

ГЕНЕТИКА GENETICS



УДК 618.1:612.017.11

DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1

О.П. Лебедева¹,
Р. Кирко^{2,3}

ЭКСПРЕССИЯ ТОЛЛ-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ЖЕНСКОМ РЕПРОДУКТИВНОМ ТРАКТЕ И ЕЕ ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ (ОБЗОР)

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»,
Университетская площадь, д. 1, г. Воронеж, 394018, Российская Федерация

² Тиранский медицинский университет,
Тирана, Албания

³ Тиранский университетский госпиталь «Королева Жеральдин»,
Тирана, Албания

Автор для переписки: О.П. Лебедева (safonova2@yandex.ru)

Информация для цитирования: Лебедева О.П., Кирко Р. Экспрессия толл-подобных рецепторов в женском репродуктивном тракте и ее гормональная регуляция (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 3. С. 3-17. [Lebedeva OP, Qirko R. Expression of toll-like receptors in the female reproductive tract and its hormone regulation (review). Research Results in Biomedicine. 2018;4(3):3-17 (In Russian)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-1

Аннотация

Актуальность: Толл-подобные рецепторы (TLR) являются основными рецепторами системы врожденного иммунитета, первыми распознающими лиганды бактерий, вирусов, грибов и простейших и инициирующими иммунный ответ. Однако комплексных обзоров, включающих новые данные об экспрессии и функции TLR во всех отделах женских половых путей (в том числе в яичниках и маточных трубах) и влиянии на них половых гормонов, до настоящего времени не проводилось. **Цель исследования:** Провести анализ данных литературы, посвященной экспрессии TLR во влагалище, экто- и эндоцервиксе, матке, маточных трубах и яичниках и ее гормональной регуляции. **Материалы и методы:** Проведен анализ публикаций по теме исследования в базах данных Pubmed, Google Academy, Scopus, Elibrary, ResearchGate, EBSCO за последние 20 лет. **Результаты:** В обзоре представлены новые данные об экспрессии TLR во влагалище, экто- и эндоцервиксе, матке, маточных трубах и яичниках. Описана роль TLR не только в индукции иммунного ответа и обеспечении защиты от инфекций, но и в регуляции капацитации сперматозоидов и в оплодотворении. Дана оценка влияния половых гормонов (эстрадиола, прогестерона) на экспрессию и функцию TLR. **Заключение:** Все отделы женских половых путей экспрессируют TLR. Экспрессия TLR находится под влиянием половых гормонов и является максимальной в секреторную фазу цикла. TLR принимают участие не только в защите репродуктивного тракта от инфекций, но и в процессах репродукции (капацитации, оплодотворении, защите гамет и эмбрионов).

Ключевые слова: толл-подобные рецепторы; TLR; врожденный иммунитет; инфекции; капацитация; оплодотворение; эстрадиол; прогестерон

Olga P. Lebedeva¹,
Robert Qirko^{2,3}

**EXPRESSION OF TOLL-LIKE RECEPTORS
IN THE FEMALE REPRODUCTIVE TRACT
AND ITS HORMONE REGULATION (REVIEW)**

¹ Voronezh State University,
1 Universitetskaya Sq., Voronezh, 394018, Russia

² University of Medicine of Tirana,
Tirana, Albania

³ Queen Geraldine University Hospital of Tirana,
Tirana, Albania

Corresponding author: Olga P. Lebedeva (safonova2@yandex.ru)

Abstract

Background: Toll-like receptors (TLR) are the main receptors of the innate immune system, recognizing ligands of bacteria, viruses, fungi and protozoa and inducing immune response. However, complex reviews of new data about expression and function of TLR in all organs of the female reproductive tract (including fallopian tubes and ovaries) and its hormone regulation have not been carried out. **The aim of the study:** To perform an up-to-date review of the literature concerning expression of TLR in the vagina, ecto- and endocervix, uterus, fallopian tubes and ovaries and its hormone regulation. **Materials and methods:** The analysis of publications over the past 20 years in databases Pubmed, Google Academy, Scopus, Elibrary, ResearchGate, EBSCO has been carried out. **Results:** The review presents new data on the expression of TLR in the vagina, ecto- and endocervix, uterus, fallopian tubes and ovaries. The role of TLR is described not only in inducing an immune response and providing protection against infections, but also in regulating the capacitation of spermatozoa and in fertilization. The effect of sex hormones (estradiol, progesterone) on expression and TLR function is estimated. **Conclusion:** TLR expression was found in all organs of the female reproductive tract. Expression of TLR is under the influence of sex hormones and is the maximum in the secretory phase of the menstrual cycle. TLR take part not only in defense of the reproductive tract against infections, but also in reproduction (capacitation of spermatozoa, fertilization, protection of gametes and embryos).

Keywords: toll-like receptors; TLR; innate immunity; infections; capacitation; fertilization; estradiol; progesterone

Введение. Особенностью репродуктивной системы женщины является ее способность осуществлять защиту от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, обеспечивать оплодотворение и развитие плода, а также поддерживать тканевой гомеостаз в ответ на физиологическую травму тканей (десквамацию эндометрия, овуляцию).

Основными звеньями антиинфекционной защиты репродуктивного тракта явля-

ются эпителий слизистой оболочки, клетки иммунной системы и продуцируемые ими биологически активные вещества, а также нормальная микрофлора влагалища. Все эти компоненты зависят от эндо- и экзогенных воздействий, главными из которых являются эндокринные.

Первой линией иммунной защиты является система врожденного (неспецифического) иммунитета, способная распознавать консервативные структуры бактерий, виру-

сов, грибов, простейших, а также вещества, образующиеся при повреждении клеток организма хозяина.

TLR и их сигнальные пути

Основными рецепторами системы врожденного иммунитета являются Толл-подобные рецепторы (TLR). TLR экспрессируются на эпителиальных клетках, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, нейтрофилах и натуральных киллерах [1, 2]. Есть также данные о том, что TLR есть и на клетках системы адаптивного (приобретенного) иммунитета – Т- и В-лимфоцитах [3]. TLR способны запускать и регулировать интенсивность иммунного ответа, стимулируя синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов и активируя систему адаптивного иммунитета.

У человека существует 10 TLR, каждый из которых связывается со специфическими лигандами. В целом лиганды TLR можно разделить на две большие группы: патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (danger-associated molecular patterns, DAMPs) [2]. Спектр натуральных и синтетических лигандов, способных активировать TLR, широко описан в литературе [4, 5, 6]. Основные лиганды и сигнальные пути TLR представлены на рисунках 1 и 2.

TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 и TLR10 располагаются на клеточной мембране и распознают бактериальные лиганды. TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 экспрессируются в цитоплазматических органеллах, преимущественно в эндосомах, лизосомах,

эндолизосомах и эндоплазматическом ретикулуме. TLR3 распознает двухцепочечную РНК вирусов, TLR7 и TLR8 распознают преимущественно собственную и вирусную одноцепочечную РНК. TLR9 распознает неметилированную ДНК, преимущественно бактериальной природы [6, 7]. Лиганд TLR10 неизвестен, но предполагают, что он имеет бактериальную природу [8].

Все TLR, за исключением TLR3, используют MyD88-зависимый путь передачи сигнала. TLR3 использует для передачи сигнала адаптерную молекулу TRIF (MyD88-независимый путь передачи сигнала). TLR4 является единственным рецептором, который может использовать для передачи сигнала как MyD88, так и TRIF. Для его активации также необходим белок TRAM. В конечном итоге все вышеуказанные сигнальные пути активируют нуклеарный фактор-кВ (NF-кВ) и активаторный белок-1 (AP-1). Эта особенность является общей для всех TLR и приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, основными из которых являются интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 и TLR9 также активируют интерферон-регулирующий фактор (IRF) 3 и/или IRF7, что приводит к синтезу интерферонов α и β [6, 9].

TLR обнаружены во всех отделах женской репродуктивной системы. В настоящее время доказано их участие не только в защите от неспецифических и специфических микроорганизмов, но и в регуляции овуляции, капацитации сперматозоидов, оплодотворении, имплантации, течения беременности и родов [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

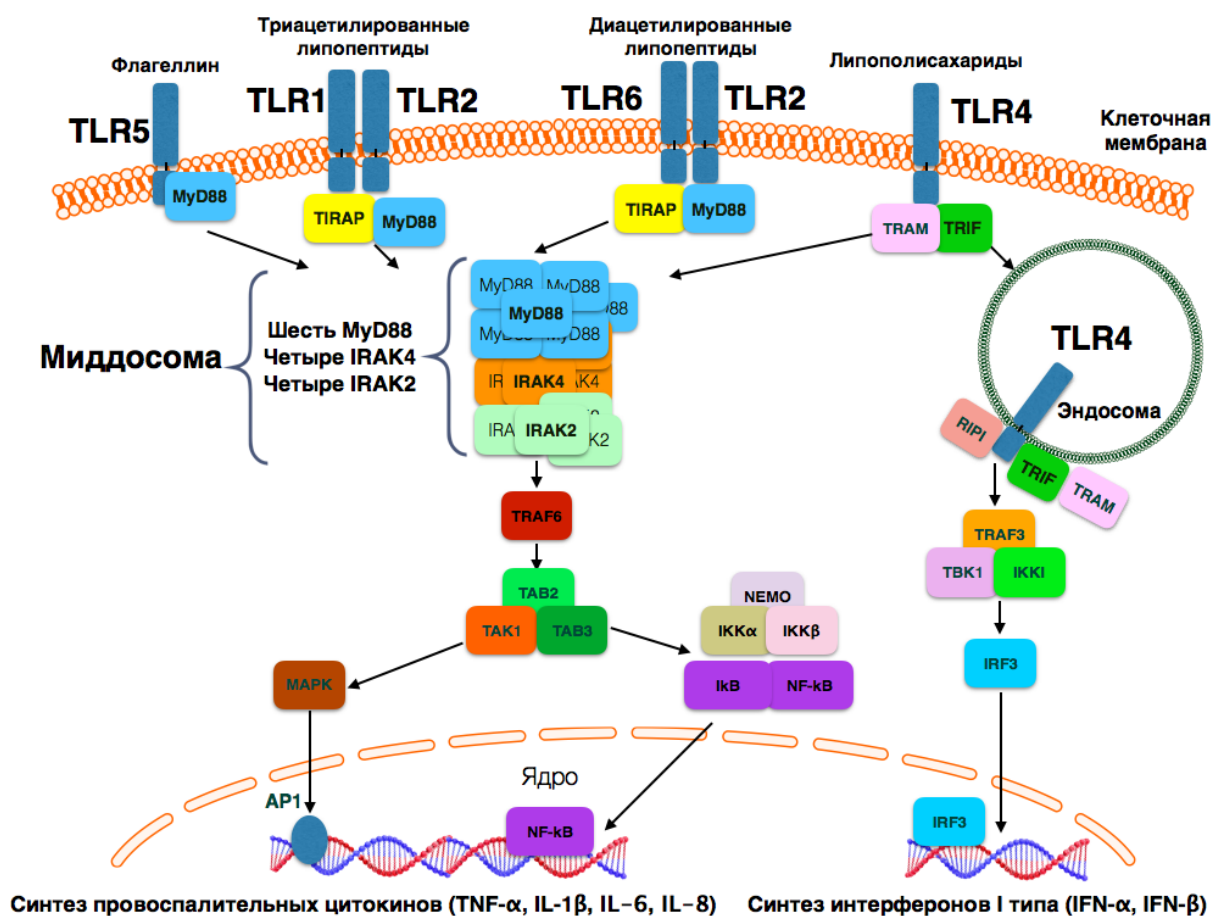


Рис. 1. TLR, распознающие преимущественно бактериальные лиганды, и их сигнальные пути (по S. Pandey et al. (2015) [6], в модификации)

Fig. 1. TLR, recognizing predominantly bacterial ligands, and their signal pathways (by S. Pandey et al. (2015) [6], in modification)

Экспрессия TLR в женском репродуктивном тракте

Влагалище и шейка матки. Эпителиоциты влагалища, влагалищной части шейки матки и эндоцервикса экспрессируют все типы TLR. TLR2 также экспрессируются в гладкомышечных клетках влагалища,

TLR5 – в гладкомышечных клетках влагалища и эндотелии его сосудов, а TLR3 и TLR6 – в стромальных фибробластах. В шейке матки экспрессия TLR1, TLR2 и TLR4 обнаружена в гладкомышечных клетках, TLR5 – в гладкомышечных клетках и эндотелии сосудов, TLR3 – в стромальных фибробластах [15].

