

# НЕЙТРОФИЛЬНЫЕ ГРАНУЛОЦИТЫ: УЧАСТИЕ В ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ И РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ. ЧАСТЬ II\*

И.И. Долгушин, Е.А. Мезенцева

ФГБОУ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Поддерживающая гомеостатическая функция нейтрофильных гранулоцитов реализуется в физиологии разных тканей и систем организма. Нейтрофилы присутствуют вдоль всего женского репродуктивного тракта (ЖРТ), постепенно численно уменьшаясь в направлении от верхних отделов к влагалищу. При этом в разные фазы менструального цикла гормональные изменения регулируют как количество, так и активность нейтрофилов слизистой оболочки ЖРТ. Тканевые нейтрофилы являются важным источником протеолитических ферментов широкого спектра действия, таких как матриксные металлопротеиназы и эластаза, необходимых для ремоделирования внеклеточного матрикса, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), необходимого для физиологического ангиогенеза ЖРТ. Во время беременности нейтрофилы децидуальной оболочки играют значимую роль в ремоделировании сосудов беременной матки и формировании иммунной толерантности матери по отношению к плоду. Приток нейтрофилов в слизистую оболочку кишечника, вызванный ее травматизацией или инфекцией, не только обеспечивает борьбу с патогенами, но и приводит к усилению пролиферации кишечных эпителиоцитов. Нейтрофильные гранулоциты генерируют протективные по отношению к эпителию сигналы и события, ставят на них «гипоксическую подпись», запуская транскрипцию когорты генов, кодирующих синтез муцинов, муцин-модифицирующих пептидов, антимикробных белков,  $\beta$ -дефензинов, что в конечном итоге способствует заживлению повреждений и восстановлению эпителиальной барьерной функции. Иницируемая нейтрофилами «воспалительная гипоксия» и последующая стабилизация гипоксия-индуцируемого фактора (HIF) в кишечных эпителиоцитах запускает механизмы самоограничения и разрешения воспаления, предотвращающие избыточное накопление нейтрофилов в просвете кишечника и развитие хронического воспалительного процесса. Нейтрофильные гранулоциты являются доминирующей популяцией иммунных клеток полости рта и составляют более 95% всех лейкоцитов, рекрутирующихся в десневую борозду и десневую жидкость. Нейтрофилы поддерживают физиологическое количество и стабильность состава симбиотической микрофлоры в зубных и десневых биопленках, противодействуя патогенным бактериям за счет фагоцитоза, дегрануляции и образования внеклеточных ловушек, и обеспечивают тем самым здоровье структур пародонта. На примере патогенеза пародонтита при дефиците адгезии лейкоцитов (LAD-1) показано, что развитие заболеваний пародонта при ряде врожденных нарушений количества и функций нейтрофильных гранулоцитов может быть связано не только с дефектом их защитно-эффекторной активности, но и с нарушением иммунорегуляторной функции тканевых нейтрофилов.

**Ключевые слова:** нейтрофильные гранулоциты, жизненный цикл, гомеостаз, репарация, кожа, легкие, ротовая полость, кишечник, женский репродуктивный тракт.

\* Часть I опубликована в № 4 журнала «Инфекция и иммунитет» за 2020 г.

**Адрес для переписки:**

Мезенцева Елена Анатольевна  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,  
ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.  
Тел.: 8 902 892-28-43.  
E-mail: alena\_mez\_75@mail.ru

**Contacts:**

Elena A. Mezentseva  
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64,  
South-Ural State Medical University.  
Phone: +7 902 892-28-43.  
E-mail: alena\_mez\_75@mail.ru

**Для цитирования:**

Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть II // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 1. С. 25–41. doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258

**Citation:**

Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part II // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 25–41. doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1258

## NEUTROPHIL GRANULOCYTES: PARTICIPATION IN HOMEOSTATIC AND REPARATIVE PROCESSES. PART II

Dolgushin I.I., Mezentseva E.A.

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** A supportive homeostatic function of neutrophilic granulocytes is accomplished in the physiology of diverse tissues and body systems. Neutrophils are found along the entire female reproductive tract (FRT), gradually declining in numbers from the upper parts towards the vagina. At the same time, both quantity and activity of FRT mucosal neutrophils are controlled by hormonal changes at different phases of menstrual cycle. Tissue neutrophils serve as an important source of broad-spectrum proteolytic enzymes such as matrix metalloproteinases and elastase necessary for extracellular matrix remodeling as well as vascular endothelial growth factor (VEGF) required for physiological FRT angiogenesis. During pregnancy, decidual neutrophils play a prominent role in vascular remodeling in pregnant uterus as well as development of maternal-fetal immune tolerance. The influx of neutrophils into the intestinal mucosa due to its trauma or infection not only ensures defense against pathogens, but also leads to increased proliferation of intestinal epithelial cells. Neutrophilic granulocytes elicit signals and events protective for the epithelium by marking them with a “hypoxic signature” to trigger transcription of the gene set responsible for production of mucins, mucin-modifying peptides, antimicrobial proteins,  $\beta$ -defensins, ultimately contributing to lesion healing and recovery of epithelial barrier function. “Inflammatory hypoxia” initiated by neutrophils and subsequent stabilization of the transcription factor hypoxia-induced factor (HIF) in intestinal epithelial cells trigger mechanisms of self-limited and resolved inflammation, which prevent excessive accumulation of neutrophils in the intestinal lumen and development of chronic inflammatory process. Neutrophilic granulocytes dominate in the oral cavity mucosa and comprise more than 95% of total leukocyte population recruited into the gingival sulcus and gingival fluid. Neutrophils maintain physiological amount and stability of symbiotic microflora composition in dental and gingival biofilms, counteracting pathogenic bacteria via phagocytosis, degranulation and extracellular trap formation, thereby ensuring healthy state in periodontal structures. Finally, similar to some other congenital disorders affecting neutrophil quantity and functions it was shown that in case of leukocyte adhesion deficiency type 1 (LAD-1) pathogenesis of periodontitis may not only be associated with a defect in their protective effector activity, but also with altered immunoregulatory function of tissue neutrophils.

**Key words:** neutrophilic granulocytes, life cycle, homeostasis, repair, skin, lungs, oral cavity, intestines, female reproductive tract.

### Нейтрофилы женского репродуктивного тракта

Поддерживающая гомеостатическая функция нейтрофилов установлена в физиологии женского репродуктивного тракта (ЖРТ). При этом нейтрофилы присутствуют вдоль всего ЖРТ, постепенно численно уменьшаясь в направлении от верхних отделов к влагалищу [96, 133]. Каждый из пяти анатомических участков ЖРТ (маточные трубы, эндометрий, эндоцервикс, эктоцервикс, влагалище) по-разному контролируется основными женскими половыми гормонами, эстрадиолом и прогестероном, которые, в свою очередь, модулируют выработку и секрецию различных иммунных факторов в разные фазы менструального цикла [32, 70, 87, 90, 134].

Заметное увеличение инфильтрации субэпителиальной стромы эндометрия нейтрофилами начинается у женщин в поздней секреторной (в предменструальной) фазе и достигает пика во время менструальной фазы цикла [14, 41, 49, 87, 136], когда их количество составляет от 6 до 15% от общего числа клеток эндометрия [14, 70, 80, 103]. Интенсивная миграция нейтрофилов связана с увеличением продукции хемокинов CCL2 (MCP-1) и CXCL8 (IL-8) и цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  стромальными и эпителиальными

клетками эндометрия [14]. Во время менструации нейтрофилы играют важную роль не только в деструкции эндометриальных тканей, но и в последующей их репарации [14, 49, 60, 69]. Так, на модели мышей было показано, что нейтрофилы, инфильтрирующие матку во время менструально-подобного кровотечения, являются основным источником матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase — ММР) ММР-7 и ММР-9 [59]. При этом концентрация ММР-9 заметно увеличивается во время отторжения эндометрия, участвуя в деградации компонентов внеклеточного матрикса, а ММР-7 — в период реэпителизации эндометрия [59, 70].

У женщин во время менструальной фазы экстравазальные нейтрофилы эндометрия секретируют ММР-9 (желатиназу В), участвующую в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса и базальных мембран, таких как коллаген IV, коллаген V, эластин, желатин [128]. Кроме того, эндометриальные нейтрофилы во время менструации регулируют активность ММР и их синтез другими эндометриальными клетками [69]. Так, нейтрофильная эластаза способствует превращению неактивных форм ММР-2, ММР-3 и ММР-9 фибробластов стромы эндометрия в активные ферменты [69, 96]. Важно, что параллельно с выделением эластазы эндометриальные нейтрофилы во время

менструации продуцируют белок элафин [6, 55, 64], который является ее ингибитором и, таким образом, сдерживает чрезмерную активацию MMP и деградацию тканей, способствуя в конечном итоге успешной репарации эндометрия [64]. Элафин также обладает прямой антимикробной активностью и способствует противомикробной защите эндометрия при повреждении его эпителиального барьера во время менструации [64].

Физиологический ангиогенез, характерная особенность ЖРТ во время менструального цикла, поддерживается фактором роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF). При этом одним из основных источников VEGF являются нейтрофилы, адгезированные на эндотелии сосудов эндометриального субэпителиального капиллярного сплетения, особенно во время пролиферативной фазы цикла при быстрым росте эндометрия [41, 87]. Вероятно, адгезия нейтрофилов приводит к их активации, дегрануляции и выбросу VEGF с последующим его связыванием с рецепторами на эндотелиальных клетках и прямой стимуляцией их пролиферации [41]. Нейтрофилы также вносят вклад в ангиогенез эндометрия благодаря своей способности повышать проницаемость сосудов вследствие действия на белки адгезивных контактов (adherens junctions) [125] и опять-таки за счет локального высвобождения VEGF, также известного как фактор проницаемости сосудов (vascular permeability factor — VPF) [19, 33, 34].

Состояние слизистой оболочки нижнего отдела ЖРТ также контролируется циклическими гормональными изменениями. Нейтрофилы и цервикально-влагалищная слизь защищают эпителиальные клетки от патогенных микроорганизмов и создают микросреду, которая стимулирует эндогенную микрофлору влагалища, одновременно сдерживая возбудителей инфекций, передающихся половым путем (ИППП) [104].

Для исследования механизмов, регулирующих динамику притока нейтрофилов в слизистую оболочку нижнего отдела ЖРТ, группой испанских ученых была использована вагинальная модель инфекции *C. albicans* у мышей [68]. При этом мышам производилась двусторонняя овариэктомия, а затем для имитации женского менструального цикла животным подкожно вводили эстрадиол (E2), уровень которого достигает максимума во время фолликулярной фазы, особенно к моменту овуляции, и прогестерон (P4), превалирующий в лютеиновой фазе [68]. Было установлено, что при высоком содержании E2, как во время фолликулярной фазы, количество нейтрофилов увеличивается в субэпителиальной строме влагалища, однако снижается в его просвете, достигая минимума

к моменту овуляции [68]. P4, наоборот, усиливает трансэпителиальную миграцию (ТЭМ) нейтрофилов в просвет влагалища [68]. Это связано с его способностью повышать продукцию хемокина CXCL1 эпителиоцитами влагалища даже в отсутствие инфекции и увеличивать его градиент во влагалищном содержимом. CXCL1 является лигандом для CXCR2 рецепторов нейтрофилов и побуждает последние мигрировать в вагинальный просвет, обеспечивая усиление антимикробной защиты. E2 же блокирует ТЭМ нейтрофилов за счет нарушения или реверсии градиента CXCL1, в результате чего последний в большем количестве накапливается в субэпителиальной строме, «останавливая» нейтрофилы и не способствуя их выходу в просвет влагалища [68]. Также E2 минимизирует уровень продукции эпителиоцитами влагалища IL-1 $\beta$  и IL-8 [72]. Кроме того, E2 через эстрогеновые рецепторы альфа (ESR1) редуцирует экспрессию ключевых молекул, участвующих в ТЭМ нейтрофилов, на эпителиоцитах влагалища и эктоцервикса [104]. Так, E2 подавляет экспрессию CD47 на латеральной поверхности эпителиальных клеток, что тормозит межклеточный «проход» нейтрофилов и способствует их ретенции под эпителием [104]. E2 также снижает экспрессию и шеддинг CD44 на апикальном полюсе эпителиоцитов влагалища и эктоцервикса, способствуя удержанию тех нейтрофилов, которым все-таки удалось осуществить ТЭМ, на поверхности клеток эпителия и ингибируя их поступление во влагалищную жидкость [104].

