



РОЛЬ ПАТЕРН-РОЗПІЗНАВАЛЬНИХ РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОЛОГІЇ СЛИЗОВИХ У ЖІНОК

Г.Д. Коваль¹, О.П. Гнатко²

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Резюме

У статті коротко представлено сучасні уявлення про функціонування імунного захисту слизових оболонок жіночого репродуктивного тракту, зокрема про роль у захисті та формуванні патології слизових оболонок патерн-розпізнавальних рецепторів. Відмічено значення як гіперактивності, так і зниження експресії тол-подібних рецепторів та можливість впливу на їх функцію за допомогою агоністів і блокаторів.

Ключові слова

Патерн-розпізнавальні рецептори, тол-подібні рецептори, слизова репродуктивного тракту.

Імунна система слизових оболонок жіночого репродуктивного тракту має дві основні, але різноспрямовані функції: з одного боку, утворюючи першу лінію захисту і входячи в систему імунітету, пов'язану зі слизовими оболонками, — *mucosa-associated-lymfoid tissue (MALT)*, реалізує функцію боротьби з мікробами, що є велими біологічно обґрунтованим, враховуючи пограничність розташування і високий ступінь контактів із мікроорганізмами нижніх відділів жіночого репродуктивного тракту. Водночас у верхніх відділах репродуктивного тракту жінки імунна система відіграє роль головного чинника, що спри-

яє розвитку толерантності до антигенів сперми та алоантигенів плода, сприяючи імплантації, підтримці й розвитку вагітності. Імунні чинники відіграють важливу роль на всіх етапах репродуктивного процесу, у тому числі в процесах імплантації, як необхідні елементи для самої можливості запліднення та настання вагітності, зазнаючи суттєвих кількісних та функціональних трансформацій у процесі зміни різноспрямованих стратегічних завдань від контролю над чужорідними антигенами до захисту алоантигенів плода. Унікальність імунітету жіночої статевої сфери в тому, що, незважаючи на анатомічну близькість різних її відділів, спільність запальних

процесів і різницю завдань, у нормі імунна система жінки блискуче справляється зі своїми функціями [1-3].

Одними з основних регуляторів імунної відповіді слизових є різноманітні мікробні антигени фізіологічної мікробіоти та хвороботворних мікроорганізмів. Епітеліальні покриття містять мікробні компартаменти, притаманні конкретному відділу репродуктивного тракту. Підтримання на фізіологічному рівні видового складу та популяційного рівня мікробіоти, формування колонізаційної резистентності слизових несе важливу біологічну функцію, оскільки баланс між протективними й пошкоджуючими мікроорганізмами «програмує» характер імунного оточення та визначає перебіг та виразність запального процесу [4, 5].

Першочергово взаємодія «мікроб — господар» регулюється чинниками природженого імунітету, серед яких значущу роль відіграють патерн-розпізнавальні рецептори — Pattern recognition receptors (PRRs). PRRs розпізнають патоген-асоційовані патерни (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)), які еволюційно розвивались як консервативні вроджені рецептори зі здатністю розпізнавати специфічні мікробні детермінанти з наступною передачею інформації про патоген імунним клітинам, запуском адаптивного імунітету та медіацією продукції цитокінів, необхідних для розвитку ефективного імунітету [5-8]. Серед PRRs особливе місце посідають Toll-likereceptors (TLRs), які виражено експресовані на клітинах слизових репродуктивного тракту та піддаються циклічному гормональному регулюванню. Цікаво, що 9 із 13 типів TLRs представлені в ендометрії, незважаючи на умовний поділ на «нестерильні» та «стерильні» відділи жіночого репродуктивного тракту, серед яких ендометрій умовно належить до «стерильних», що ще раз доводить недавнє визнання неправомірності такого поділу, оскільки 9 типів TLRs, представлених в ендометрії, спрямовані на

розпізнання більшості мікробних лігандів, що було б біологічно необґрунтованим за відсутності таких. Серед усіх PRRs у жіночих репродуктивних шляхах представлено їх велике різноманіття, зокрема це TLRs і NOD-like Receptors і RIG-like Receptors і Dectins і Scavenger Receptors і DAMP receptors [5-8].