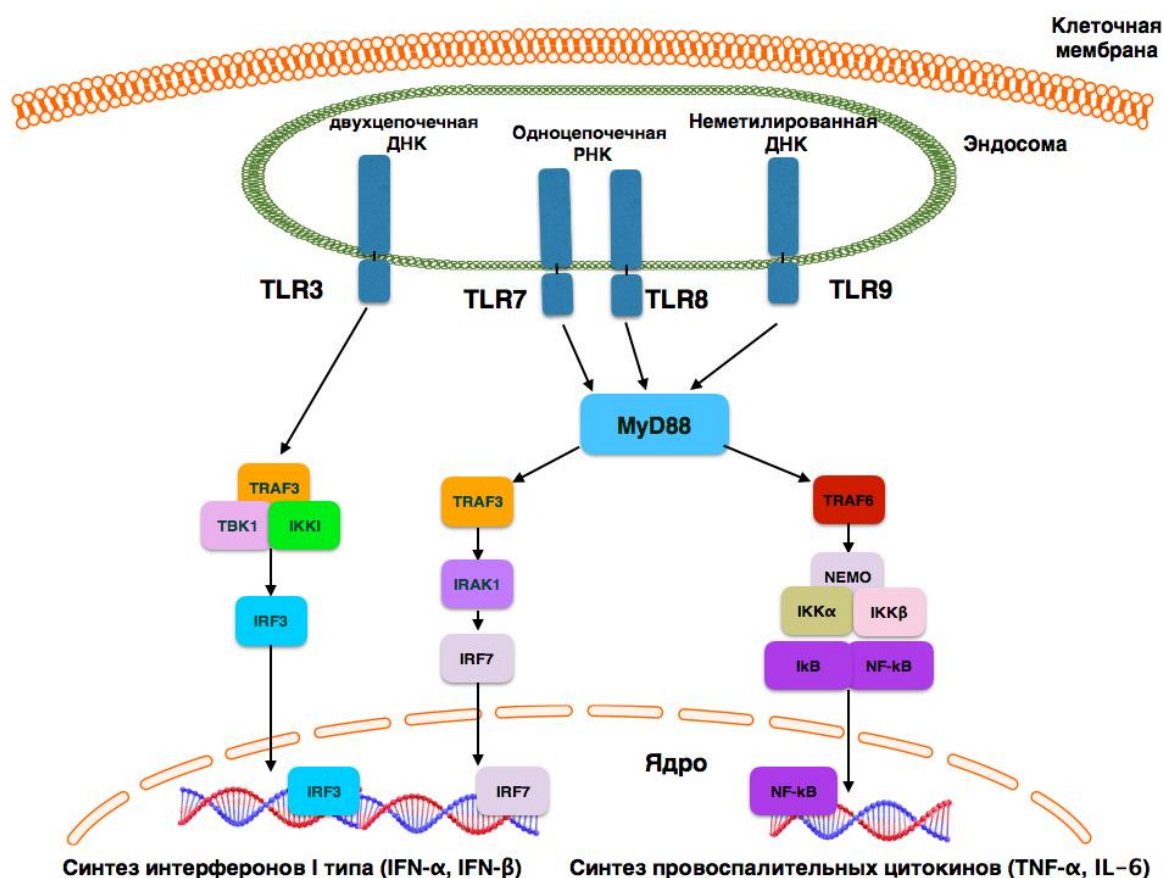


Рис. 2. TLR, распознающие преимущественно вирусные лиганды, и их сигнальные пути (по S. Pandey et al. (2015) [6], в модификации)

Fig. 2. TLR, recognizing predominantly viral ligands, and their signal pathways (by S. Pandey et al. (2015) [6], in modification)

Известно, что экспрессия TLR2 и TLR4 гораздо меньше в нижних отделах женских половых путей по сравнению с верхними отделами. Это свидетельствует о том, что индукция иммунного ответа в нижних отделах половых путей значительно снижена в связи с наличием собственной нормальной микрофлоры, в то время как верхние отделы способны индуцировать выраженный иммунный ответ при попадании микроорганизмов [18]. В то же время TLR7, TLR8 и TLR9 равномерно экспресси-

руются на протяжении всех отделов женских половых путей, что свидетельствует о том, что распознавание вирусов происходит в них практически одинаково [19, 20].

Эндометрий. В эпителиальных клетках и строме эндометрия экспрессируются все типы TLR [21, 22]. Экспрессия TLR на уровне матричной РНК (мРНК), белка, а также наличие функционального ответа на лиганды (выработка цитокинов) представлены в таблице 1 [23].

Таблица 1

Экспрессия мРНК и белка TLR, а также их функциональный ответ в клетках эпителия и стромы эндометрия (по Sheldon I.M., Bromfeld J.J., 2011 [23], с дополнениями)

Table 1

mRNA and protein expression of TLR and their function in epithelial cells and stroma of endometrium (by Sheldon I.M., Bromfeld J.J., 2011 [23], with additions)

Рецептор	мРНК	Белок	Функция
TLR1	Эпителий [24]	Эпителий [29]	Эпителий [31]
TLR2	Эпителий [24, 25] Строма [25, 26]	Эпителий [18, 25, 29] Строма [25]	Эпителий [31]
TLR3	Эпителий [24, 25, 27]	Эпителий [29, 30]	Эпителий [27]
TLR4	Эпителий [24, 26] Строма [25, 26]	Эпителий [18, 26, 29, 30] Строма [25, 26]	Эпителий [26, 31] Строма [26]
TLR5	Эпителий [24]	Эпителий [29]	Эпителий [32]
TLR6	Эпителий [24, 27]	Эпителий [29]	
TLR7	Эпителий [27]	Эпителий [28] Строма [28]	Эпителий [19]
TLR8	Эпителий [27]	Эпителий [28] Строма [28]	Эпителий [19]
TLR9	Эпителий [24] Строма [28]	Эпителий [28] Строма [28]	Эпителий [19]
TLR10	Не выделен/ Эпителий [24, 27]	Эпителий [28] Строма [28]	Лиганд неизвестен

TLR1 также экспрессируется в натуральных киллерах, эндотелии и гладкомышечных клетках матки, TLR2 – в натуральных киллерах, TLR3 и TLR7 – клетках стромы и натуральных киллерах, TLR4 – в гладкомышечных клетках и натуральных киллерах, TLR8, TLR9 и TLR10 – в клетках стромы [15].

Маточные трубы. Маточные трубы представляют собой орган, выполняющий важную роль в трансфере гамет, завершении их созревания, оплодотворении, раннем развитии эмбриона и его транспорте в полость матки [33]. В маточной трубе выделяют 3 слоя: слизистая оболочка, мышечный и серозный слой. Слизистая оболочка представлена однослойным цилиндрическим реснитчатым эпителием, между клетками которого имеются низкие эпителиальные секреторные клетки [34]. Эпителий маточных труб подвергается циклическим изменениям под действием эстрогенов и прогестерона [33].

Эпителий маточных труб функционирует как часть системы врожденного имму-

нитета, осуществляя защиту от патогенов, попадающих в верхние отделы половых путей. В маточных трубах была выявлена экспрессия мРНК TLR 1-10, а также белка их сигнального пути MyD88 и рецептора CD14 (образующего комплекс с TLR4 на клетках миелоидного ряда для распознавания липополисахаридов) [17, 18, 19]. Экспрессия TLR 1-6 в маточных трубах на уровне белка была выявлена методом иммуногистохимического анализа [18, 29]. Экспрессия TLR4 на уровне мРНК и белка была также выявлена в стромальных фибробластах маточных труб [35]. Однако в одном исследовании не удалось выявить экспрессию мРНК TLR10 в эпителии маточных труб у пациенток с менопаузой [36].