Авторы предложили следующие объяснения различиям в действии половых гормонов по отношению к ТЭМ нейтрофилов во влагалище. Слизистая оболочка ЖРТ должна одновременно сочетать контроль над комменсальной микробиотой влагалища, транзиторно присутствующими сперматозоидами и элиминацией патогенной микрофлоры, передающейся половым путем. Во время фолликулярной и особенно овуляторной фазы эстрадиол максимально подавляет миграцию нейтрофилов во влагалищную жидкость, способствуя их суб- или супраэпителиальному удержанию, тем самым, вероятно, минимизируя потенциальный спермацидный эффект нейтрофилов и способствуя оплодотворению, задуманному природой, хотя и создавая кратковременную угрозу для заражения патогенной флорой. Прогестерон же увеличивает выход аккумуляированных нейтрофилов в просвет влагалища и их киллинговый потенциал, усиливая защиту от микробной инвазии и уже «ненужных» в случае наступления беременности сперматозоидов [50, 68, 104].

При исследовании слизи шейки матки у женщин репродуктивного возраста в течение менструального цикла было отмечено досто-

верное снижение концентрации нейтрофильной эластазы во время овуляции по сравнению с фолликулярной и лютеиновой фазами [120]. Эластаза — протеолитический фермент, локализующийся в первичных (азурофильных) гранулах нейтрофилов и обладающий как антимикробной активностью, так и способностью расщеплять многие белки макроорганизма, в частности эластин, коллаген, фибрин и другие [3, 4]. Уровень эластазы в шейной слизи коррелирует с активностью нейтрофилов, поэтому снижение концентрации фермента во время овуляции свидетельствует об уменьшении активности клеток в этот период [120]. Этот феномен опять-таки свидетельствует о том, что гормональные изменения во время овуляции способствуют удержанию нейтрофилов «в рамках дозволенного», не позволяя им проявлять агрессию по отношению к сперматозоидам и тем самым создавая благоприятные условия для оплодотворения и наступления беременности.

Ключевым событием процесса овуляции в яичниках является деградация внеклеточного матрикса с последующим разрывом стенки фолликула и выходом ооцита [10]. В данном процессе принимают участие ММР и их ингибиторы. При этом тканевые нейтрофилы являются одним из источников протеолитических ферментов широкого спектра действия для ремоделирования внеклеточного матрикса [10, 17]. Миграция нейтрофилов в преовуляторный фолликул связана с продукцией клетками стромы, теки и гранулезы ряда хемокинов, таких как IL-8 и GRO- $\alpha$  [10, 20]. После овуляции на месте лопнувшего фолликула формируется эндокринная структура, синтезирующая и секретирующая половые гормоны, в первую очередь прогестерон, называемая желтым телом [114, 119]. Желтое тело появляется в лютеиновой фазе каждого менструального цикла и инфильтрируется большим количеством нейтрофилов [87]. Их привлекает продуцируемый локально IL-8 для поддержки ангиогенеза [57]. Если беременность не наступает, желтое тело подвергается регрессу и лютеолизу [115]. При этом, как было установлено у самок крупного рогатого скота, экспрессия хемокинов IL-8, CCL8, CCL2, CXCL2 и молекул адгезии P-и E-селектинов на клетках эндотелия сосудов corpus luteum усиливается, что вызывает увеличение притока нейтрофилов, участвующих в его деградации и рассасывании [108, 119].

Во время нормальной беременности миелоидные клетки, в том числе нейтрофилы, проникают в децидуальную оболочку и миометрий не только для обеспечения защиты от патогенов, но и для участия в таких процессах, как имплантация эмбриона, формирование фетоплацентарного комплекса, регуляция толерантности матери к полуаллогенному плоду и индукция

родов [13, 50, 141]. При этом инфильтрация матки нейтрофилами отличается в разные периоды беременности. При исследовании лейкоцитов децидуальных тканей здоровых женщин, перенесших плановое прерывание беременности на сроках от 6-й до 20-й недели, с помощью проточной цитофлуориметрии было установлено, что во втором триместре беременности наблюдается рост числа CD45<sup>+</sup>CD66b<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> децидуальных нейтрофилов (decidual neutrophils — dN), особенно интенсивно в течение 11–15-й недели с максимумом к 16–20-й неделе [12]. В то время как на 7-й неделе, то есть в первом триместре, число CD45<sup>+</sup>CD15<sup>+</sup> dN составляло 2,73% от всех CD45<sup>+</sup> лейкоцитов децидуи, к 19-й неделе их количество увеличивалось до 24,9% [12]. Иммуногистохимическое исследование с использованием в качестве маркеров нейтрофильной эластазы и CD66b подтвердило присутствие резидентных нейтрофилов в тканях децидуальной оболочки образцов 12–19-й недели беременности, то есть второго триместра [12]. При этом нейтрофилы обычно локализовались в дискретных участках стромы decidua basalis, часто рядом со спиральными артериями [12]. При сравнении экспрессии хемокиновых рецепторов у CD45<sup>+</sup>CD66<sup>+</sup> dN и нейтрофилов периферической крови беременных женщин во втором триместре было установлено, что dN демонстрируют угнетение поверхностной экспрессии CXCL8-рецепторов CXCR1 (CD181) и CXCR2 (CD182) и усиление экспрессии CXCR3 (CD183), CXCR4 (CD184), CCR1 (CD191), CCR5 (CD195), являющихся рецепторами для CXCL10, CXCL12, CCL2–5 хемокинов соответственно [12]. Кроме того, dN проявляли экспрессию ангиогенных факторов VEGF-1, аргиназы 1 (ARG1) и CCL-2 в отличие от нейтрофилов, находящихся в просвете децидуальных кровеносных сосудов [12]. Интересно, что такие фенотипические характеристики, как высокий уровень экспрессии VEGF, CCL-2 и ARG1, характерны для опухолеассоциированных нейтрофилов (tumor-associated neutrophils — TAN) с проопухолевой активностью — N2 TAN, способствующих ангиогенезу опухоли и развитию иммуносупрессии [39, 107]. В связи с этим авторы обозначили выявленную субпопуляцию децидуальных нейтрофилов второго триместра беременности как «ангиогенные N2-подобные нейтрофилы» и сделали вывод, что они играют важную физиологическую роль в ремоделировании сосудов беременной матки и формировании материнской иммунной толерантности по отношению к полуаллогенному плоду [12]. Наиболее вероятно, что тканевые dN дифференцируются из нейтрофилов, рекрутированных из материнской циркуляции при участии CXCL8 (IL-8), продуцируемого стромальными и иммунными клетками деци-

дуи [12]. Возможно, что этому могут способствовать и другие плацентарные факторы, например микрочастицы синцитиотрофобласта [43].

В более ранних публикациях было также отмечено, что биоптаты плацент, взятых у здоровых женщин во время неосложненного самопроизвольного влгалищного родоразрешения или планового кесарева сечения, демонстрируют высокую аргиназную активность; при этом основной популяцией плацентарных клеток, экспрессирующих ARG1, являются CD15<sup>+</sup>CD14<sup>-</sup> и CD15<sup>+</sup>CD14<sup>low</sup> нейтрофилы [66]. Последствием высокой экспрессии аргиназы является истощение L-аргинина в среде, приводящее к снижению экспрессии CD3-дзета-цепи Т-клеточного рецептора (TCR $\zeta$ ) и, как следствие, к нарушению передачи активационных сигналов и развитию обратимой гипореактивности материнских Т-лимфоцитов [66]. Позже было установлено, что аргиназа-экспрессирующие плацентарные нейтрофилы представляют собой клеточную популяцию, которая при центрифугировании на градиенте плотности Histopaque выделяется как клетки с низкой плотностью (low-density granulocytes — LDGs) в отличие от «классических» нейтрофилов (normal-density granulocytes — NDGs) [111]. При этом LDGs плаценты по сравнению с NDGs демонстрируют более низкий уровень внутриклеточной аргиназы 1 при повышенной экспрессии мембранных CD63 и CD66b, что указывает на их активированный статус и дегрануляцию аргиназа-положительных азурофильных гранул [111].

Беременность — это уникальное состояние организма, при котором должна совмещаться относительная иммуносупрессия в отношении полуаллогенного плода и одновременно готовность иммунной системы эффективно отразить возможную инфекцию, последствия которой опасны не только для матери, но и для плода [44]. Недавние исследования показали, что нейтрофилы периферической крови матери при нормальной текущей беременности имеют характерный праймированный пронетотический фенотип и повышенную склонность к образованию NETs, которая нарастает по мере увеличения срока беременности, достигая пика к моменту родов [44, 50]. При этом нейтрофилы характеризуются изменениями в ядре, увеличением продукции активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), экспрессии миелопероксидазы (MPO) и цитруллинации гистона H3, что, вероятно, обусловлено усиленной экспрессией PAD4, ключевыми событиями для эффективной генерации NETs [44]. Прогрессирующему усилению нетотической готовности по мере увеличения срока гестации, также как и росту количества нейтрофилов во время беременности, способствует грану-

лоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). При этом ХГЧ и эстрадиол способствуют формированию пронетотического состояния нейтрофилов, а прогестерон, наоборот, действует как антагонист. Антинетотический эффект прогестерона реализуется через подавление транслокации эластазы праймированных нейтрофилов из цитоплазмы в ядро и, как следствие, ее неспособности расщеплять молекулы гистонов, что является важным этапом для эффективного формирования NETs [44, 50]. Физиологическая беременность характеризуется не только ростом активности связанных с NETs молекулами, такими как PAD4, MPO и эластаза, но также и повышенной способностью нейтрофилов к фагоцитозу и дегрануляции [44, 50]. Таким образом, пронетотический статус нейтрофилов крови материнского организма демонстрирует их готовность к немедленной реакции при внедрении патогенов. При этом нужно помнить, что нарушение баланса, чрезмерная активация нейтрофилов и aberrантная продукция NETs при беременности способствуют развитию таких тяжелых осложнений, как преэклампсия, синдром потери плода и др. [43, 44, 50, 78].

Закономерным исходом неосложненной беременности являются своевременные роды — процесс, связанный с развитием физиологического воспаления в матке, в котором нейтрофилы также играют свою многоплановую роль [16, 43, 45, 81, 109, 110, 121]. При этом роды включают координацию двух основных событий: сокращения матки (миометрия) и ремоделирования cervикального внеклеточного матрикса [123].

Одним из ключевых цитокинов, опосредующих хемотаксис и активацию нейтрофилов, является IL-8. Во время своевременных родов у женщин в миометрии наблюдается резкое повышение экспрессии IL-8, что обуславливает приток нейтрофилов в матку [16, 45, 81]. Способность нейтрофилов выделять провоспалительные медиаторы и MMP предполагает их участие в дегградации внеклеточного матрикса и разрыве плодных оболочек во время родов [43, 45]. В моделях на мышах было показано, что инфильтрация децидуальных тканей нейтрофилами в большей степени усиливается во время раннего послеродового периода (первые 2–6 часов после родов), из чего авторами был сделан вывод, что нейтрофилы также играют важную роль в инволюции и ремоделировании миометрия после родов, что необходимо для защиты репродуктивного тракта от патогенов и для возможности наступления последующей беременности [43, 109].

Во время беременности шейка матки остается ригидной и закрытой, но перед родами она размягчается и укорачивается (созревает). Отсутствие нормального созревания в срок

связано с длительными родами и переносенной беременностью, тогда как преждевременное созревание является частью синдрома преждевременных родов [102]. Созревание шейки матки связано с ремоделированием коллагена и изменением содержания протеогликанов и воды [102]. Доказательства роли воспалительного ответа в целом и нейтрофилов в частности в обеспечении нормального созревания шейки матки неоднозначны, что может быть связано с различиями в участках тканей, из которых производится забор материала для биопсии, техникой и временем забора [124].

