріал. Антигенпрезентуючі клітини процесують антигени і прямують до організованих лімфоїдних структур, де презентують антигени наївним лімфоцитам. Цими антигенпрезентуючими клітинами є дендритні клітини. У нижньому відділі репродуктивного тракту жінки серед антигенпрезентуючих клітин переважають клітини Лангерганса. Розташовані вони переважно в слизовому епітелії та lamina propria піхви і шийки матки і знаходяться в оточенні специфічних епітеліальних клітин, які циклічно змінюються під впливом гормонів (протягом МЦ) та несприятливих факторів. Ці клітини Лангерганса є



початковою точкою аферентної ланки локальної імунної відповіді в репродуктивному тракті [17, 18]. Вони, як і епітеліоцити, також дуже чутливі до зміни рівня гормонів.

Інтенсивність антигенпрезентації підвищується безпосередньо перед овуляцією, коли рівні естрадіолу максимальні. Найнижчий рівень антигенпрезентації спостерігається після овуляції, у період, коли існує потенційна можливість запліднення (потрапляння спермальних антигенів; лютеальна фаза МЦ у жінки). Цей етап характеризується максимальним рівнем прогестерону. Таким чином, ендокринна регуляція імунної відповіді мінімізує ризик розвитку антиспермального імунітету, який може стати причиною непліддя імунного генезу [19].

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

Епітеліальні клітини ендометрія здатні до презентації антигену. Ендометріальні епітеліоцити експресують молекули головного комплексу гістосумісності II та костимуляторні молекули CD40 та CD1d (некласична молекула головного комплексу гістосумісності, яка має вузький зв'язувальний пакет, здатний зв'язувати і презентувати гідрофобні ліганди, такі як гліколіпіди та фосфоліпіди, НК-клітинам).

Важливою функцією епітеліальних клітин нижнього відділу статевого тракту є диверсифікація відповіді на бактерії – представники нормофлори і патогенні бактерії. Безпечується ця функція особливостями експресії і регуляції Toll-like рецепторів. Рецептори цієї групи, відповідальні за розпізнавання бактеріальних молекул, властивих нормофлорі, експресовані на зниженому рівні; у той же час рецептори, котрі розпізнають бактеріальні полімери, характерні для патогенних мікроорганізмів, – на нормальному. Відсутність відповіді на нормофлору за-

безпечується також високим рівнем негативних регуляторів Toll-like рецепторів у цитоплазмі епітеліоцитів [20, 21]

З точки зору формування імунітету у статевому тракті особливої уваги заслуговує жирова тканина, наприклад парні гонадальні жирові депо, прикріплені до яєчників тощо. Жирова тканина цих депо належить до білої жирової тканини і є не лише джерелом ліпідних ресурсів, що забезпечують енергією лімфоїдні клітини. Вона постачає також адипокіни, які модулюють імунні реакції, і містить цілу низку ефекторних клітин імунної системи. Останні за необхідності надходять в організований лімфоїдний утвір для участі в імунній відповіді. Серед адипокінів слід відмітити медіатор прозапальної спрямованості лептин і протизапальний медіатор резолвін. Така жирова тканина збагачена поліненасиченими жирними кислотами, які утворюються шляхом ліполізу триацилгліцеролів і захоплюються активованими лімфоїдними клітинами. Активовані лімфоїдні клітини у свою чергу здатні активувати процес ліполізу триацилгліцеролів. Омега-3 і омега-6 чинять імуносупресивну дію, впливаючи на текучість мембран клітин імунної системи і формування сигнальних ланцюгів. У такий спосіб поліненасичені жирні кислоти виконують функцію фізіологічних регуляторів запальних імунних реакцій. Порушення цієї функції жирової тканини супроводжується розвитком хронічних запальних захворювань на слизових оболонках.

Гонадальна жирова тканина чутлива до дії цитокінів. Наприклад, інтерлейкін 4 гальмує утворення простагландинів (похідних жирних кислот) і стимулює синтез ліпідних медіаторів, які інгібують міграцію дендритних клітин (PPAR- $\gamma$ ).