F. Amjadi et al. (2018) при отдельном культивировании клеток реснитчатого эпителия и секреторных клеток маточных труб, полученных интраоперационно, установили, что они имеют различную экспрессию TLR (табл. 2).

Таблица 2

Экспрессия мРНК и белка TLR реснитчатыми и секреторными эпителиальными клетками и клетками стромы маточных труб (по Amjadi F. et al., 2018) [7]

Table 2

mRNA and protein expression of TLR by ciliated and non-ciliated (secretory) cells of the fallopian tubes (by Amjadi F. et al., 2018) [7]

Рецептор	Реснитчатый эпителий		Секреторный эпителий		Строма
	РНК	Белок	РНК	Белок	
TLR1	+	+	+	+	-
TLR2	+	+	+	+	-
TLR3	+	+	+	+	-
TLR4	+	+	+	+	-
TLR5	+	+	+	+	-
TLR6	+	+	+	+	-
TLR7	+	+	+	+	±
TLR8	+	+	+	+	-
TLR9	+	+	+	-	±
TLR10	+	+	+	-	-

Методом иммуногистохимического исследования на уровне белка в клетках реснитчатого эпителия была выявлена экспрессия TLR 1-10, в то время как в клетках секреторного – только TLR 1-8. В клетках стромы наблюдалась только слабая экспрессия TLR7 и TLR9, в то время как остальные TLR не экспрессировались совсем. На уровне мРНК TLR 1-10 экспрессировались как в клетках реснитчатого эпителия, так и в секреторных клетках маточных труб. Тем не менее, в клетках реснитчатого эпителия экспрессия мРНК TLR 1-10 была достоверно выше. Выработка IL-6 и IL-8 в ответ на пептидогликан, полицитидиловую кислоту (poly I:C), CpG, форбол миристат ацетат, флагеллин и локсорибин также была достоверно выше в клетках реснитчатого эпителия. В то же время в другом исследовании не было выявлено активации TLR2 в эпителии маточных труб в ответ на зимозан (лиганд дрожжеподобных грибов) [36].

Роль экспрессии TLR в маточных трубах пока изучена недостаточно. Известно, что, наряду с распознаванием и элиминацией патогенов, они участвуют в процессах репродукции. Так, может происходить физиологическая стимуляция TLR3 и TLR5 в маточных трубах компонентами спермы, что, вероятно, необходимо для создания

среды, обеспечивающей сохранность гамет и зиготы [37].

Стимуляция TLR приводит к выработке провоспалительных цитокинов и простагландинов, повышающих проницаемость сосудистой стенки и стимулирующих мышечные сокращения. IL-6 и IL-8, выработка которых увеличивается при стимуляции TLR, являются основными медиаторами воспалительного процесса. Однако их функция также не исчерпывается участием в иммунном ответе. Известно, что они принимают участие в дифференцировке клеток и развитии эмбриона [38].

Маточные трубы также играют большую роль в транспорте сперматозоидов, гамет и зиготы. Известно, что движения реснитчатого эпителия меняются в зависимости от уровня гормонов. Неблагоприятными факторами, нарушающими подвижность реснитчатого эпителия, являются инфекции, курение, а также эндометриоз [39, 40]. TLR способны распознавать как экзогенные, так и эндогенные лиганды и реагировать на них. В ответ на присутствие липополисахаридов в маточной трубе наблюдается увеличение движения секрета и частоты мерцания ресничек [41]. Также известно, что сигаретный дым, так же как и липополисахариды бактерий, способен стимулировать продукцию IL-8 в макрофагах путем активации TLR4

[42]. Однако влияние компонентов сигаретного дыма на экспрессию и функцию TLR в маточных трубах пока еще не изучалось. Тем не менее, можно предположить, что TLR играют более важную роль в защите от инфекций и в процессах репродукции, чем предполагалось ранее.

Яичники. Доказано, что TLR 1-9 экспрессируются гранулезными клетками и поверхностным эпителием яичника. В клетках стромы яичника большинство TLR не экспрессируются или выявляются в очень незначительном количестве (табл. 3) [43]. Экспрессия TLR10 в данной работе не изучалась.

Также была выявлена экспрессия TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR9 и TLR10 в клетках яйценосного бугорка (stimulus oophorus), полученных у пациенток, которым проводилось экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [44].

Исследование роли TLR эпителия яйценосного бугорка в процессах репродукции

проводилось в эксперименте на мышах, у которых была выявлена экспрессия TLR2, TLR4, TLR8 и TLR9 [16, 45]. Перед овуляцией в яйценосном бугорке синтезируется матрикс, содержащий большое количество длинных фрагментов гиалуроновой кислоты, которые не распознаются TLR [46]. Однако во время овуляции яйцеклетка, окруженная клетками яйценосного бугорка, попадает в маточную трубу. При половом контакте сперматозоиды в результате акросомальной реакции выделяют гиалуронидазу, которая расщепляет длинные цепи гиалуроновой кислоты до коротких фрагментов, стимулирующих TLR2 и TLR4. Это приводит к выработке цитокинов и хемокинов через активацию NF-κB. Они, в свою очередь, стимулируют капацитацию сперматозоидов, тем самым увеличивая вероятность оплодотворения [45]. Тем не менее, мыши, нокаутированные по TLR4, успешно размножаются при выращивании в стерильных условиях [47, 48].

Таблица 3

Экспрессия TLR 1-9 на уровне белка, выявленная иммуногистохимическим методом, в яичнике (по Zhou M. et al., 2009) [43]

Table 3

Protein expression of TLR 1-9 in the ovary, detected by immunohistochemistry (by Zhou M. et al., 2009) [43]

	Эпителий	Строма
TLR1	+	-
TLR2	+++	±
TLR3	+++	-
TLR4	+++	±
TLR5	+++	-
TLR6	++	+
TLR7	+	-
TLR8	++	±
TLR9	+	±

TLR также способны распознавать лиганды микроорганизмов в фолликулярной жидкости. Так, на модели животных (крысы) было показано, что липополисахариды стимулируют атрезию фолликулов и апоптоз гранулезных клеток, уменьшают выработку прогестерона [49], а *in vitro* снижают способность гранулезных клеток синтезировать эстрадиол [50]. Так как на грану-

лезных клетках находятся TLR, которые первыми распознают липополисахариды, можно предположить, что данные эффекты опосредуются через них. TLR4, как отмечалось выше, способен распознавать также и компоненты табачного дыма. Известно, что они присутствуют в том числе и в тканях яичника, в том числе в фолликулярной жидкости [39]. Однако влияние компонентов

табачного дыма на экспрессию и функцию TLR в гранулезных клетках не изучалось.

Влияние липополисахаридов на процесс оплодотворения было установлено при проведении ЭКО еще в 80-е годы прошлого века. Так, частота возникновения беременности составляла только 8%, если концентрации липополисахаридов в культуральной среде была >1 нг/мл, по сравнению с 32% в тех случаях, когда липополисахариды в культуральной среде не обнаруживались [51].