В ряде более ранних публикаций авторы отмечали важную роль нейтрофилов, мигрирующих в строму шейки матки и выделяющих протеолитические ферменты (ММР-8, ММР-9), в коллагенолизе, созревании и раскрытии шейки матки во время родов у человека [58, 92, 131]. Однако в последние годы доминирует точка зрения, что нейтрофилы, как у людей, так и у грызунов, более значимы в послеродовом ремоделировании и восстановлении шейечных тканей, чем в инициации созревания шейки матки в родах [43, 45, 46, 102, 122, 123, 124, 137]. Так, группой британских ученых было установлено, что уровень IL-8 резко возрастает как в строме, так и в шейечном эпителии у женщин после самопроизвольного влагалищного родоразрешения, а не во время созревания шейки матки, что ассоциируется с выраженным притоком нейтрофилов, экспрессирующих IL-8-рецепторы [102]. При этом не было обнаружено никакой корреляции между уровнем IL-8 и показателями зрелости шейки по шкале Бишопа и не было выявлено различий в количестве IL-8 у женщин с незрелой (с количеством баллов менее 4) и с созревающей (с количеством баллов более 4) шейкой матки ни в строме, ни в эпителии [101, 102]. Роль нейтрофилов в раннем послеродовом периоде может быть связана с их совместным с M1-макрофагами участием в реконструкции тканей шейки матки посредством клиренса продуктов деградации внеклеточного матрикса и продукции провоспалительных цитокинов, а также с защитой травмированного родового канала от инвазии патогенных агентов [112].

## Нейтрофилы кишечника

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) млекопитающих обитают триллионы бактерий, вирусы и грибы, составляющие в совокупности микробиоту. При этом разные представители микробиоты могут специфически влиять на нейтрофилы. Например, у мышей сегментированные нитчатые (филаментные) бактерии (segmented filamentous bacteria — SFB) индуцируют дифференцировку CD4<sup>+</sup> T-хелперов-17 (Th17)

в lamina propria слизистой кишечника. В свою очередь, Th17-клетки секретируют IL-17A, который активирует высвобождение хемокинов CXCL1 и CXCL2 из эпителиоцитов кишечника для привлечения и накопления нейтрофилов. Оказавшись в ткани, нейтрофилы за счет IL-23, индуцируемого SFB, через IL-23-рецептор сигнальные пути продуцируют IL-22 и антимикробные пептиды RegIII $\alpha$ , S100A8 и S100A9 [37]. Последние, с одной стороны, контролируют экспансию SFB в кишечнике, поддерживая баланс микрофлоры, и гиперпродукцию провоспалительного IL-17 по принципу отрицательной обратной связи [37]. С другой стороны, IL-22 благотворно влияет на барьерную функцию кишечного эпителия, усиливая пролиферацию, миграцию, слизееобразование эпителиоцитов и продукцию ими антимикробных пептидов RegIII $\beta$  и S100A8 [142]. У мышей на модели колита, индуцируемого введением декстрансульфата натрия (dextran sodium sulfate — DSS), было установлено, что IL-22-продуцирующие нейтрофилы, рекрутируемые в ткани кишки, способствуют снижению тяжести течения заболевания и резолюции воспаления [142].

Оказавшись в тканях, нейтрофилы также могут принципиально изменить метаболизм слизистой оболочки, например значительно влияя на доступность кислорода для окружающих тканей [54]. В сравнении с другими слизистыми оболочками, кишечный эпителий пребывает в состоянии «физиологической гипоксии», что связано с выраженным градиентом кислорода между аноксичным просветом кишечника и хорошо кровоснабжаемой, а значит и оксигенированной lamina propria, на границе которых и находится эпителий [77, 138]. Одним из основных адаптационных механизмов по отношению к гипоксии на клеточном уровне является активация гипоксия-индуцируемого фактора (hypoxia-inducible factor — HIF) [77]. В условиях нормоксии HIF находится в эпителиоцитах в «разобранном» виде: его  $\alpha$ -субъединица находится в цитоплазме и подавляется O<sub>2</sub>-чувствительными ферментами, а  $\beta$ -субъединица локализуется в ядре [77]. В условиях гипоксии ферменты инактивируются,  $\alpha$ -HIF транслоцируется в ядро, связывается с  $\beta$ -HIF, и формируется транскрипционно активный комплекс. HIF влияет на экспрессию генов, которые стимулируют альтернативные механизмы выработки энергии или усиливают поглощение кислорода, то есть регулируют выживаемость клеток и их метаболизм при низкой оксигенации [77].

В условиях нормы микрофлора толстого кишечника в основном представлена облигатными анаэробными бактериями, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты, включая масляную, пропионовую и ук-

сусную [61]. Эти кислоты, особенно масляная, являются важным энергетическим субстратом для эпителиальных клеток кишечника и увеличивают потребление ими молекулярного  $O_2$ , что приводит к местному истощению  $O_2$  в той степени, которая стабилизирует HIF в эпителиоцитах на базовом уровне и способствует поддержанию барьерной функции эпителия [61]. В свою очередь колоноциты продуцируют  $CO_2$ , необходимый для анаэробных бактерий, например для бактериоидов [36, 61, 138].

При инфекции и/или повреждении слизистой оболочки нейтрофилы мигрируют на поверхность кишечного эпителия. Трансэпителиальная миграция (ТЭМ) нейтрофилов в просвет кишечника включает в себя несколько стадий: 1) адгезия к базальной/базолатеральной поверхности клеток эпителия кишечника (КЭК); 2) миграция между КЭК от их базального полюса к апикальному (трансмиграция); 3) постмиграционные взаимодействия на апикальном полюсе КЭК [38, 74, 79]. Начальным этапом ТЭМ является связывание нейтрофилов с базальной/базолатеральной поверхностью кишечного эпителиоцита с помощью интегрина CD11b/CD18 (Mac-1) [38, 54, 74, 79, 93, 117, 118], что вызывает активацию протеаза-активируемых рецепторов (PARS) 1 и 2 КЭК и приводит к транзитному увеличению проницаемости эпителиального барьера и облегчению дальнейших этапов ТЭМ [93, 117]. Затем нейтрофилы переходят в межклеточное (параклеточное) пространство, где встречаются барьеры в виде десмосом (desmosomes — DMs), адгезивных (adherens junctions — AJs) и плотных контактов (tight junctions — TJs) [93, 117]. Нейтрофилы могут вызывать изменение экспрессии, интернализацию или дезинтеграцию белков, образующих межклеточные соединения [117]. Так, MMP-9 нейтрофилов вызывает расщепление десмоглеина, нарушая целостность десмосом и способствуя дальнейшей ТЭМ. Нейтрофильная эластаза расщепляет E-кадгерин, ключевой белок адгезивных контактов, вызывая нарушение последних, что, с одной стороны, повышает проницаемость эпителиального барьера и также усиливает ТЭМ [38, 74]. С другой стороны, эти же события индуцируют пролиферативные сигналы, важные для репарации эпителия [38, 74]. Миграция нейтрофилов через плотные контакты связана, в частности, со стимуляцией продукции ROS и провоспалительных цитокинов. Последние могут влиять на КЭК, индуцируя эндоцитоз белков плотных контактов клаудинов и окклюдина, снижая экспрессию адгезивной молекулы JAM-A, вызывая изменения цитоскелета. Все эти события опять-таки, с одной стороны, компрометируют эпителиальный барьер [74, 79,

93]. С другой стороны, провоспалительные цитокины также стимулируют синтез медиаторов, способствующих восстановлению гомеостаза слизистой и укреплению барьера [74]. Так, например, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  промотируют повышение экспрессии и активности серин/треонин киназы SK2 в КЭК, что способствует их пролиферации и миграции, защищает от цитокин-индуцированного каспаза-опосредованного апоптоза и, таким образом, потенцирует эффективную регенерацию эпителия [65, 74].

Преодолев плотные контакты, нейтрофилы оказываются в конечной точке своего пути — на апикальной поверхности КЭК, удерживаясь на ней CD11b/CD18-ICAM-1-зависимым способом. При этом экспрессия ICAM-1 на КЭК значительно увеличивается при ТЭМ нейтрофилов [79, 117, 118]. Связывание нейтрофилов с ICAM-1 кишечных эпителиоцитов индуцирует реорганизацию актинового цитоскелета КЭК, что приводит к сокращению клеток, повышению эпителиальной проницаемости и ТЭМ нейтрофилов [117, 118]. При этом взаимодействие вышедших на просветную поверхность эпителия нейтрофилов с ICAM-1 усиливает их способность мигрировать как через слой муцина, так и вдоль апикальной мембраны эпителия, позволяя, вероятно, более точно искать и устранять причину воспаления [118].

Возникает вопрос, как вообще возможны взаимодействия нейтрофилов с апикальным полюсом КЭК в пространстве, где «рекой» двигается поступившая в ЖКТ пища и огромные количества микробов, которые могут «снести» мигрировавшие клетки. Однако микроанатомия толстой кишки позволяет удерживать мигрировавшие нейтрофилы в пределах трубчатых структур, называемых криптами, которые располагаются перпендикулярно просвету и глубоко проникают в слизистую оболочку. При этом нейтрофилы в основном собираются в основании крипт, которое защищено от потока пищи и, как было показано, относительно стерильно по сравнению с просветом [93]. С одной стороны, скопления больших количеств нейтрофилов в криптах служат гистологическим маркером воспаления с образованием крипт-абсцессов [38, 79]; с другой стороны, миграция нейтрофилов в просвет кишечника и их связывание с рецепторами на апикальной мембране КЭК является важной частью врожденного иммунитета и генерирует протективные по отношению к эпителию сигналы и события [54, 116].

Установлено, что связывание CD11b/CD18 нейтрофилов с ICAM-1 на апикальной мембране КЭК приводит к уменьшению апоптоза и удлинению срока жизни нейтрофилов в просвете кишечника, что свидетельствует об их «нуж-

ности» в течение длительного времени [116]. Эта «полезность» нейтрофилов может быть обусловлена не только их борьбой с патогенами, но и помощью в заживлении повреждений. Взаимодействие нейтрофилов с ICAM-1 запускает Akt-зависимую активацию  $\beta$ -катенин-сигнального пути КЭК, усиливая пролиферацию эпителиоцитов [116]. Полученные данные свидетельствуют о том, что подавление рекрутирования нейтрофилов в просвет кишечника в качестве противовоспалительного лечения не может быть оптимальным подходом, поскольку это может привести к отсутствию восстановления эпителиальной барьерной функции [116].

Оказавшись на просветной поверхности КЭК, нейтрофилы активно высвобождают 5'-АМФ, который превращается в аденозин с помощью апикально экспрессируемого КЭК фермента эктонуклеотидазы (CD73), что приводит к накоплению внеклеточного аденозина [38, 54, 74, 79]. Аденозин, взаимодействуя с Ado-рецепторами КЭК, индуцирует усиление секреции хлоридных электролитов, а значит и воды в просвет кишечника. С одной стороны, данный процесс является основой секреторной диареи, представляющей собой серьезную проблему у людей с воспалительными заболеваниями кишечника [38, 74, 79, 93]. Но с другой стороны, этот физиологический ответ, как предполагают, служит «промывочным механизмом» для удаления токсических веществ и бактерий, ассоциированных со слизистой оболочкой, и является частью врожденного иммунитета [54, 74, 93]. Кроме того, связывание аденозина с апикально экспрессируемыми Ado-рецепторами на КЭК повышает в последних полимеризацию актина, что усиливает барьерную функцию эпителия. Учитывая предшествующее транзиторное повышение проницаемости эпителия на разных этапах ТЭМ нейтрофилов, аденозин, высвобождаемый ими, дает «запечатывающий» сигнал эпителиальным плотным контактам, и нейтрофилы как бы «закрывают за собой дверь», что играет важную роль в разрешении воспаления слизистой оболочки [54, 93].