Така жирова тканина містить дендритні клітини, кількість яких може варіювати в залежності від раціону харчування (живання продуктів з високим вмістом поліненасичених жирних кислот спричиняє зменшення кількості цих клітин в жировій тканині), присутності антигенного стимулу та наявності захворювань. До складу гонадальної жирової тканини також входять стовбурові клітини.

Попередники зрілих адипоцитів в умовах присутності антигенного стимулу здатні диференціюватися на макрофаги. Поліненасичені жирні кислоти здатні зв'язуватись з Toll-like рецепторами на міелоїдних клітинах організованих лімфоїдних утворів. При цьому вони гальмують опосередковану агоністами Toll-like рецепторів активацію таких клітин, у той час як полінасічені жирні кислоти (наприклад лауринова кислота) активують функціональне дозрівання дендритних клітин і сприяють розвитку запального процесу. Отже, на додачу до продукції естрогенів адипоцити виконують важливі функції у перебігу



імунних реакцій у статевому тракті й у такий спосіб – у регуляції феноменів репродуктивної функції [22, 23].

Таким чином, представництво імунної системи у репродуктивному тракті являє собою напівавтономний компартмент у межах MALT, відособлений гормональною регуляцією і циклічним характером функціональної активності. Глибоке знання механізмів перебігу та регуляції клітинних і гуморальних імунних реакцій у репродуктивному тракті необхідне для прогнозування, профілактики та лікування розладів репродуктивної функції імунного генезу.

### Список використаної літератури

- Williams A.E. Immunology: mucosal and body surface defences, 1-st ed. / Willey. – Oxford. – UK. – 2010. – P. 380.
- Draiton D.L. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis / D.L. Draiton, S.Liao, R.H.Mounzer, N.H.Ruddle // Nature immunology. – 2006. – V. 7, N 3. – P. 344-353.
- Carragher D.M. Ectopic lymphoid tissue and local immunity / D.M.Carragher, J. Rangel-Moreno, N.R. Randall // Semin immunol. – 2008. – V. 20, N 1. – P. 26-42.
- Yeaman G.R. CD8+ T cells in human uterine endometrial lymphoid aggregates: evidence for accumulation of cells by trafficking / G.R. Yeaman, J.E. Collins, M.W. Fanger et al. // Immunology. – 2001. – V. 102, N 4. – P. 434-440.
- Frew L. Antimicrobial peptides and pregnancy / L.Frew, S.J. Stock // Reproduction. – 2011. – V.141, N 6. – P. 725-735.
- Horne A.W. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract / A.W. Horne, S.J. Stock, A.E. King // Reproduction. – 2008. – V. 135, N 6. – P. 739-749.
- Paulesu L. Pro-inflammatory cytokines in animal and human gestation / L. Paulesu, J. Bhattacharjee, N. Bechi et al. // Curr. Pharm. Des. – 2010. – V. 16, N 32. – P. 3601-3615.
- Jabour H.N. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease / H.N. Jabour, K.J. Sales, R.D. Catalano, J.E. Norman // Reproduction. – 2009. – V. 138, N 6. – P. 903-919.
- Evans J. Inflammation, leukocytes and menstruation / J. Evans, L.A. Salamonsen // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2012. – V. 13, N 4. – P. 277-288.
- Naz R.K. Female genital tract immunity: distinct immunological challenges for vaccine development / R.K.Naz // J. Reprod. Immunol. – 2012. – V. 93, N 1. – P. 1-8.
- Feng T. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog / T. Feng, C.O. Elson // Mucosal Immunol. – 2011. – V. 4, N 1. – P. 15-21.
- Johansen F.E. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor and IgA transport: new advances in environmental factors that stimulate pIgR expression and its role in mucosal immunity / F.E. Johansen, C.S. Kaetzel // Mucosal Immunol. – 2011. – № 4, N 6. – P. 598-602.
- Bard E. Validation of a high sensitive immunoenzymatic assay to establish the origin of immunoglobulins in female genital secretions / E. Bard, D. Riethmuller, S. Biichle, D. Meillet et al. // J. Immunoassay Immunochem. – 2002. – V. 23, N 2. – P. 145-162.
- Sabbaj S. Menstrual blood as a potential source of endometrial derived CD3+ T cells / S. Sabbaj, Z. Hel, H.E. Richter et al. // PLoS One. – 2011. – V. 6, N 12. – e28894.
- Cakmak H. Immune-endocrine interactions in endometriosis / H. Cakmak, O. Guzeloglu-Kayisli, U.A. Kayisli, A. Arici // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2009. – V. 1. – P. 429-443.
- Manaster I. The unique properties of uterine NK cells / I. Manaster, O. Mandelboim // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – V. 63, N 6. – P. 434-444.
- Pudney J. Immunological microenvironments in the human vagina and cervix: mediators of cellular immunity are concentrated in the cervical transformation zone / J. Pudney, A.J. Quayle, D.J. Anderson // Biol. Reprod. – 2005. – V. 73, N 6. – P. 1253-1263.
- Wira C.R. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens / C.R. Wira, J.V. Fahey, M. Ghosh et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2010. – V. 63, N 6. – P. 544-565.
- Dunbar B. Endocrine control of mucosal immunity in the female reproductive tract: impact of environmental disruptors / B. Dunbar, M. Patel, J. Fahey, C. Wira // Mol. Cell. Endocrinol. – 2012. – V. 354, N 1-2. – P. 85-93.
- Aflatoonian R. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium / R. Aflatoonian, E. Tuckerman, S.L. Elliott et al. // Hum. Reprod. – 2007. – V. 22, N 2. – P. 586-593.
- Lin Z. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium / Z. Lin, J. Xu, X. Jin, X. Zhang, F. Ge // Am. J. Reprod. Immunol. – 2009. – V. 61, N 5. – P. 338-345.