Після реагування з мікробними PAMPs більшість TLRs індукують активацію ядерного фактора (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) і продукцію цитокінів переважно по Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88)-залежному шляху. У репродуктивному процесі це має надзвичайне значення, і відмічено, що на фетоплацентарному кордоні та трофобласті TLRs експресуються великою кількістю не тільки імунних, але й неімунних клітин [5, 8, 9].

І знову ж основним регуляторним фактором мукозального імунітету є мікробіота, оскільки нормальна мікробіота підтримує активацію PRRs на імунних та епітеліальних клітинах на стабільному рівні, що визначає продукцію цитокінів на рівні, достатньому для інгібування проліферації патогенних бактерій, водночас порушення мікробіоценозу знижує активність імунної системи слизових, що створює умови для контамінації патогенними збудниками та їх транслокації у верхні відділи репродуктивного тракту [5-7, 10]. Оскільки (як згадувалось вище) після реагування з мікробними PAMPs більшість TLRs індукують активацію ядерного фактора NF κ B і продукцію цитокінів, переважно по MyD88-залежному шляху, то наявність мікробних патернів призводить до гіперактивації TLRs і підтримання хронічного запального процесу при захворюваннях жіночого репродуктивного тракту через продукцію прозапальних медіаторів. Таким чином, порушення мікробіому виступає як важливий чинник дисрегуляції імунної відповіді та імуноопосередкованого хронічного запалення. Цьому існує багато наукових тверджень. Так, показано здатність



збудників репродуктивного тракту, зокрема мікоплазм, генерувати високу експресію TLR2 [Vikki M. Abrahams et al., 2012], показано високу експресію TLR2 при викиднях у ранніх термінах [С.П. Пахомов, О.П. Лебедева та співавт., 2012], високий рівень основних мікробних патернів — ліпополісахаридів (LPS) ендотоксинів та білка теплового шоку 70 (HSP70) у менструальній крові, перитонеальній рідині, еутопічному та ектопічному ендометрії жінок, хворих на ендометріоз [K.N. Khan et al., 2014]. Доведено, що бактеріальний LPS, який є лігандом TLR4, потенційно стимулює макрофаги до продукції прозапальних цитокінів та факторів росту, таких як VEGF, IL-6 та TNF- α ; TLR4 медіують проліферацію ектопічних стромальних клітин [8, 9, 11].

Водночас наукові дослідження показують зв'язок між розладами вагітності та внутрішньоутробними інфекціями, а будь-яка інфекція є носієм консервативної молекули (патерну) для розпізнавання TLRs, отже, ці рецептори залучені в репродуктивний процес. Експериментальні роботи вказують на негативну роль активації TLR4 у розвитку передчасних пологів, викиданих, зокрема, введенням антигенів кишкової палички мишам. Показано, що в клітинах слизової цервікального каналу у вагітних із невиношуванням вагітності інфекційного генезу експресія гена TLR2 зростала в декілька разів порівняно з групою здорових вагітних [10, 11]. Проте між експериментальними і клінічними роботами, які вказують на роль TLRs у формуванні безпліддя в людини, присутній великий розрив і, на відміну від тканини плаценти та нижніх відділів репродуктивного тракту, даних про експресію TLRs в ендометрії людини недостатньо.

Окрім гіперстимуляції PRRs мікробними патернами за умов розвитку запалення, зумовленого мікробами, існує й зворотний бік медалі — дисфункція PRRs та їх здатність адекватно реагувати на мікробні патерни, зумовлена генетично детермінова-

ними чи вторинними чинниками [5, 6, 12, 13].

Розрізняють селективні імунні дефекти TLRs, які супроводжуються зниженням резистентності до мікробів — носіїв відповідних патернів. Зокрема, при дефекті TLR2 спостерігається підвищена чутливість до групи грам(+)-патогенів, відповідно при дефекті TLR4 — зростає вразливість до процесів, спричинених грам(-)-мікроорганізмами, описана підвищена частота захворювань, зумовлених вірусами герпесу 1/2 типів за дефіциту експресії TLR3 [13-17].

Закономірно, що дана проблема різноманіття ефектів як гіперстимуляції, так і дефіциту TLRs та інших PRRs не обійшла осторонь науковців у їх прагненні вплинути на дані стани. Хоча на сьогодні арсенал засобів, здатних регулювати функцію PRRs, невеликий, його потенціал щорічно зростає. Одними з перших кандидатів, які вивчались у даному контексті, є пробіотики. Зокрема, подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження підтвердили здатність лактобактерій у формі вагінальних таблеток знижувати концентрацію прозапальних цитокінів (IL-1 β та IL-6) у жіночих репродуктивних шляхах на прикладі лікування бактеріального вагінозу [17-19].