Еще одним последствием аккумуляции нейтрофилов на апикальной поверхности КЭК является их активация и потребление больших количеств молекулярного  $O_2$  через NADPH-оксидазный респираторный взрыв. При этом, с одной стороны, образуются мощные антимикробные агенты — активные формы кислорода; с другой стороны, происходит кислородное истощение окружающих тканей и развитие «воспалительной гипоксии» [21]. Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что активно мигрирующие нейтрофилы оставляют на окружающих эпителиальных клетках «гипоксическую подпись», или транскрипционный импринтинг, что про-

является, в частности, в виде стабилизации HIF в эпителиоцитах [21, 54]. HIF запускает в КЭК транскрипцию когорты генов, кодирующих синтез муцинов, муцин-модифицирующих пептидов, антимикробных белков,  $\beta$ -дефензинов, что в конечном итоге стимулирует реституцию эпителия, восстановление его барьерной функции и приводит к разрешению острого воспаления [21, 54, 77]. Можно предположить, что активация в мигрировавших нейтрофилах NADPH-оксидазного комплекса и развитие воспалительной гипоксии создают благоприятные условия для функционирования анаэробной кишечной микрофлоры. Однако нужно учитывать, что в условиях нормы микробиота толстого кишечника в основном (> 90%) представлена облигатными анаэробными бактериями типов *Bacteroidetes* (класс *Bacteroidia*) и *Firmicutes* (класс *Clostridia*) и только около 0,1% приходится на факультативных анаэробов, включая представителей семейства *Enterobacteriaceae* [130, 132]. В условиях воспаления продукция нейтрофилами, а также кишечными эпителиоцитами активных форм кислорода и азота и их выделение в просвет кишечника приводит к повышенному образованию нитратов, тетрационатов, S-оксидов и N-оксидов. В отличие от облигатных анаэробов, факультативные анаэробы, например представители *Enterobacteriaceae*, могут использовать перечисленные соединения в качестве акцепторов электронов при анаэробном дыхании за счет наличия ферментов редуказ. Это может привести к усиленному размножению в кишечнике таких бактерий, как *E. coli*, *S. Typhimurium* и др., способствуя развитию дисбактериоза [138].

На апикальном полюсе КЭК, кроме удерживающих нейтрофилы молекул ICAM-1, экспрессируются и антиадгезивные рецепторы CD55 (DAF), которые, взаимодействуя с CD97 нейтрофилов, стимулируют клиренс эпителиально-связанных нейтрофилов [38, 54, 117]. Подобно CD55, эпителиально-экспрессируемый CD44 также облегчает отщепление нейтрофилов по окончании ТЭМ [117]. При этом в условиях *ex vivo* в человеческих клетках линии T84 (из карциномы толстого кишечника) было установлено, что по мере нарастания гипоксии экспрессия ICAM-1 остается стабильной и не меняется, в то время экспрессия CD44 является HIF-1-индуцированной и значимо возрастает [73]. Полученные данные свидетельствуют о том, что индуцируемая нейтрофилами воспалительная гипоксия и последующая стабилизация HIF в КЭК запускает механизмы самоограничения и разрешения воспаления, предотвращающие избыточное накопление нейтрофилов в просвете кишечника и развитие хронического воспалительного процесса.

Таким образом, в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, которая постоянно подвергается воздействию различных микробных и немикробных агентов, быстрая мобилизация нейтрофилов в очаг инфекции/повреждения имеет решающее значение для эффективной индукции успешных адаптивных иммунных реакций и клиренса патогенов. Хотя чрезмерная инфильтрация и накопление нейтрофилов могут ассоциироваться с дефектами барьерной функции и травматизацией эпителия слизистой оболочки, что наблюдается при таких воспалительных заболеваниях кишечника, как болезнь Крона или язвенный колит, транзитное нахождение нейтрофилов на апикальной мембране КЭК положительно влияет на функцию эпителия, иницируя его репарацию, и нормальной микробиоты, способствуя сохранению мукозального гомеостаза и снижению тяжести течения заболевания [21]. Для защиты от патогенов, эффективного разрешения воспаления, восстановления барьерной функции и реституции эпителия крайне важен баланс между мобилизацией, удержанием и клиренсом нейтрофилов в поврежденных участках слизистых оболочек [117].

## Нейтрофилы ротовой полости

Слизистая оболочка ротовой полости находится под постоянным влиянием огромного количества микроорганизмов и регулярно испытывает механические воздействия, связанные с жеванием и гигиеническими процедурами. Оральная экосистема характеризуется взаимодействием между ротовой микробиотой, компонентами слюны и факторами иммунной системы [98, 99]. По данным разных авторов, разнообразие бактерий, составляющих микробиоту ротовой полости, составляет от 700 до 1000 видов [7, 9, 30, 94, 129, 139]. При этом микроорганизмы демонстрируют специфический тропизм в отношении различных анатомических поверхностей полости рта, поэтому зубы, десны, десневые борозды, слизистая языка, щек, твердого и мягкого неба имеют выраженные отличия в составе населяющих их микробных сообществ [7, 30, 76].

Следует сказать, что на сегодняшний день отсутствует четкое определение понятия «оральные нейтрофилы», поскольку разные исследователи обозначают этим термином клетки, полученные с использованием неодинаковых методов отбора проб из различных ниш ротовой полости: слюны, десневой жидкости, тканей слизистой оболочки. Этим можно объяснить некоторые расхождения, а иногда и противоречия в полученных данных о свойствах и функциональной активности оральных ней-

трофилов [98]. Однако большинство ученых сходятся в одном: именно нейтрофильные гранулоциты являются доминирующей популяцией иммунных клеток полости рта [35, 42, 67, 97, 98, 99]. Кроме того, в последние годы появились публикации, авторы которых предполагают, что оральные нейтрофилы — это клетки, отличающиеся от периферических нейтрофилов по ряду фенотипических признаков, которые они приобретают во время процесса миграции [35, 88, 98]. При этом предлагается считать, что нейтрофилы здоровой полости рта находятся в промежуточном, паравоспалительном состоянии в отличие от высокоактивных провоспалительных нейтрофилов, появляющихся при хронических заболеваниях пародонта [35].

Мигрирующие в ротовую полость нейтрофилы отвечают за обеспечение здоровья пародонта [99, 127]. К пародонтальным структурам относятся десна, периодонтальная связка, корневой цемент и костная ткань альвеолы [2, 98]. Десневая борозда (щель) — это уникальный анатомический участок, окруженный твердыми тканями зуба с одной стороны и мягкими тканями с другой. Около 700 видов бактерий могут колонизировать десневую щель [56]. Эпителий десен образует барьер между бактериями зубного налета и глубже лежащими тканями, обеспечивая первую линию защиты за счет физических, химических и иммунологических факторов [56]. Последние представлены клетками иммунной системы. Нейтрофилы составляют более 95% всех лейкоцитов, рекрутирующихся в десневую борозду и десневую жидкость, и формируют «защитную стену» между ассоциированной с зубом субгингивальной микробной биопленкой и соединительным эпителием [22, 29, 51, 53, 83, 100, 127]. Наличие нейтрофилов в клинически здоровой слизистой десны отличает ее от других слизистых оболочек организма [31, 56].

У здорового человека направленной миграции нейтрофилов из кровеносных сосудов в десневую борозду способствует скоординированный градиент таких хемокинов и молекул адгезии, как IL-8 (CXCL8), ICAM-1 и E-селектин, экспрессируемых клетками соединительного эпителия [22, 23, 25, 51, 56, 62, 86]. Примерно 30 000 человеческих нейтрофилов совершают такое «путешествие» ежеминутно [83]. Исследование на мышах показало, что рекрутирование нейтрофилов в ткани пародонта полностью зависит от хемокинового рецептора CXCR2 (CXCR2), который реагирует на специфические для нейтрофилов хемоаттрактанты CXCL1 и CXCL2 (мышинные аналоги IL-8) [51, 140]. При этом экспрессия CXCL1 и CXCL2 клетками соединительного эпителия происходит и в отсутствие оральной микрофлю-

ры у безмикробных (germ-free) мышей. Однако число рекрутированных нейтрофилов в соединительный эпителий пародонта значительно увеличивается при колонизации полости рта комменсальными бактериями за счет выраженной активации последними эпителиальной экспрессии CXCL2 [47, 127, 140].

В других исследованиях на животных было также установлено, что клетки соединительного эпителия конститутивно экспрессируют ICAM-1, IL-1 $\beta$ , кератиноцит-производный хемокин (keratinocyte-derived chemokine — KC; аналог человеческого IL-8) и макрофагальный белок воспаления 2 (macrophage inflammatory protein-2 — MIP-2) как у обычных, так и у безмикробных (germ-free) мышей [40, 86, 126]. При этом уровень экспрессии хемокинов KC и MIP-2 повышается в присутствии бактериальной микрофлоры, что приводит к усилению притока нейтрофилов [40]. Авторы отметили, что ключевым фактором в миграции нейтрофилов в соединительный эпителий является взаимодействие ICAM-1 эпителиоцитов и лимфоцитарного функционально ассоциированного антигена-1 (lymphocyte-function associated antigen-1 — LFA-1) мембраны нейтрофилов [40]. Наличие молекул ICAM-1 также на эндотелиоцитах и фибробластах, расположенных под соединительным эпителием в тканях десны, может «проложить путь» гранулоцитам в эпителий [86]. Полученные в моделях на животных результаты, с одной стороны, свидетельствуют о способности оральной микрофлоры модулировать реакции врожденного иммунитета для поддержания гомеостаза полости рта [127, 140]. С другой стороны, конститутивный характер экспрессии молекул адгезии, хемокинов и цитокинов соединительным эпителием может отражать потребность эпителиоцитов в привлечении нейтрофилов для выполнения функций, выходящих за рамки контроля над микробиотой [83].

Рекрутированные в ротовую полость нейтрофилы регулируют количественный и качественный состав микробных сообществ оральных биопленок человека. Образование последних состоит из нескольких фаз. В первые минуты после чистки зубов на поверхности эмали формируется зубная пелликула, тонкая пленка из различных химических веществ, компоненты которой служат рецепторами для бактерий — первичных колонизаторов, представленных преимущественно аэробными или факультативно анаэробными грамположительными кокками. Адгезия последних приводит к последующей коадгезии фузобактерий и вторичных колонизаторов, в основном анаэробных грамотрицательных бактерий [7, 8]. У здорового человека нейтрофильные гранулоциты «патрулируют» десневую борозду и поддерживают

физиологическое количество и стабильность состава симбиотической микрофлоры в зубных и десневых биопленках, противодействуя патогенным бактериям за счет использования своих основных «видов оружия» в виде фагоцитоза, дегрануляции и образования внеклеточных ловушек [62, 127]. Важными защитными факторами десневой жидкости, продуцируемыми нейтрофилами, являются антимикробный пептид LL-37 и дефензины [56, 127]. Регулирующее гомеостаз ротовой полости значение нейтрофилов подтверждается следующими наблюдениями: патологические состояния, характеризующиеся отклонениями в количестве или функциях нейтрофильных гранулоцитов, включая хроническую/циклическую нейтропению, синдром дефицита адгезии лейкоцитов, синдром Папийона–Лефевра, синдром Чедиака–Хигаси, сопровождаются развитием тяжелых агрессивных форм пародонтита [22, 51, 53, 56, 62, 89, 127]. Доминирующим фактором в патогенезе пародонтита являются количественные и качественные изменения микробиоценоза десны и зубного налета [1]. «Тремя китами» микрофлоры, связанной с развитием воспалительных заболеваний пародонта, признаны *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* [15, 62, 127].

*P. gingivalis*, грамотрицательная анаэробная палочка, считается «краеугольным камнем» в развитии пародонтита [48, 52, 62, 127]. Эта бактерия использует различные механизмы для дестабилизации нейтрофильного гомеостаза ротовой полости [62]. Одним из основных способов, которым *P. gingivalis* манипулирует нейтрофилами, является процесс локального хемокинового паралича, развивающегося прежде всего за счет подавления бактерией синтеза IL-8 клетками десневого эпителия [26, 127]. Кроме того, ряд бактериальных продуктов *P. gingivalis*, например янтарная кислота, оказывают прямое иммобилизирующее действие на нейтрофилы человека [91, 127].