У пациенток с бедным ответом яичников в клетках фолликулярной жидкости (гранулезные клетки, клетки яйценосного бугорка), полученной при пункции фолликулов в программах ЭКО, было выявлено увеличение экспрессии мРНК TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6 по сравнению с пациентками того же возраста (< 35 лет) с нормальным овариальным ответом. При этом в фолликулярной жидкости у пациенток с бедным ответом яичников наблюдалось увеличение провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и фактора ингибирования миграции макрофагов (MIF)), синтезируемых при стимуляции вышеуказанных рецепторов [52]. Авторы предполагают, что активация TLR приводит к Fas-зависимой индукции апоптоза фолликулов. Кроме того, IL-6 снижает активность ароматазы в фолликулах, а IL-8 является хемокином для лимфоцитов и макрофагов. Они, в свою очередь, способствуют высвобождению активных форм кислорода, активирующих TLR2 и TLR6. Это может приводить к формированию порочного круга. Таким образом, наличие бактериальной инфекции в придатках матки и/или избыточный иммунный ответ на нее может быть причиной нарушений процесса фолликулогенеза.

Гормональная регуляция экспрессии TLR в женском репродуктивно тракте

Женский репродуктивный тракт в течение менструального цикла находится под влиянием половых гормонов [20].

Хотя TLR экспрессируются в женских половых путях в течение всего менструального цикла, экспрессия TLR 2-6, TLR9 и

TLR10 достоверно выше в секреторную фазу цикла [21, 28, 53, 54].

В фолликулярную фазу цикла, когда уровень прогестерона является наименьшим, уровень эстрадиола является наиболее высоким. Это может свидетельствовать об ингибирующем эффекте эстрадиола и/или стимулирующем влиянии прогестерона на экспрессию TLR в женских половых путях, особенно в эндометрии [17].

Чтобы установить влияние половых гормонов на экспрессию и функцию TLR, были проведены исследования на культурах клеток и выявлено, что эстрадиол *in vitro* снижает экспрессию мРНК TLR4 в фибробластах матки и мРНК TLR2 и TLR6 в клеточной линии эпителия влагалища VK2, но не влияет на экспрессию других TLR [55, 56].

Прогестерон увеличивает экспрессию TLR4 в фибробластах, что позволяет предположить, что эти клетки более чувствительны к бактериальным патогенам в секреторной фазе цикла [25].

Эстрадиол также влияет на функцию TLR. Он подавляет секрецию MIF, IL-6 и IL-8, вызванную липополисахаридами (лигандами TLR4) и poly I:C (лигандом TLR3) в клетках эпителия матки [27, 38]. Прогестерон не оказывает влияния на синтез цитокинов, индуцированный poly I:C [55].

Кроме того, эстрадиол способен непосредственно влиять на NF-κB – ключевой белок сигнального пути TLR, ограничивая его транслокацию из цитоплазмы в ядро (и тем самым препятствуя запуску транскрипции генов цитокинов) и предотвращая деградацию ингибиторов NF-κB [57, 58]. Эстрадиол также стимулирует синтез секреторного ингибитора лейкоцитарных протеаз (SLPI) – антимикробного пептида с выраженным противовоспалительным действием, который способен ингибировать экспрессию NF-κB [59].

Zandieh et al. (2016) исследовали влияние эстрадиола и прогестерона в концентрациях, соответствующих фазам цикла, в культуре эпителиальных клеток **маточных труб** OE-E6/E7, экспрессирующих мРНК TLR 1-6. Авторы не выявили различий в

экспрессии TLR в ответ на различные концентрации эстрадиола и прогестерона при их раздельном применении. Однако при изучении влияния комбинации данных гормонов, соответствующих различным фазам цикла, было выявлено увеличение экспрессии мРНК TLR 1-6 в сочетании их концентраций, соответствующих окну имплантации. При использовании антагониста эстрогеновых рецепторов фульвестранта и антагониста прогестероновых рецепторов мифепристона происходило подавление экспрессии TLR, индуцированной комбинированным действием эстрадиола и прогестерона [17].

Таким образом, экспрессия TLR в маточных трубах зависит от комбинированного действия эстрогенов и прогестерона и, так же как и в эндометрии, является максимальной в секреторную фазу цикла. По-видимому, это связано с необходимостью обеспечения максимальной защиты оплодотворенной яйцеклетки во время ее движения по маточной трубе.

На экспериментальной модели (мыши) было показано, что экспрессия TLR4 в **яичнике** увеличивается под действием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и амфирегулина, который является лигандом рецептора эпидермального фактора роста (EGF) [16].

Известно, что половые гормоны влияют на функцию TLR не только в органах женского репродуктивного тракта, но и в клетках периферической крови [60]. Было показано, что в фолликулярную фазу наблюдаются более низкие уровни IL-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) при стимуляции агонистами TLR2; IL-1 β , IL-6 и TNF- α при стимуляции липополисахаридами (лигандами TLR4) и IL-1 β и TNF- α при стимуляции флагеллином (лигандом TLR5) по сравнению с лютеиновой фазой менструального цикла.

Заключение. Таким образом, экспрессия TLR в женском репродуктивном тракте неравномерна. Она отличается в нижних и верхних отделах половых путей. Нижние отделы адаптированы к нестерильной и постоянно меняющейся среде, содержащей

разнообразные микроорганизмы, в то время как в верхних отделах задачей иммунной системы является поддержание стерильности, необходимой для развития эмбриона. TLR экспрессируются в маточных трубах и яичниках, принимая участие в защите гамет и зиготы, а также капилитации сперматозоидов и оплодотворении.

Экспрессия TLR в женском репродуктивном тракте зависит от уровней половых гормонов и является максимальной в секреторную фазу цикла. По-видимому, это связано с необходимостью поддержания стерильной среды в момент продвижения яйцеклетки, а затем и зиготы в полость матки. Роль TLR в процессах репродукции еще только изучается, но полученные данные уже говорят о том, что она гораздо шире, чем защита органов репродуктивной системы от патогенов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МД-2326.2017.7.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Iwasaki A., Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system // Science. 2010. Vol. 327(5963). P. 291-295.
2. Evaluation of immunological interaction between spermatozoa and fallopian tube epithelial cells / Z. Zandieh [et al.] // Andrologia. 2015. N 47. P. 1120-30.
3. Iwasaki A., Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system // Nature immunology. 2015. Vol. 16(4). P. 343-353.
4. Толл-подобные рецепторы женского репродуктивного тракта и их лиганды / О.П. Лебедева [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. Т. 12, N 22. С. 31-35.
5. Toll-подобные рецепторы и их адапторные молекулы. Обзор / А.И. Тухватулин [и др.] // Биохимия. 2010. Т. 75, N 9. С. 1224-1243.
6. Pandey S., Kawai T., Akira S. Microbial sensing by toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors // Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2015. Vol. 7(1). P. a016246.
7. Variable localization of Toll-like receptors in human fallopian tube epithelial cells /