Активно вивчаються та впроваджуються в практику потенційні терапевтичні можливості використання агоністів TLRs. Існує все більше доказів того, що ліганди для декількох TLRs є потенційно протираксовими агентами, деякі з яких вже були схвалені FDA, і ці сполуки зараз проходять клінічну оцінку. Серед іншого багато робіт демонструють обґрунтування використання лігандів TLRs як ад'ювантів при лікуванні або профілактиці раку шийки матки. Серед існуючих агоністів TLRs, які становлять потенційний інтерес у лікуванні гінекологічних уражень, відмічають: іміквімод, мотолімод, cervarix, CpG-олігодезоксинуклеотид (ODN) [20-22]. Нещодавно досліджені TLR3, 4, 7/8 і 9 аго-

ністи, перспективні як імунотерапевтичні препарати для лікування раку і включені до списку імунотерапевтичних агентів із найвищим потенціалом (вакцина BCG, Polyribonucleoside-polyribocytidylic acid (Poly I: C, Poly ICLC), Imiquimod (TLR7), resiquimod, Idazoquinoline TLR7/8 agonist in humans, Monophosphoryl lipid A, CpG oligodeoxynucleotides (TLR9)) [20, 21].

Враховуючи здатність TLRs після реагування з мікробними PAMPs індукувати активацію NF- κ B і продукцію цитокінів із розвитком відповідних прозапальних асоційованих ефектів, не обійшлась увагою і значущість блокаторів TLRs. Сьогодні багато робіт продемонстрували потенційні терапевтичні можливості використання блокаторів TLRs: зокрема, показано, що антитіла до TLRs і інгібітори сигнальних шляхів TLRs мають значний потенціал як терапевтичні протизапальні засоби. Деякі з них показали свою ефективність у доклінічних моделях і зараз вступили в клініч-

ні випробування. Так, є експериментальні роботи, які показують, що блокування TLRs анти-TLRs моноклональними антитілами сприяє зменшенню розмірів ендометріозних вогнищ [17-19, 22, 23].

Висновки

Таким чином, наявність потенційних лігандів — мікробних патернів у репродуктивних шляхах жінок сприяє прозапальній медіації через активацію TLRs, що може бути причиною хронічного запалення, а зниження активності PRRs призводить до підвищеної схильності до інфекційних уражень.

Регуляція активності PRRs шляхом використання їх агоністів чи блокаторів може бути одним із ключів до розв'язання проблеми профілактики та лікування низки захворювань жіночої репродуктивної сфери.

Надійшла до редакції 20.03.2019 р.

Список використаної літератури

1. Wira C.R. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions / C.R. Wira, J.V. Fahey, C.L. Sentman, P.A. Pioli, L. Shen // *Immunol Rev.* — 2005. — Vol. 206. — P. 306-335.
2. Lee S.K. Immune Cells in the Female Reproductive Tract / S.K. Lee, C.J. Kim, D.J. Kim, J.H. Kang // *Immune Netw.* — 2015. — Vol. 15 (1). — P. 16-26. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713505>
3. Charles R. Regulation of Mucosal Immunity in the Female Reproductive Tract: The Role of Sex Hormones in Immune Protection Against Sexually Transmitted Pathogens / R. Charles, C.R. Wira, J.V. Fahey // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2014. — Vol. 72. — P. 236-258.
4. Гнатко О.П. Системний та локальний імунітет при урогенітальній інфекції у жінок з порушенням репродуктивної функції / О.П. Гнатко, Н.Г. Скурятіна // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* — 2007. — № 1. — С. 37-40.
5. Qian C. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses / C. Qian, X. Cao // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2013. — Vol. 1283. — P. 67-74.
6. Kawai T. & Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 373-384.
7. Kawasaki T. & Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways // *Front. Immunol.* — 2015. — Vol. 5. — P. 461.
8. Lipopolysaccharide and Lipoteichoic Acid-mediated Pro-inflammatory Cytokine Production and Modulation of TLR2, TLR4 and MyD88 Expression in Human Endometrial Cells / N. Rashidi, M. Mirahmadian, M. Jeddi-Tehrani [et al.] // *J. Reprod. Infertil.* — 2015. — Vol. 16, № 2. — P. 72-81.
9. Lipopolysaccharide-Induced Profiles of Cytokine, Chemokine, and Growth Factors Produced by Human Decidual Cells Are Altered by Lactobacillus rhamnosus GR-1 Supernatant / W. Li, S. Yang, S.O. Kim [et al.] // *Reprod. Sci.* — 2014. — Vol. 21, № 7. — P. 939-947.
10. Кремлева Е.А. Характеристика уровня цитокинов и состояния микробиоценоза репродуктивного тракта у женщин с бесплодием / Е.А. Кремлева, С.В. Черкасов, О.Д. Константинова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2012. — № 3. — С. 11-14.
11. Koval H. mRNA TLR2 and TLR4 expression in the endometrium tissue in women with endometriosis associated with infertility / H. Koval, V. Chopiak, A. Kamyshnyi // *Georgian medical News.* — 2015. — Vol. 7-8. — P. 7-12.