*T. denticola*, грамотрицательная анаэробная спирохета, также угнетает хемотаксис нейтрофилов, подавляя секрецию IL-8 эпителиальными клетками десны и вызывая деграцию данного хемокина [18, 27, 48, 62, 127]. Кроме того, основной белок наружной мембраны (major outer sheath protein — Msp) *T. denticola* модулирует сигнальные пути нейтрофилов, участвующие в регуляции изменений цитоскелета, что приводит к нарушению подвижности нейтрофилов, их миграции, адгезии, фагоцитирующей способности [11, 62, 75, 95, 127]. Дентилизин, еще один фактор вирулентности *T. denticola*, усиливает генерацию ROS в нейтрофилах и способствует высвобождению из них MMP-9, что ведет к дополнительному разрушению тканей пародонта

и поддержанию хронического воспаления [127, 135]. При этом сама трепонема, несмотря на свой строго анаэробный статус, способна выживать в присутствии ROS [106, 127]. Таким образом, представители микробиоты при пародонтите пытаются всячески избежать антимикробного воздействия нейтрофилов и перенаправить мощный потенциал этих клеток по пути агрессии в отношении тканей организма хозяина, используя при этом продукты деградации последних в качестве источника питательных субстратов [127].

В 2014 г. были опубликованы новые данные о роли нейтрофилов в патогенезе пародонтита у пациентов с дефицитом адгезии лейкоцитов 1 типа (leukocyte adhesion deficiency type 1 — LAD-1), полученные группой американских и немецких ученых [85]. LAD-1 — первичный иммунодефицит, связанный с мутациями, приводящими к нарушению экспрессии молекул CD18  $\beta$ 2-интегринов и, как следствие, к дефектам адгезии и миграции нейтрофилов в ткани, и сопровождающийся развитием нейтрофилии, тяжелых рецидивирующих инфекций кожи и слизистых и раннего агрессивного пародонтита [53, 71, 85, 105]. При этом классический взгляд на развитие пародонтита с разрушением костной ткани у пациентов с LAD-1 базируется на неспособности нейтрофилов мигрировать и осуществлять надзор за пародонтит-индуцирующей микрофлорой [24, 28, 53, 63, 89]. Авторы же изменили этот традиционный постулат и продемонстрировали новую причинно-следственную связь в патогенезе тяжелого пародонтита, используя клинические данные пациентов с LAD-1 и данные, полученные на модели LFA-1 (CD11a/CD18)-дефицитных мышей [85]. Согласно полученным авторами результатам, ключевым фактором в развитии LAD-1-пародонтита с разрушением костной ткани является гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-17 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>CD56<sup>-</sup>CD $\gamma$  $\delta$ <sup>-</sup> Т-лимфоцитами (CD4<sup>+</sup> Th17) в тканях десны, связанная с дисрегуляцией оси IL-23-IL-17 нейтростата [85]. В норме, при отсутствии дефекта адгезии и миграции, вышедшие в ткани нейтрофилы подвергаются апоптозу и последующему эффероцитозу макрофагами и дендритными клетками, что приводит к снижению последними секреции IL-23, который в свою очередь контролирует экспансию Th17 и продукцию ими IL-17 [53, 84, 113]. В случае же LAD-1 невозможность экстравазации и тканевая нейтропения приводят к нарушению регуляторной роли нейтрофилов в отношении оси IL-23-IL-17. Кроме того, бактериальные продукты оральной микробиоты вносят свой дополнительный вклад в стимуляцию продукции IL-23 и IL-17 [85]. Гиперсекреция IL-17 приводит к разви-

тию выраженного воспаления и резорбции альвеолярной костной ткани вследствие активации остеокластов [84]. Образующиеся при этом продукты распада тканей являются питательным субстратом для дисбиотической пародонтит-поддерживающей микрофлоры, компоненты которой в свою очередь усиливают воспаление и деструкцию, дополнительно стимулируя ось IL-23-IL-17 в отсутствие сдерживающего влияния нейтрофилов [53, 85]. Тот факт, что, с одной стороны, LAD-1-пародонтит не поддается лечению антибиотиками и/или механическим удалением зубной биопленки, но, с другой стороны, применение моноклональных анти-IL-17- и анти-IL-23-антител приводит к снижению общего числа бактерий пародонта у LFA-1 (CD11a/CD18)-дефицитных мышей [53, 85], доказывает, что высокая бактериальная нагрузка при LAD-1-пародонтите обусловлена IL-23/IL-17-зависимым воспалением, а не отсутствием нейтрофильного надзора за пародонтальной инфекцией [53, 85]. Таким образом, на примере патогенеза пародонтита при LAD-1 показано, что развитие заболеваний пародонта при ряде врожденных нарушений количества и функций нейтрофильных гранулоцитов может быть связано не столько с дефектом их защитно-эффекторной активности, сколько с нарушением иммунорегуляторной функции тканевых нейтрофилов [53, 83, 85]. Кроме того, разрушение тканей в очаге воспаления при LAD-1-пародонтите является следствием отсутствия нейтрофилов в отличие от многих хронических воспалительных заболеваний, включая и классический хронический пародонтит, ассоциированных с чрезмерным накоплением и гиперактивацией нейтрофильных гранулоцитов [53].

Важные результаты о функциональных возможностях нейтрофилов ротовой полости, полученные группой датских и шведских ученых, были опубликованы в 2015 г. [82]. Установлено, что многочисленные нейтрофилы слюны, собранной у здоровых доноров рано утром до чистки зубов, высвобождают внеклеточные ловушки (NETs) *in vivo*, то есть подвергаются нетозу. Индуктором этого процесса является содержащий сиаловую кислоту тетрасахарид сиалил Lewis<sup>x</sup> муцинов слюны, который выступает в качестве лиганда мембранных L-селектинов нейтрофилов. Образование NETs при этом происходит NADPH-оксидаза-независимым путем, отличным от нетоза, индуцированного бактериями или форбол-миристан-ацетатом (PMA). Индуцированные слюной NETs демонстрируют повышенную устойчивость к ДНКазе, а также более выраженную способность захватывать и убивать бактерии вследствие повышенного содержания в них антимикробных белков кальгранулина и кателицидина LL37 (hCAP-18) по срав-

нению с NETs, образующимися при воздействии бактерий или РМА [82]. Из всех полученных данных авторами были сделаны два важных вывода. Во-первых, различные механизмы нетоза приводят к образованию функционально различных NETs. Во-вторых, переход в состояние внеклеточных ловушек с антимикробной активностью является нормальной судьбой оральных нейтрофилов и играет важную роль в поддержании здоровья ротовой полости [82].

Таким образом, результаты исследований последних лет значительно расширяют наши представления о роли нейтрофильных гранулоцитов как на организменном, так и на тканевом уровне. С одной стороны, в условиях здоровья, в отсутствие воспалительных стимулов, организм постоянно «держит в тонусе» циркулирующие в крови нейтрофилы, поставляя праймирующие сигналы от комменсальной микробиоты, на случай «военных действий», когда им потребуется мигрировать в ткани и реализовать свои «традиционные» функции в качестве «защитников первой линии обороны». При этом легочное сосудистое пространство, наряду с печенью и селезенкой, представляется основным «местом дислокации» нейтрофилов, готовых

при необходимости выйти в периферическое кровообращение и отреагировать на повреждение или инфекции, что было отмечено в первой части нашего обзора [5].

С другой стороны, нейтрофилы инфильтрируют многие органы и ткани даже в условиях здоровья, что свидетельствует об их гистофизиологическом потенциале. В поддержании структурнофункциональной стабильности разных органов и систем играют роль как потенциально деструктивные нейтрофильные факторы, например необходимые для физиологической деградации компонентов внеклеточного матрикса эндометрия во время фазы десквамации, так и способность нейтрофилов поддерживать репарацию, например за счет влияния на экспрессию ряда генов и пролиферацию эпителиоцитов кишечника, кератиноцитов и фибробластов кожи или на физиологический ангиогенез женского репродуктивного тракта. Стабилизирующее и регулирующее влияние нейтрофилов по отношению к комменсальной био пленкообразующей микробиоте, например в ротовой полости, свидетельствует об их важности в формировании колонизационной резистентности и поддержании мукозального гомеостаза.

## Список литературы/References

1. Алиева М.С., Расулов И.М., Магомедов М.А., Мейланова Р.Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита // Известия Дагестанского государственного университета. Естественные и точные науки. 2013. № 1 (22). С. 25–29. [Aliyeva M.S., Rasulov I.M., Magomedov M.A., Meylanova R.D. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of periodontitis. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki = Proceedings of Dagestan State Pedagogical University. Natural and Exact Sciences*, 2013, no. 1 (22), pp. 25–29. (In Russ.)]
2. Вольф Г.Ф., Хэссел Т.М. Пародонтология. Гигиенические аспекты. Пер. с англ.; под ред. Г.И. Ронь. М.: Медпресс-информ, 2014. 360 с. [Wolf H.F., Hassell T.M. Color atlas of dental hygiene: periodontology. Ed. G.I. Ron'. *Moscow: Medpress-inform*, 2014. 360 p. (In Russ.)]
3. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН, 2009. 208 с. [Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Yu. Neutrophil extracellular traps and methods for assessing the functional status of neutrophils. *Moscow: Publishing house RAMS*, 2009. 208 p. (In Russ.)]
4. Долгушин И.И., Бухарин О.В. Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург: УрО РАН, 2001. 288 с. [Dolgushin I.I., Bukharin O.V. Neutrophils and homeostasis. *Ekaterinburg: The Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2001. 288 p. (In Russ.)]
5. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А. Нейтрофильные гранулоциты: участие в гомеостатических и репаративных процессах. Часть I // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 4. С. 609–624. [Dolgushin I.I., Mezentseva E.A. Neutrophil granulocytes: participation in homeostatic and reparative processes. Part I. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 609–624. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-NGP-1257
6. Лебедева О.П., Рудых Н.А., Полякова И.С., Пахомов С.П., Чурносков М.И., Самборская Н.И. Антимикробные пептиды первая линия антиинфекционной защиты женских половых путей // Научные ведомости Белгородского Государственного Университета. Серия: Медицина. Фармация. 2010. № 22 (93), вып. 12. С. 25–30. [Lebedeva O.P., Rudyh N.A., Polyakova I.S., Pakhomov S.P., Churnosov M.I., Samborskaya N.I. Antimicrobial peptides — the first line of anti-infectious defence in female reproductive tract. *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine, Pharmacy*, 2010, no. 22 (93), pp. 25–30. (In Russ.)]
7. Степанова Т.Ю., Тимофеева А.В. Микробиом ротовой полости человека // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. [Stepanova T.Y., Timofeeva A.V. Oral human microbiome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2016, no. 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25212> (In Russ.)]
8. Хабибуллина А.Р., Тимофеева А.В. Микробиом дентальной бляшки человека // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 3. [Khabibullina A.R., Timofeeva A.V. Human dental plaque microbiome. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2017, no. 3. (In Russ.)] URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26539>
9. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., Olsen I., Dewhirst F.E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 11, pp. 5721–5732. doi: 10.1128/JCM.43.11.5721-5732.2005