22. Budak E. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system / E. Budak, M. Fernandez Sanchez, J. Bellveret al. // Fertil. Steril. – 2006. – V. 85, N 6. – P. 1563-1581.

**Словничок:** **процесинг** – багатоступовий процес переробки макромолекулярного антигену в цитоплазмі антигенпрезентувальних клітин; **трансітоз** – як правило, рецептор-опосередкований процес ендоситозу макромолекулярної сполуки на базальній поверхні епітеліальної клітини з наступним транспортом ендоситованого матеріалу на апікальну поверхню і його екзоцитозом; **хемоатрактанти** – хімічні сполуки, котрі зв'язуються зі специфічними рецепторами на поверхні лейкоцитів і активують їх спрямований рух; **агоніст** – хімічна сполука (ліганд), котра при взаємодії зі специфічним рецептором спричиняє його конформаційні зміни і розвиток біологічного відгуку клітини; **опсоніни** – речовини, котрі сприяють зв'язуванню з бактеріальними клітинами або будь-яким іншим корпускулярним антигеном фагоцитів з наступним фагоцитозом опсонізованої субстанції.

### Імунитет слизових оболонок репродуктивного тракта: «государство в государстве»

Л. Сквівка

В лекції изложены структурно-функциональные особенности представительства иммунной системы в слизистых оболочках репродуктивного тракта. Описаны тканевые компартменты, которые составляют иммунную систему слизистых оболочек – индуктивные сайты и эффекторные зоны. Охарактеризованы эффекторные механизмы гуморального иммунного ответа в слизистых оболочках половой системы. Детально описаны локализация, популяционный состав и фенотип лейкоцитов половых путей. Обозначено участие жировой ткани в иммунитете слизистых оболочек.

**Ключевые слова:** лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, репродуктивная система, иммунитет.

### Mucosal immunity of the reproductive tract: «the state within a state»

L. Skivka

Structure functional features of mucosa associated lymphoid tissue in the reproductive tract are stated in the lecture. The various tissue compartments involved in the mucosal immune system – inductive and effector sites – are described. The effector mechanisms of humoral mucosal immunity of the reproductive system are characterized. Location, composition and phenotype of leucocyte population in different compartments of the reproductive tract are expounded. Participation of adipose tissue in mucosal immunity is mentioned.

**Keywords:** mucosa associated lymphoid tissue, reproductive system, immunity.