- F. Amjadi [et al.] // Clinical and experimental reproductive medicine. 2018. Vol. 45(1). P. 1-9.
8. Human TLRs 10 and 1 share common mechanisms of innate immune sensing but not signaling / Y. Guan [et al.] // The Journal of Immunology. 2010. Vol. 184(9). P. 5094-5103.
9. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
10. Лебедева О.П. Прогнозирование, ранняя диагностика и обоснование профилактики инфекционно-воспалительных осложнений гестационного процесса [дисс. ... д. мед.наук]. Москва: РУДН, 2014.
11. Роль Толл-подобных рецепторов врожденного иммунитета в развитии акушерской и гинекологической патологии / О.П. Лебедева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. N 1. С. 19-26.
12. Kannaki T.R., Shanmugam M., Verma P.C. Toll-like receptors and their role in animal reproduction // Anim Reprod Sci. 2011. N 125. P. 1-12.
13. Expression of TLR1-10 and caspase-3 alfa at women with early miscarriages / O. Lebedeva [et al.] // Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia. 2013. Vol. 35(1). P. 270-271.
14. Liu Z., Shimada M., Richards J.S. The involvement of the Toll-like receptor family in ovulation // J Assist Reprod Genet. 2008. N 25. P. 223-8.
15. Nasu K., Narahara H. Pattern recognition via the Toll-like receptor system in the human female genital tract // Mediators Inflamm. 2010. N 2010. P. 976024.
16. Shimada M., Hernandez-Gonzalez I., Gonzalez-Robanya I., et al. Induced expression of pattern recognition receptors in cumulus oocyte complexes: novel evidence for innate immune-like functions during ovulation. Mol Endocrinol. 2006. N 20. P. 3228- 39.
17. The effect of estradiol and progesterone on Toll like receptor gene expression in a human fallopian tube epithelial cell line / Z. Zandieh [et al.] // Cell Journal (Yakhteh). 2016. Vol. 17(4). P. 678-91.
18. Differential expression of Toll-like receptors 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract / P.A. Pioli [et al.] // Infect Immun. 2004. N 72. P. 5799-806.
19. Functional expression of pattern recognition receptors in tissues of the human female reproductive tract / K.M. Hart [et al.] // Journal of Reproductive Immunology. 2009. Vol. 80(1-2). P. 33-40.
20. Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract // Nature reviews Immunology. 2015. Vol. 15(4). P. 217-30.
21. Aflatoonian R., Fazeli A. Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression // J Reprod Immunol. 2008. Vol. 77(1). P. 7-13.
22. Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells / T.M. Schaefer [et al.] // Immunology. 2004. N 112. P. 428-36.
23. Sheldon I.M., Bromfield J.J. Innate immunity in the human endometrium and ovary // American Journal of Reproductive Immunology. 2011. Vol. 66(s1). P. 63-71.
24. Expression of toll-like receptors in human endometrial epithelial cells and cell lines / S.L. Young [et al.] // Am J Reprod Immunol. 2004. N 5267-73.
25. Expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle / T. Hirata [et al.] // J Reprod Immunol. 2007. N 74. P. 53-60.
26. Evidence for the presence of Toll-like receptor 4 system in the human endometrium / T. Hirata [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2005. Vol. 90(1). P. 548-556.
27. Innate immunity in the human female reproductive tract: antiviral response of uterine epithelial cells to the TLR3 agonist poly(I:C) / T.M. Schaefer [et al.] // J Immunol. 2005. N 174. P. 992-1002.
28. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium / R. Aflatoonian [et al.] // Hum Reprod. 2007. N 22. P. 586-593.
29. Fazeli A., Bruce C., Anumba D.O. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans // Human Reproduction. 2005. Vol. 20(5). P. 1372-1378.
30. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium / S. Allhorn [et al.] // Reprod Biol Endocrinol 2008. N 6. P. 40.
31. Crane-Godreau M.A., Wira C.R. CCL20/macrophage inflammatory protein 3 α and tumor necrosis factor alpha production by primary uterine epithelial cells in response to treatment with lipopolysaccharide or Pam3Cys // Infection and Immunity. 2005. Vol. 73(1). P. 476-484.
32. Expression and function of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cell lines / W. Aboussahoud [et al.] // Journal of reproductive immunology. 2010. Vol. 84(1). P. 41-51.
33. Lyons R.A., Saridogan E., Djahanbakhch O. The reproductive significance of human

fallopian tube cilia // Hum Reprod Update. 2006. N 12. P. 363-72.

34. Василевская Л.Н. Гинекология: учебник. Ростов-на-Дону: Феникс, 2009.

35. Human oviductal stromal fibroblasts, but not oviductal epithelial cells, express Toll-like receptor 4: the site-specific mucosal immunity of the human fallopian tube against bacterial infection / H. Iton [et al.] // Am J Reprod Immunol. 2006. Vol. 56(2). P. 91-101.

36. Antiviral responses of human fallopian tube epithelial cells to Toll-like receptor 3 agonist poly(I:C) / M. Ghosh [et al.] // Fertil Steril. 2008. Vol. 89(5 Suppl). P. 1497-506.

37. Evaluation of immunological interaction between spermatozoa and fallopian tube epithelial cells / Z. Zandieh [et al.] // Andrologia. 2015. N 47. P. 1120-30.

38. Du M.R., Wang S.C., Li D.J. The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy // Cell Mol Immunol. 2014. N 11. P. 438-48.

39. Effects of cigarette smoking on reproduction / C. Dechanet [et al.] // Human Reproduction Update. 2011. Vol. 17(1). P. 76-95.

40. Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes / J. Raidt [et al.] // Hum Reprod. 2015. N 30. P. 2871-80.

41. O'Doherty A.M., Di Fenza M., Kolle S. Lipopolysaccharide (LPS) disrupts particle transport, cilia function and sperm motility in an ex vivo oviduct model // Sci Rep. 2016. N 6. P. 24583.

42. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages / K. Karimi [et al.] // Respiratory research. 2006. Vol. 7(1). P. 66.

43. Toll-like receptor expression in normal ovary and ovarian tumors / M. Zhou [et al.] // Cancer Immunol Immunother. 2009. N 58. P. 1375-1385.

44. Abnormal expression of TLRs may play a role in lower embryo quality of women with polycystic ovary syndrome / B.X. Gu [et al.] // Systems biology in reproductive medicine. 2016. Vol. 62(5). P. 353-358.