10. Akiyama I., Yoshino O., Osuga Y., Shi J., Takamura M., Harada M., Koga K., Hirota Y., Hirata T., Fujii T., Saito S., Kozuma S. The role of bone morphogenetic protein 6 in accumulation and regulation of neutrophils in the human ovary. *Reprod. Sci.*, 2014, vol. 21, iss. 6, pp. 772–777. doi: 10.1177/1933719113518988
11. Amin M., Ho A.C., Lin J.Y., Batista da Silva A.P., Glogauer M., Ellen R.P. Induction of de novo subcortical actin filament assembly by *Treponema denticola* major outer sheath protein. *Infect. Immun.*, 2004, vol. 72, no. 6, pp. 3650–3654. doi: 10.1128/IAI.72.6.3650-3654.2004
12. Amsalem H., Kwan M., Hazan A., Zhang J., Jones R.L., Whittle W., Kingdom J.C., Croy B.A., Lye S.J., Dunk C.E. Identification of a novel neutrophil population: proangiogenic granulocytes in second-trimester human decidua. *J. Immunol.*, 2014, vol. 193, iss. 6, pp. 3070–3079. doi: 10.4049/jimmunol.1303117
13. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat. Med.*, 2013, vol. 19, iss. 5, pp. 548–556. doi: 10.1038/nm.3160
14. Armstrong G.M., Maybin J.A., Murray A.A., Nicol M., Walker C., Saunders P.T.K., Rossi A.G., Critchley H.O.D. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7: 17416. doi: 10.1038/s41598-017-17565-x
15. Berezow A.B., Darveau R.P. Microbial shift and periodontitis. *Periodontology 2000*, 2011, vol. 55, iss. 1, pp. 36–47. doi: 10.1111/j.1600-0757.2010.00350.x
16. Bollapragada S., Youssef R., Jordan F., Greer I., Norman J., Nelson S. Term labor is associated with a core inflammatory response in human fetal membranes, myometrium, and cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2009, vol. 200, iss. 1, pp. 104.e1–104.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.032
17. Brannstrom M., Enskog A. Leukocyte networks and ovulation. *J. Reprod. Immunol.*, 2002, vol. 57, iss. 1–2, pp. 47–60. doi: 10.1016/S0165-0378(02)00009-8
18. Brissette C.A., Pham T.T., Coats S.R., Darveau R.P., Lukehart S.A. *Treponema denticola* does not induce production of common innate immune mediators from primary gingival epithelial cells. *Oral Microbiol. Immunol.*, 2008, vol. 23, iss. 6, pp. 474–481. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00452.x
19. Brown L.F., Detmar M., Claffey K., Nagy J.A., Feng D., Dvorak A.M., Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a multifunctional angiogenic cytokine. *EXS*, 1997, vol. 79, pp. 233–269. doi: 10.1007/978-3-0348-9006-9\_10
20. Bukulmez O., Arici A. Leukocytes in ovarian function. *Hum. Reprod. Update*, 2000, vol. 6, iss. 1, 15 p. doi: 10.1093/humupd/6.1.1
21. Campbell E.L., Bruyninckx W.J., Kelly C.J., Glover L.E., McNamee E.N., Bowers B.E., Bayless A.J., Scully M., Saeedi B.J., Golden-Mason L., Ehrentraut S.F., Curtis V.F., Burgess A., Garvey J.F., Sorensen A., Nemenoff R., Jedlicka P., Taylor C.T., Kominsky D.J., Colgan S.P. Transmigrating neutrophils shape the mucosal microenvironment through localized oxygen depletion to influence resolution of inflammation. *Immunity*, 2014, vol. 40, iss. 1, pp. 66–77. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.020
22. Cortés-Vieyra R., Rosales C., Uribe-Querol E. Neutrophil functions in periodontal homeostasis. *J. Immunol. Res.*, 2016, vol. 2016, 9 p. doi: 10.1155/2016/1396106
23. Curtis M.A., Zenobia C., Darveau R.P. The relationship of the oral microbiota to periodontal health and disease. *Cell. Host Microbe*, 2011, vol. 10, iss. 4, pp. 302–306. doi: 10.1016/j.chom.2011.09.008
24. Dababneh R., Al-Wahadneh A.M., Hamadneh S., Khouri A., Bissada N.F. Periodontal manifestation of leukocyte adhesion deficiency type I. *J. Periodontol.*, 2008, vol. 79, iss. 4, pp. 764–768. doi: 10.1902/jop.2008.070323
25. Darveau R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010, vol. 8, iss. 7, pp. 481–490. doi: 10.1038/nrmicro2337
26. Darveau R.P., Belton C.M., Reife R.A., Lamont R.J. Local chemokine paralysis, a novel pathogenic mechanism for *Porphyromonas gingivalis*. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, no. 4, pp. 1660–1665.
27. Dashper S.G., Seers C.A., Tan K.H., Reynolds E.C. Virulence factors of the oral spirochete *Treponema denticola*. *J. Dental Res.*, 2011, vol. 90, iss. 6, pp. 691–703. doi: 10.1177/0022034510385242
28. Deas D.E., Mackey S.A., McDonnell H.T. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontology 2000*, 2003, vol. 32, iss. 1, pp. 82–104. doi: 10.1046/j.0906-6713.2003.03207.x
29. Delima A.J., Van Dyke T.E. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontology 2000*, 2003, vol. 31, iss. 1, pp. 55–76. doi: 10.1034/j.1600-0757.2003.03105.x
30. Dewhirst F.E., Chen T., Izard J., Paster B.J., Tanner A.C., Yu W.H., Lakshmanan A., Wade W.G. The human oral microbiome. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, no. 19, pp. 5002–5017. doi: 10.1128/JB.00542-10
31. Dixon D.R., Bainbridge B.W., Darveau R.P. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology 2000*, 2004, vol. 35, iss. 1, pp. 53–74. doi: 10.1111/j.0906-6713.2004.003556.x
32. Dunbar B., Patel M., Fahey J., Wira C. Endocrine control of mucosal immunity in the female reproductive tract: impact of environmental disruptors. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012, vol. 354, iss. 1–2, pp. 85–93. doi: 10.1016/j.mce.2012.01.002
33. Dvorak H.F., Brown L.F., Detmar M., Dvorak A.M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am. J. Pathol.*, 1995, vol. 146, no. 5, pp. 1029–1039.
34. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine Rev.*, 1997, vol. 18, iss. 1, pp. 4–25. doi: 10.1210/edrv.18.1.0287
35. Fine N., Hassanpour S., Borenstein A., Sima C., Oveisi M., Scholey J., Cherney D., Glogauer M. Distinct oral neutrophil subsets define health and periodontal disease states. *J. Dental Res.*, 2016, vol. 95, iss. 8, pp. 931–938. doi: 10.1177/0022034516645564
36. Fischbach M.A., Sonnenburg J.L. Eating for two: how metabolism establishes interspecies interactions in the gut. *Cell Host Microbe*, 2011, vol. 10, iss. 4, pp. 336–347. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.002
37. Flannigan K.L., Ngo V.L., Geem D., Harusato A., Hirota S.A., Parkos C.A., Lukacs N.W., Nusrat A., Gaboriau-Routhiau V., Cerf-Bensussan N., Gewirtz A.T., Denning T.L. IL-17A-mediated neutrophil recruitment limits expansion of segmented filamentous bacteria. *Mucosal Immunol.*, 2017, vol. 10, iss. 3, pp. 673–684. doi: 10.1038/mi.2016.80
38. Fournier B.M., Parkos C.A. The role of neutrophils during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.*, 2012, vol. 5, pp. 354–366. doi: 10.1038/mi.2012.24

39. Fridlender Z.G., Sun J., Kim S., Kapoor V., Cheng G., Ling L., Worthen G.S., Albelda S.M. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, 2009, vol. 16, iss. 3, pp. 183–194. doi: 10.1016%2Fj.ccr.2009.06.017
40. Fujioka M., Sasa R., Inoue M., Nakamura M. Immunological characterization of junctional epithelium: an immunohistochemical study. *Dental Med. Res.*, 2009, vol. 29, iss. 3, pp. 253–258. doi: 10.7881/dentalmedres.29.253
41. Gargett C.E., Lederman F., Heryanto B., Gambino L.S., Rogers P.A. Focal vascular endothelial growth factor correlates with angiogenesis in human endometrium. Role of intravascular neutrophils. *Hum. Reprod.*, 2001, vol. 16, iss. 6, pp. 1065–1075. doi: 10.1093/humrep/16.6.1065
42. Gasparoto T.H., Vieira N.A., Porto V.C., Campanelli A.P., Lara V.S. Differences between salivary and blood neutrophils from elderly and young denture wearers. *J. Oral. Rehabil.*, 2011, vol. 38, iss. 1, pp. 41–51. doi: 10.1111/j.1365-2842.2010.02126.x
43. Giaglis S., Stoikou M., Grimolizzi F., Subramanian B.Y., van Breda S.V., Hoesli I., Lapaire O., Hasler P., Than N.G., Hahn S. Neutrophil migration into the placenta: good, bad or deadly? *Cell Adh. Migr.*, 2016, vol. 10, iss. 1–2, pp. 208–225. doi: 10.1080/19336918.2016.1148866
44. Giaglis S., Stoikou M., Sur Chowdhury C., Schaefer G., Grimolizzi F., Rossi S.W., Hoesli I.M., Lapaire O., Hasler P., Hahn S. Multimodal regulation of NET formation in pregnancy: Progesterone antagonizes the Pro-NETotic effect of estrogen and G-CSF. *Front. Immunol.*, 2016, vol. 7: 565. doi: 10.3389/fimmu.2016.00565
45. Gomez-Lopez N., StLouis D., Lehr M.A., Sanchez-Rodriguez E.N., Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. *Cell. Mol. Immunol.*, 2014, vol. 11, iss. 6, pp. 571–581. doi: 10.1038/cmi.2014.46
46. Gonzalez J.M., Xu H., Chai J., Ofori E., Elovitz M.A. Preterm and term cervical ripening in CD1 mice (*Mus musculus*): similar or divergent molecular mechanisms? *Biol. Reprod.*, 2009, vol. 81, iss. 6, pp. 1226–1232. doi: 10.1095/biolreprod.108.075309
47. Greer A., Irie K., Hashim A., Leroux B.G., Chang A.M., Curtis M.A., Darveau R.P. Site-specific neutrophil migration and CXCL2 expression in periodontal tissue. *J. Dental Res.*, 2016, vol. 95, iss. 8, pp. 946–952. doi: 10.1177%2F0022034516641036
48. Groeger S., Meyle J. Oral Mucosal Epithelial Cells. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10: 208. doi: 10.3389/fimmu.2019.00208
49. Hahn S., Giaglis S., Hoesli I., Hasler P. Neutrophil NETs in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss. *Front. Immunol.*, 2012, vol. 3: 362. doi: 10.3389/fimmu.2012.00362
50. Hahn S., Hasler P., Vokalova L., van Breda S.V., Lapaire O., Than G.N., Hoesli I., Rossi S.W. The role of neutrophil activation in determining the outcome of pregnancy and modulation by hormones and/or cytokines. *Clin. Exp. Immunol.*, 2019. doi: 10.1111/cei.13278
51. Hajishengallis E., Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults. *J. Dental Res.*, 2014, vol. 93, iss. 3, pp. 231–237. doi: 10.1177/0022034513507956
52. Hajishengallis G., Darveau R.P., Curtis M.A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012, vol. 10, pp. 717–725. doi: 10.1038/nrmicro2873
53. Hajishengallis G., Chavakis T., Hajishengallis E., Lambris J.D. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, vol. 98, iss. 4, pp. 539–548. doi: 10.1189/jlb.3VMR1014-468R
54. Hall C.H.T., Campbell E.L., Colgan S.P. Neutrophils as components of mucosal homeostasis. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, vol. 4, iss. 3, pp. 329–337. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.07.001
55. Horne A.W., Stock S.J., King A.E. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. *Reproduction*, 2008, vol. 135, iss. 6, pp. 739–749. doi: 10.1530/REP-07-0564
56. Ji S., Choi Y. Innate immune response to oral bacteria and the immune evasive characteristics of periodontal pathogens. *J. Periodontal. Implant. Sci.*, 2013, vol. 43, iss. 1, pp. 3–11. doi: 10.5051/jpis.2013.43.1.3
57. Jiemtaweeboon S., Shirasuna K., Nitta A., Kobayashi A., Schubert H., Shimizu T., Miyamoto A. Evidence that polymorphonuclear neutrophils infiltrate into the developing corpus luteum and promote angiogenesis with interleukin-8 in the cow. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011, vol. 9: 79. doi: 10.1186/1477-7827-9-79
58. Junqueira L.C., Zugaib M., Montes G.S., Toledo O.M., Krisztan R.M., Shigihara K.M. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, vol. 138, iss. 3, pp. 273–281. doi: 10.1016/0002-9378(80)90248-3
59. Kaitu'u T.J., Shen J., Zhang J., Morison N.B., Salamonsen L.A. Matrix metalloproteinases in endometrial breakdown and repair: functional significance in a mouse model. *Biol. Reprod.*, 2005, vol. 73, iss. 4, pp. 672–680. doi: 10.1095/biolreprod.105.042473
60. Kaitu'u-Lino T.J., Morison N.B., Salamonsen L.A. Neutrophil depletion retards endometrial repair in a mouse model. *Cell Tissue Res.*, 2007, vol. 328, iss. 1, pp. 197–206. doi: 10.1007/s00441-006-0358-2
61. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J., Wilson K.E., Glover L.E., Kominsky D.J., Magnuson A., Weir T.L., Ehrentauf S.F., Pickel C., Kuhn K.A., Lanis J.M., Nguyen V., Taylor C.T., Colgan S.P. Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. *Cell Host Microbe*, 2015, vol. 17, iss. 5, pp. 662–671. doi: 10.1016/j.chom.2015.03.005
62. Khajan M. Role of neutrophils in disease pathogenesis. *InTechOpen*, 2017. 178 p. doi: 10.5772/65581
63. Kinane D.F., Hart T.C. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2003, vol. 14, iss. 6, pp. 430–449. doi: 10.1177%2F154411130301400605
64. King A.E., Critchley H.O., Sallenave J.M., Kelly R.W. Elafin in human endometrium: an antiprotease and antimicrobial molecule expressed during menstruation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 88, iss. 9, pp. 4426–4431. doi: 10.1210/jc.2003-030239
65. Koch S., Capaldo C.T., Hilgarth R.S., Fournier B., Parkos C.A., Nusrat A. Protein kinase CK2 is a critical regulator of epithelial homeostasis in chronic intestinal inflammation. *Mucosal Immunol.*, 2013, vol. 6, pp. 136–145. doi: 10.1038/mi.2012.57
66. Kropf P., Baud D., Marshall S.E., Munder M., Mosley A., Fuentes J.M., Bangham C.R., Taylor G.P., Herath S., Choi B.S., Soler G., Teoh T., Modolell M., Müller I. Arginase activity mediates reversible T cell hyporesponsiveness in human pregnancy. *Eur. J. Immunol.*, 2007, vol. 37, iss. 4, pp. 935–945. doi: 10.1002/eji.200636542
67. Landzberg M., Doering H., Aboodi G.M., Tenenbaum H.C., Glogauer M. Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease. *J. Periodontal. Res.*, 2015, vol. 50, iss. 3, pp. 330–336. doi: 10.1111/jre.12211