12. Vacchelli E. et al. Trial watch: FDA-approved Toll-like receptor agonists for cancer therapy // *Oncoimmunology*. — 2012. — P. 894-907.
13. Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways / Z.L. Chang // *Inflamm. Res.* — 2010, Oct. — Vol. 59 (10). — P. 791-808.
14. Combined toll-like receptor 3/7/9 deficiency on host cells results in T-cell-dependent control of tumour growth / Johanna C. Klein, Katrin Moses, Gennadiy Zelinsky, Simon Sody et al. // *Nat. Commun.* — 2017. — Vol. 8. — P. 14600.
15. Pattern recognitions receptors in immunodeficiency disorders / E. Mortaz, I.M. Adcock, P. Tabarsi, I.A. Darazam, M. Movassaghi, J. Garssen, H. Jamaati, A. Velayati // *Eur. J. Pharmacol.* — 2017, Aug. — Vol. 5. — P. 49-56.
16. Toll-like receptors pathway in common variable immune deficiency (CVID) and X-linked agammaglobulinemia (XLA) // P. Tavasolian, L. Sharifi, A. Aghamohammadi. et al. // *Eur. Cytokine Netw.* — 2018, Nov. 1. — Vol. 29 (4). — P. 153-158.
17. Hemalatha R. Effectiveness of vaginal tablets containing lactobacilli versus pH tablets on vaginal health and inflammatory cytokines: a randomized, double-blind study / R. Hemalatha, P. Mastromarino, B.A. Ramalaxmi, N.V. Balakrishna, B. Sesikeran // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31, № 11. — P. 3097-3105.
18. Kano H. Oral administration of milk fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 to DBA/1 mice inhibits secretion of proinflammatory cytokines / H. Kano, O. Mogami, M. Uchida // *Cytotechnology*. — 2002. — Vol. 40, № 1-3. — P. 67-73.
19. Therapeutic potential of toll-like receptors in treatment of gynecological cancers / R. Moradi-Marjaneh, S.M. Hassanian, M. Hasanzadeh, M. Rezayi, M. Maftouh // *IUBMB Life*. — 2019.
20. Sylvia Adams. Toll-like receptor agonists in cancer therapy // *Immunotherapy*. — 2009, Nov. 1. — Vol. 1 (6). — P. 949-964.
21. Twelve immunotherapy drugs that could cure cancers / M.A. Cheever // *Immunol. Rev.* — 2008, Apr. — Vol. 222. — P. 357-68.
22. Dunne A., Marshall N.A., Mills K.H. TLR based therapeutics // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2011, Aug. — Vol. 11 (4). — P. 404-11.
23. Toll like receptors as a novel therapeutic target for natural products against chronic diseases / A. Narayanankutty // *Curr. Drug Targets*. — 2019, Feb. 22.

Role of the pattern recognition receptors in the pathology of mucosal in women

H.D. Koval, O.P. Gnatko

Abstract

The article briefly presents modern ideas about the functioning of the immune defense of the mucous membranes of the female reproductive tract, in particular, the role of protecting and shaping the pathology of mucous membranes in women pattern recognizing receptors. The importance of both hyperactivation and reduction of expression of the toll-like receptors and the possibility of influencing their function by agonists and blockers were noted.

Keywords: pattern recognition receptors, toll-like receptors, reproductive mucosa.