45. Hyaluronan fragments generated by sperm-secreted hyaluronidase stimulate cytokine/chemokine production via the TLR2 and TLR4 pathway in cumulus cells of ovulated COCs, which may enhance fertilization / M. Shimada [et al.] // Development. 2008. N 135. P. 2001-2011.

46. Richards JS. Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization // Mol Cell Endocrinol. 2005. N 234. P. 75-79.

47. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the LPS gene product / K. Hoshino [et al.] // J Immunol. 1999. N 162. P. 3749-3752.

48. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene / A. Poltorak [et al.] // Science. 1998. N 282. P. 2085-2088.

49. Besnard N., Horne E.A., Whitehead S.A. Prolactin and lipopolysaccharide treatment increased apoptosis and atresia in rat ovarian follicles. Acta Physiol Scand 2001. N 172. P. 17-25.

50. Taylor C.C., Terranova P.F. Lipopolysaccharide inhibits in vitro luteinizing hormone-stimulated rat ovarian granulosa cell estradiol but not progesterone secretion. Biol Reprod. 1996. N 54. P. 1390-1396.

51. Endotoxins in culture medium for human in vitro fertilization / S. Fishel [et al.] // Fertil Steril. 1988. N 49. P. 108-111.

52. Toll-like receptors expression in follicular cells of patients with poor ovarian response / S.A. Taghavi [et al.] // International journal of fertility and sterility. 2014. Vol. 8(2). P. 183-192.

53. Human endometrial epithelial cells cyclically express Toll-like receptor 3 (TLR3) and exhibit TLR3-dependent responses to dsRNA / R.L. Jorgenson [et al.] // Hum. Immunol. 2005. N 66. P. 469-482.

54. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium / Z. Lin [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. 2009. N 61. P. 338-345.

55. 17beta-estradiol suppresses TLR3-induced cytokine and chemokine production in endometrial epithelial cells / M.J. Lesmeister [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. 2005. N 3. P. 74.

56. Wagner R., Johnson S. Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to Candida albicans // J. Biomed. Sci. 2012. N 19. P. 58.

57. 17beta-Estradiol inhibits inflammatory gene expression by controlling NF-kappaB intracellular localization / S. Ghisletti [et al.] // Mol. Cell Biol. 2005. N 25. P. 2957-2968.

58. Murphy A.J., Guyre P.M., Pioli P.A. Estradiol suppresses NF-kappaB activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages // J. Immunol. 2010. N 184. P. 5029-5037.

59. Secretory leucoprotease inhibitor binds to NF-kappaB binding sites in monocytes and inhibits p65 binding / C.C. Taggart [et al.] // J. Exp. Med. 2005. N 202. P. 1659-1668.

60. Menstrual Cycle Influences Toll-Like Receptor Responses / U. Dennison [et al.] // Neuro-immunomodulation 2012. N 19. P. 171-179.

References

1. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*. 2010;327(5963):291-295.
2. Sheldon IM, Owens SE, Turner ML. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. *Journal of reproductive immunology*. 2017;119:67-73.
3. Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature immunology*. 2015;16(4):343-353.
4. Lebedeva OP, Kalutsky PV, Pakhomov SP, et al. [Toll-like receptors and their ligands] *Scientific bulletin of Belgorod State University: Medicine and Pharmacy*. 2010;12(22):31-35. Russian.
5. Tukhvatullin AI, Logunov DY, Scherbini DN, et al. [Toll-like receptors and their accessory molecules. Review]. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75(9):1224-1243. Russian.
6. Pandey S, Kawai T, Akira S. Microbial sensing by toll-like receptors and intracellular nucleic acid sensors. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2015;7(1):a016246.
7. Amjadi F, Zandieh Z, Salehi E, et al. Variable localization of Toll-like receptors in human fallopian tube epithelial cells. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2018;45(1):1-9.
8. Guan Y, Ranoa DRE, Jiang S, et al. Human TLRs 10 and 1 share common mechanisms of innate immune sensing but not signaling. *The Journal of Immunology*. 2010;184(9):5094-5103.
9. Khaitov RM, Yarilin AA, Pinegin BV. [Immunology: an atlas]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian.
10. Lebedeva OP. [Prognosis, early diagnosis and prophylaxis of complications of gestation process, resulting from infectious inflammation][dissertation]. Moscow: Russian University of Peoples' Friendship; 2014. Russian.
11. Lebedeva OP, Pakhomov SP, Karpov PA, et al. [Significance of the innate immunity of toll-like receptors in the development of obstetric and gynecological disorders]. *International Journal of immunopathology, allergology and infectology*. 2012;1:19-26. Russian.
12. Kannaki TR, Shanmugam M, Verma PC. Toll-like receptors and their role in animal reproduction. *Anim Reprod Sci* 2011;125:1-12.
13. Lebedeva O, Pakhomov S, Ivashova O, et al. Expression of TLR1-10 and caspase-3 alfa at women with early miscarriages. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia*. 2013;35(1):270-271.
14. Liu Z, Shimada M, Richards JS. The involvement of the Toll-like receptor family in ovulation. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25:223-8.
15. Nasu K, Narahara H. Pattern recognition via the Toll-like receptor system in the human female genital tract. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:976024.
16. Shimada M, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robanya I, et al. Induced expression of pattern recognition receptors in cumulus oocyte complexes: novel evidence for innate immune-like functions during ovulation. *Mol Endocrinol*. 2006;20:3228-39.
17. Zandieh Z, Amjadi F, Ashrafi M, et al. The effect of estradiol and progesterone on Toll like receptor gene expression in a human fallopian tube epithelial cell line. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2016;17(4):678-91.
18. Pioli PA, Amiel E, Schaefer TM, et al. Differential expression of Toll-like receptors 2 and 4 in tissues of the human female reproductive tract. *Infect Immun*. 2004;72:5799-806.
19. Hart KM, Murphy AJ, Barrett KT, et al. Functional expression of pattern recognition receptors in tissues of the human female reproductive tract. *Journal of Reproductive Immunology*. 2009;80(1-2):33-40.
20. Wira CR, Rodriguez-Garcia M, Patel MV. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nature reviews Immunology*. 2015;15(4):217-30.
21. Aflatoonian R, Fazeli A. Toll-like receptors in female reproductive tract and their menstrual cycle dependent expression. *J Reprod Immunol*. 2008;77(1):7-13.
22. Schaefer TM, Desouza K, Fahey JV, et al. Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells. *Immunology*. 2004;112:428-36.
23. Sheldon IM, Bromfield JJ. Innate immunity in the human endometrium and ovary. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011;66(s1):63-71.
24. Young SL, Lyddon TD, Jorgenson RL, et al. Expression of toll-like receptors in human endometrial epithelial cells and cell lines. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:67-73.
25. Hirata T, Osuga Y, Hamasaki K, et al. Expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 9 genes in the human endometrium during the menstrual cycle. *J Reprod Immunol*. 2007;74:53-60.