68. Lasarte S., Samaniego R., Salinas-Muñoz L., Guia-Gonzalez M.A., Weiss L.A., Mercader E., Ceballos-García E., Navarro-González T., Moreno-Ochoa L., Perez-Millan F., Pion M., Sanchez-Mateos P., Hidalgo A., Muñoz-Fernandez M.A., Relloso M. Sex hormones coordinate neutrophil immunity in the vagina by controlling chemokine gradients. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 213, iss. 3, pp. 476–484. doi: 10.1093/infdis/jiv402
69. Lathbury L.J., Salamonsen L.A. In vitro studies of the potential role of neutrophils in the process of menstruation. *Mol. Hum. Reprod.*, 2000, vol. 6, iss. 10, pp. 899–906. doi: 10.1093/molehr/6.10.899
70. Lee S.K., Kim C.J., Kim D.J., Kang J.H. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Network*, 2015, vol. 15, iss. 1, pp. 16–26. doi: 10.4110/in.2015.15.1.16
71. Leiding J.W. Neutrophil evolution and their diseases in humans. *Front. Immunol.*, 2017, vol. 8: 1009. doi: 10.3389/fimmu.2017.01009
72. Li S., Herrera G.G., Tam K.K., Lizarraga J.S., Beedle M.T., Winuthayanon W. Estrogen action in the epithelial cells of the mouse vagina regulates neutrophil infiltration and vaginal tissue integrity. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8: 11247. doi: 10.1038/s41598-018-29423-5
73. Louis N.A., Hamilton K.E., Kong T., Colgan S.P. HIF-dependent induction of apical CD55 coordinates epithelial clearance of neutrophils. *FASEB J.*, 2005, vol. 19, no. 8, pp. 950–959. doi: 10.1096/fj.04-3251com
74. Luissint A.C., Parkos C.A., Nusrat A. Inflammation and the intestinal barrier: leukocyte–epithelial cell interactions, cell junction remodeling, and mucosal repair. *Gastroenterology*, 2016, vol. 151, iss. 4, pp. 616–632. doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.008
75. Magalhães M.A., Sun C.X., Glogauer M., Ellen R.P. The major outer sheath protein of *Treponema denticola* selectively inhibits Rac1 activation in murine neutrophils. *Cell. Microbiol.*, 2008, vol. 10, iss. 2, pp. 344–354. doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.01045.x
76. Mager D.L., Ximenez-Fyvie L.A., Haffajee A.D., Socransky S.S. Distribution of selected bacterial species on intraoral surfaces. *J. Clin. Periodontol.*, 2003, vol. 30, iss. 7, pp. 644–654. doi: 10.1034/j.1600-051X.2003.00376.x
77. Manresa M.C., Taylor C.T. Hypoxia inducible factor (HIF) hydroxylases as regulators of intestinal epithelial barrier function. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, vol. 3, iss. 3, pp. 303–315. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.02.004
78. Marder W., Knight J.S., Kaplan M.J., Somers E.C., Zhang X., O'Dell A.A., Padmanabhan V., Lieberman R.W. Placental histology and neutrophil extracellular traps in lupus and pre-eclampsia pregnancies. *Lupus Sci. Med.*, 2016, vol. 3, iss. 1: e000134. doi: 10.1136/lupus-2015-000134
79. Matthews J.D., Weight C.M., Parkos C.A. Leukocyte-epithelial interactions and mucosal homeostasis. *Toxicol Pathol.*, 2014, vol. 42, iss. 1, pp. 91–98. doi: 10.1177/2F0192623313511336
80. Menning A., Walter A., Rudolph M., Gashaw I., Fritzsche K.H., Roese L. Granulocytes and vascularization regulate uterine bleeding and tissue remodeling in a mouse menstruation model. *PLoS One*, 2012, vol. 7, iss. 8: e41800. doi: 10.1371/journal.pone.0041800
81. Mittal P., Romero R., Tarca A.L., Gonzalez J., Draghici S., Xu Y., Dong Z., Nhan-Chang C.L., Chaiworapongsa T., Lye S., Kusanovic J.P., Lipovich L., Mazaki-Tovi S., Hassan S.S., Mesiano S., Kim C.J. Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term. *J. Perinat. Med.*, 2010, vol. 38, iss. 6, pp. 617–643. doi: 10.1515/jpm.2010.097
82. Mohanty T., Sjögren J., Kahn F., Abu-Humaidan A.H., Fisker N., Assing K., Mörgelin M., Bengtsson A.A., Borregaard N., Sørensen O.E. A novel mechanism for NETosis provides antimicrobial defense at the oral mucosa. *Blood*, 2015, vol. 126, iss. 18, pp. 2128–2137. doi: 10.1182/blood-2015-04-641142
83. Moutsopoulos N.M., Konkel J.E. Tissue-specific immunity at the oral mucosal barrier. *Trends Immunol.*, 2018, vol. 39, iss. 4, pp. 276–287. doi: 10.1016/j.it.2017.08.005
84. Moutsopoulos N.M., Lionakis M.S., Hajishengallis G. Inborn errors in immunity: unique natural models to dissect oral immunity. *J. Dental Res.*, 2015, vol. 94, iss. 6, pp. 753–758. doi: 10.1177/2F0022034515583533
85. Moutsopoulos N.M., Konkel J., Sarmadi M., Eskin M.A., Wild T., Dutzan N., Abusleme L., Zenobia C., Hosur K.B., Abe T., Uzel G., Chen W., Chavakis T., Holland S.M., Hajishengallis G. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency Type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci. Transl. Med.*, 2014, vol. 6, iss. 229, pp. 229ra40. doi: 10.1126/scitranslmed.3007696
86. Nakamura M. Histological and immunological characteristics of the junctional epithelium. *Jpn. Dent. Sci. Rev.*, 2018, vol. 54, iss. 2, pp. 59–65. doi: 10.1016/j.jdsr.2017.11.004
87. Nicolás-Ávila J.Á., Adrover J.M., Hidalgo A. Neutrophils in homeostasis, immunity, and cancer. *Immunity*, 2017, vol. 46, iss. 1, pp. 15–28. doi: 10.1016/j.immuni.2016.12.012
88. Nicu E.A., Rijkschroeff P., Wartewig E., Nazmi K., Loos B.G. Characterization of oral polymorphonuclear neutrophils in periodontitis patients: a case-control study. *BMC Oral Health*, 2018, vol. 18: 149. doi: 10.1186/s12903-018-0615-2
89. Nussbaum G., Shapira L. How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J. Clin. Periodontol.*, 2011, vol. 38, iss. s11, Special Issue: Proceedings of the 7th European Workshop on Periodontology, pp. 49–59. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01678.x
90. Ochi D.O., Fahey J.V., Ghosh M., Haddad S.N., Wira C.R. Innate immunity in the female reproductive tract: role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens. *Curr. Womens Health Rev.*, 2008, vol. 4, iss. 2, pp. 102–117. doi: 10.2174/157340408784246395
91. Olsen I., Hajishengallis G. Major neutrophil functions subverted by *Porphyromonas gingivalis*. *J. Oral. Microbiol.*, 2016, vol. 8: 30936. doi: 10.3402/jom.v8.30936
92. Osmer R., Rath W., Adelman-Grill B.C., Fittkow C., Kuloczik M., Szeverenyi M., Tschesche H., Kuhn W. Origin of cervical collagenase during parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992, vol. 166, iss. 5, pp. 1455–1460. doi: 10.1016/0002-9378(92)91619-L
93. Parkos C.A. Neutrophil-epithelial interactions: a double-edged sword. *Am. J. Pathol.*, 2016, vol. 186, iss. 6, pp. 1404–1416. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.02.001
94. Paster B.J., Olsen I., Aas J.A., Dewhirst F.E. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontology*, 2006, vol. 42, iss. 1, pp. 80–87. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00174.x
95. Puthengady Thomas B., Sun C.X., Bajenova E., Ellen R.P., Glogauer M. Modulation of human neutrophil functions in vitro by *Treponema denticola* major outer sheath protein. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 3, pp. 1954–1957. doi: 10.1128/IAI.74.3.1954-1957.2006

96. Reis Machado J., da Silva M.V., Cavellani C.L., dos Reis M.A., Monteiro M.L., Teixeira Vde P., Miranda Corrêa R.R. Mucosal immunity in the female genital tract, HIV/AIDS. *BioMed Res. Int.*, 2014, vol. 20 p. doi: 10.1155/2014/350195
97. Rijkschroeff P., Loos B.G., Nicu E.A. Impaired polymorphonuclear neutrophils in the oral cavity of edentulous individuals. *Eur. J. Oral Sci.*, 2017, vol. 125, iss. 5, pp. 371–378. doi: 10.1111/eos.12367
98. Rijkschroeff P., Loos B.G., Nicu E.A. Oral polymorphonuclear neutrophil contributes to oral health. *Curr. Oral Health Rep.*, 2018, vol. 5, pp. 211–220. doi: 10.1007/s40496-018-0199-6
99. Rijkschroeff P., Jansen I.D., van der Weijden F.A., Keijser B.J., Loos B.G., Nicu E.A. Oral polymorphonuclear neutrophil characteristics in relation to oral health: a cross-sectional, observational clinical study. *Int. J. Oral Sci.*, 2016, vol. 8, iss. 3, pp. 191–198. doi: 10.1038/ijos.2016.23
100. Ryder M.I. Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontology 2000*, 2010, vol. 53, iss. 1, pp. 124–137. doi: 10.1111/j.1600-0757.2009.00327.x
101. Sakamoto Y., Moran P., Bulmer J.N., Searle R.F., Robson S.C. Macrophages and not granulocytes are involved in cervical ripening. *J. Reprod. Immunol.*, 2005, vol. 66, iss. 2, pp. 161–173. doi: 10.1016/j.jri.2005.04.005
102. Sakamoto Y., Moran P., Searle R.F., Bulmer J.N., Robson S.C. Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004, vol. 138, iss. 1, pp. 151–157. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02584.x
103. Salamonsen L.A., Woolley D.E. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J. Reprod. Immunol.*, 1999, vol. 44, iss. 1–2, 27 p. doi: 10.1016/S0165-0378(99)00002-9
104. Salinas-Muñoz L., Campos-Fernández R., Mercader E., Olivera-Valle I., Fernández-Pacheco C., Matilla L., García-Bordas J., Brazil J.C., Parkos C.A., Asensio F., Muñoz-Fernández M.A., Hidalgo A., Sánchez-Mateos P., Samaniego R., Relloso M. Estrogen receptor-alpha (ESR1) governs the lower female reproductive tract vulnerability to *Candida albicans*. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 1033. doi: 10.3389/fimmu.2018.01033
105. Schmidt S., Moser M., Sperandio M. The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Mol. Immunol.*, 2012, vol. 55, iss. 1, pp. 49–58. doi: 10.1016/j.molimm.2012.11.006
106. Sela M.N. Role of *Treponema denticola* in periodontal diseases. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2001, vol. 12, iss. 5, pp. 399–413. doi: 10.1177/10454411010120050301
107. Shaul M.E., Fridlender Z.G. Cancer related circulating and tumor-associated neutrophils — subtypes, sources and function. *FEBS J.*, 2018, vol. 285, iss. 23, pp. 4316–4342. doi: 10.1111/febs.14524
108. Shirasuna K., Jiemtaweeboon S., Raddatz S., Nitta A., Schuberth H.J., Bollwein H., Shimizu T., Miyamoto A. Rapid accumulation of polymorphonuclear neutrophils in the Corpus luteum during prostaglandin F(2a)-induced luteolysis in the cow. *PLoS One*, 2012, vol. 7, iss. 1: e29054. doi: 10.1371/journal.pone.0029054
109. Shynlova O., Nedd-Roderique T., Li Y., Dorogin A., Nguyen T., Lye S.J. Infiltration of myeloid cells into decidua is a critical early event in the labour cascade and post-partum uterine remodelling. *J. Cell. Mol. Med.*, 2013, vol. 17, iss. 2, pp. 311–324. doi: 10.1111/jcmm.12012
110. Singh N., Herbert B., Sooranna G.R., Orsi N.M., Edey L., Dasgupta T., Sooranna S.R., Yellon S.M., Johnson M.R. Is myometrial inflammation a cause or a consequence of term human labour? *J. Endocrinol.*, 2017, vol. 235, iss. 1, pp. 69–83. doi: 10.1530/JOE-17-0318
111. Ssemaganda A., Kindinger L., Bergin P., Nielsen L., Mpendo J., Ssetaala A., Kiwanuka N., Munder M., Teoh T.G., Kropf P., Müller I. Characterization of neutrophil subsets in healthy human pregnancies. *PLoS One*, 2014, vol. 9, iss. 2: e85696. doi: 10.1371/journal.pone.0085696
112. Stanley R.L., Ohashi T., Gordon J., Mowa C.N. A proteomic profile of postpartum cervical repair in mice. *J. Mol. Endocrinol.*, 2018, vol. 60, iss. 1, pp. 17–28. doi: 10.1530/JME-17-0179
113. Stark M.A., Huo Y., Burcin T.L., Morris M.A., Olson T.S., Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*, 2005, vol. 22, iss. 3, pp. 285–294. doi: 10.1016/j.immuni.2005.01.011
114. Stocco C., Telleria C., Gibori G. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr. Rev.*, 2007, vol. 28, iss. 1, pp. 117–149. doi: 10.1210/er.2006-0022
115. Sugino N., Okuda K. Species-related differences in the mechanism of apoptosis during structural luteolysis. *J. Reprod. Dev.*, 2007, vol. 53, iss. 5, pp. 977–986. doi: 10.1262/jrd.19047
116. Sumagin R., Brazil J.C., Nava P., Nishio H., Alam A., Luissint A.C., Weber D.A., Neish A.S., Nusrat A., Parkos C.A. Neutrophil interactions with epithelial expressed ICAM-1 enhances intestinal mucosal wound healing. *Mucosal Immunol.*, 2016, vol. 9, iss. 5, pp. 1151–1162. doi: 10.1038/mi.2015.135
117. Sumagin R., Parkos C.A. Epithelial adhesion molecules and the regulation of intestinal homeostasis during neutrophil transepithelial migration. *Tissue Barriers*, 2015, vol. 3, iss. 1–2: e969100. doi: 10.4161/21688362.2014.969100
118. Sumagin R., Robin A.Z., Nusrat A., Parkos C.A. Transmigrated neutrophils in the intestinal lumen engage ICAM 1 to regulate the epithelial barrier and neutrophil recruitment. *Mucosal Immunol.*, 2014, vol. 7, iss. 4, pp. 905–915. doi: 10.1038/mi.2013.106
119. Talbott H., Delaney A., Zhang P., Yu Y., Cushman R.A., Cupp A.S., Hou X., Davis J.D. Effects of IL8 and immune cells on the regulation of luteal progesterone secretion. *Reproduction*, 2014, vol. 148, iss. 1, pp. 21–31. doi: 10.1530/REP-13-0602
120. Tawara F., Tamura N., Suganuma N., Kanayama N. Changes in cervical neutrophil elastase levels during the menstrual cycle. *Reprod. Med. Biol.*, 2012, vol. 11, iss. 1, pp. 65–68. doi: 10.1007/s12522-011-0104-7
121. Thomson A.J., Telfer J.F., Young A., Campbell S., Stewart C.J., Cameron I.T., Greer I.A., Norman J.E. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Human Reprod.*, 1999, vol. 14, iss. 1, pp. 229–236. doi: 10.1093/humrep/15.1.229
122. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2010, vol. 21, iss. 6, pp. 353–361. doi: 10.1016/j.tem.2010.01.011
123. Timmons B.C., Fairhurst A.M., Mahendroo M.S. Temporal changes in myeloid cells in the cervix during pregnancy and parturition. *J. Immunol.*, 2009, vol. 182, iss. 5, pp. 2700–2707. doi: 10.4049/jimmunol.0803138
124. Timmons B.C., Mahendroo M.S. Timing of neutrophil activation and expression of proinflammatory markers do not support a role for neutrophils in cervical ripening in the mouse. *Biol. Reprod.*, 2006, vol. 74, iss. 2, pp. 236–245. doi: 10.1095/biolreprod.105.044891

125. Tinsley J.H., Wu M.H., Ma W.Y., Taulman A.C., Yuan S.Y. Activated neutrophils induce hyperpermeability and phosphorylation of adherens junction proteins in coronary venular endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 35, pp. 24930–24934. doi: 10.1074/jbc.274.35.24930
126. Tsukamoto Y., Usui M., Yamamoto G., Takagi Y., Tachikawa T., Yamamoto M., Nakamura M. Role of the junctional epithelium in periodontal innate defense and homeostasis. *J. Periodontal. Res.*, 2012, vol. 47, iss. 6, pp. 750–757. doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01490.x
127. Uriarte S.M., Edmisson J.S., Jimenez-Flores E. Human neutrophils and oral microbiota: a constant tug-of-war between a harmonious and a discordant coexistence. *Immunol. Rev.*, 2016, vol. 273, iss. 1, special iss.: *Neutrophils*, pp. 282–298. doi: 10.1111/imr.12451
128. Vincent A.J., Malakooti N., Zhang J., Rogers P.A.W., Affandi B., Salamonsen L.A. Endometrial breakdown in women using Norplant is associated with migratory cells expressing matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B). *Hum. Reprod.*, 1999, vol. 14, iss. 3, pp. 807–815. doi: 10.1093/humrep/14.3.807
129. Wade W.G. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol. Res.*, 2013, vol. 69, iss. 1, pp. 137–143. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006
130. Webb C.R., Koboziev I., Furr K.L., Grisham M.B. Protective and pro-inflammatory roles of intestinal bacteria. *Pathophysiology*, 2016, vol. 23, iss. 2, pp. 67–80. doi: 10.1016/j.pathophys.2016.02.002
131. Winkler M., Fischer D.C., Ruck P., Marx T., Kaiserling E., Oberpichler A., Tschesche H., Rath W. Parturition at term: parallel increases in interleukin-8 and proteinase concentrations and neutrophil count in the lower uterine segment. *Hum. Reprod.*, 1999, vol. 14, iss. 4, pp. 1096–1000. doi: 10.1093/humrep/14.4.1096
132. Winter S.E., Winter M.G., Xavier M.N., Thiennimitr P., Poon V., Keestra A.M., Laughlin R.C., Gomez G., Wu J., Lawhon S.D., Popova I.E., Parikh S.J., Adams L.G., Tsolis R.M., Stewart V.J., Bäuml A.J. Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science*, 2013, vol. 339, iss. 6120, pp. 708–711. doi: 10.1126/science.1232467
133. Wira C.R., Fahey J.V., Sentman C.L., Pioli P.A., Shen L. Innate and adaptive immunity in female genital tract: cellular responses and interactions. *Immunol. Rev.*, 2005, vol. 206, iss. 1, pp. 306–335. doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00287.x
134. Wira C.R., Rodriguez-Garcia M., Patel M.V. The role of sex hormones in immune protection of the female reproductive tract. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, vol. 15, iss. 4, pp. 217–230. doi: 10.1038/nri3819
135. Yamazaki T., Miyamoto M., Yamada S., Okuda K., Ishihara K. Surface protease of *Treponema denticola* hydrolyzes C3 and influences function of polymorphonuclear leukocytes. *Microbes Infect.*, 2006, vol. 8, iss. 7, pp. 1758–1763. doi: 10.1016/j.micinf.2006.02.013
136. Yeaman G.R., Collins J.E., Currie J.K., Guyre P.M., Wira C.R., Fanger M.W. IFN- $\gamma$  is produced by polymorphonuclear neutrophils in human uterine endometrium and by cultured peripheral blood polymorphonuclear neutrophils. *J. Immunol.*, vol. 160, iss. 10, pp. 5145–5153.
137. Yellon S.M. Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol. Reprod.*, 2017, vol. 96, iss. 1, pp. 13–23. doi: 10.1095/biolreprod.116.142844
138. Yoon M.Y., Yoon S.S. Disruption of the gut ecosystem by antibiotics. *Yonsei Med. J.*, 2018, vol. 59, iss. 1, pp. 4–12. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.4
139. Zaura E., Keijsers B.J.F., Huse S.M., Crielaard W. Defining the healthy “core microbiome” of oral microbial communities. *BMC Microbiol.*, 2009, vol. 9: 259. doi: 10.1186/1471-2180-9-259
140. Zenobia C., Luo X.L., Hashim A., Abe T., Jin L., Chang Y., Jin Z.C., Sun J.X., Hajishengallis G., Curtis M.A., Darveau R.P. Commensal bacteria-dependent select expression of CXCL2 contributes to periodontal tissue homeostasis. *Cell. Microbiol.*, 2013, vol. 15, iss. 8, pp. 1419–1426. doi: 10.1111/cmi.12127
141. Zhao H., Kalish F., Wong R.J., Stevenson D.K. Infiltration of myeloid cells in the pregnant uterus is affected by heme oxygenase-1. *J. Leukoc. Biol.*, 2017, vol. 101, iss. 1, pp. 217–226. doi: 10.1189/jlb.1A0116-020RR
142. Zindl C.L., Lai J.F., Lee Y.K., Maynard C.L., Harbour S.N., Ouyang W., Chaplin D.D., Weaver C.T. IL-22-producing neutrophils contribute to antimicrobial defense and restitution of colonic epithelial integrity during colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, vol. 110, iss. 31, pp. 12768–12773. doi: 10.1073/pnas.1300318110

**Авторы:**

**Долгушин И.И.**, д.м.н., профессор, Президент ФГБОУ Южно-Уральский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО ЮГМУ) Минздрава России, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, г. Челябинск, Россия;

**Мезентцева Е.А.**, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России, г. Челябинск, Россия.

**Authors:**

**Dolgushin I.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, President of South-Ural State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation;

**Mezentseva E.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.07.2019  
Отправлена на доработку 26.11.2019  
Принята к печати 11.03.2020

Received 26.07.2019  
Revision received 26.11.2019  
Accepted 11.03.2020