26. Hirata T, Osuga Y, Hirota Y, et al. Evidence for the presence of Toll-like receptor 4 system in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):548-556.
27. Schaefer TM, Fahey JV, Wright JA, et al. Innate immunity in the human female reproductive tract: antiviral response of uterine epithelial cells to the TLR3 agonist poly(I:C). *J Immunol.* 2005;174:992-1002.
28. Aflatoonian R, Tuckerman E, Elliott SL, et al. Menstrual cycle-dependent changes of Toll-like receptors in endometrium. *Hum Reprod.* 2007;22:586-593.
29. Fazeli A, Bruce C, Anumba DO. Characterization of Toll-like receptors in the female reproductive tract in humans. *Human Reproduction.* 2005;20(5):1372-1378.
30. Allhorn S, Boing C, Koch AA, et al. TLR3 and TLR4 expression in healthy and diseased human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2008;6:40.
31. Crane-Godreau MA, Wira CR. CCL20/macrophage inflammatory protein 3 α and tumor necrosis factor alpha production by primary uterine epithelial cells in response to treatment with lipopolysaccharide or Pam3Cys. *Infection and Immunity.* 2005;73(1): 476-484.
32. Aboussahoud W, Aflatoonian R, Bruce C, et al. Expression and function of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cell lines. *Journal of reproductive immunology.* 2010;84(1):41-51.
33. Lyons RA, Saridogan E, Djahanbakhch O. The reproductive significance of human fallopian tube cilia. *Hum Reprod Update.* 2006;12:363-72.
34. Vasilevskaya LN. [Gynaecology: a tutorial]. Rostov-on-Don: Phoenix; 2009. Russian.
35. Itoh H, Nasu K, Nishida M, et al. Human oviductal stromal fibroblasts, but not oviductal epithelial cells, express Toll-like receptor 4: the site-specific mucosal immunity of the human fallopian tube against bacterial infection. *Am J Reprod Immunol.* 2006;56(2):91-101.
36. Ghosh M, Schaefer TM, Fahey JV, et al. Antiviral responses of human fallopian tube epithelial cells to Toll-like receptor 3 agonist poly(I:C). *Fertil Steril.* 2008;89(5 Suppl):1497-506.
37. Zandieh Z, Ashrafi M, Jameie B, et al. Evaluation of immunological interaction between spermatozoa and fallopian tube epithelial cells. *Andrologia.* 2015;47:1120-30.
38. Du MR, Wang SC, Li DJ. The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell Mol Immunol.* 2014;11:438-48.
39. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human Reproduction Update.* 2011;17(1): 76-95.
40. Raidt J, Werner C, Menchen T, et al. Ciliary function and motor protein composition of human fallopian tubes. *Hum Reprod.* 2015;30:2871-80.
41. O'Doherty AM, Di Fenza M, Kolle S. Lipopolysaccharide (LPS) disrupts particle transport, cilia function and sperm motility in an ex vivo oviduct model. *Sci Rep.* 2016;6:24583.
42. Karimi K, Sarir H, Mortaz E, et al. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages. *Respiratory research.* 2006;7(1):66.
43. Zhou M, McFarland-Mancini MM, Funk HM, et al. Toll-like receptor expression in normal ovary and ovarian tumors. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58:1375-1385.
44. Gu BX, Wang X, Yin BL, et al. Abnormal expression of TLRs may play a role in lower embryo quality of women with polycystic ovary syndrome. *Systems biology in reproductive medicine.* 2016;62(5):353-358.
45. Shimada M, Yanai Y, Okazaki T, et al. Hyaluronan fragments generated by sperm-secreted hyaluronidase stimulate cytokine / chemokine production via the TLR2 and TLR4 pathway in cumulus cells of ovulated COCs, which may enhance fertilization. *Development.* 2008;135:2001-2011.
46. Richards JS. Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;234:75-79.
47. Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, et al. Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the LPS gene product. *J Immunol.* 1999;162:3749-3752.
48. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science.* 1998;282:2085-2088.
49. Besnard N, Horne EA, Whitehead SA. Prolactin and lipopolysaccharide treatment increased apoptosis and atresia in rat ovarian follicles. *Acta Physiol Scand* 2001;172:17-25.
50. Taylor CC, Terranova PF. Lipopolysaccharide inhibits in vitro luteinizing hormone-stimulated rat ovarian granulosa cell estradiol but not progesterone secretion. *Biol Reprod.* 1996;54:1390-1396.
51. Fishel S, Jackson P, Webster J, et al. Endotoxins in culture medium for human in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1988;49:108-111.

52. Taghavi SA, Ashrafi M, Mehdizadeh M, et al. Toll-like receptors expression in follicular cells of patients with poor ovarian response. *International journal of fertility and sterility*. 2014;8(2):183-192.

53. Jorgenson RL, Young SL, Lesmeister MJ, et al. Human endometrial epithelial cells cyclically express Toll-like receptor 3 (TLR3) and exhibit TLR3-dependent responses to dsRNA. *Hum. Immunol.* 2005;66:469-482.

54. Lin Z, Xu J, Jin X, et al. Modulation of expression of Toll-like receptors in the human endometrium. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2009;61:338-345.

55. Lesmeister MJ, Jorgenson RL, Young SL, et al. 17beta-estradiol suppresses TLR3-induced cytokine and chemokine production in endometrial epithelial cells. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005;3:74.

56. Wagner R, Johnson S. Probiotic lactobacillus and estrogen effects on vaginal epithelial gene expression responses to *Candida albicans*. *J. Biomed. Sci.* 2012;19:58.

57. Ghisletti S, Meda C, Maggi A., et al. 17β-Estradiol inhibits inflammatory gene expression by controlling NF-κB intracellular localization. *Mol. Cell Biol.* 2005;25:2957-2968.

58. Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-κB activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages. *J. Immunol.* 2010;184:5029-5037.

59. Taggart CC, Cryan SA, Weldon S, et al. Secretory leucoprotease inhibitor binds to NF-κB binding sites in monocytes and inhibits p65 binding. *J. Exp. Med.* 2005;202:1659-1668.

60. Dennison U, McKernan DP, Scully P, et al. Menstrual Cycle Influences Toll-Like Receptor Responses. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19:171-179.

Ольга Петровна Лебедева, доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник, кафедра генетики, цитологии и биоинженерии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет».

Роберт Кирко, MD, PhD, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог, Тиранский медицинский университет, Тиранский университетский госпиталь «Королева Жеральдин».

Olga P. Lebedeva, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher, Department of Genetics, Cytology and Bioengineering, Voronezh State University.

Robert Qirko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrician and Gynecologist, University of Medicine of Tirana, Queen Geraldine University Hospital of Tirana.

Статья поступила в редакцию 20 марта 2018 г.
Receipt date 2018 March 20.