

Роль імуноглобуліну А при запальному процесі за участю нейтрофілів

О.О. Прудніков, І.М. Прудніков, В.М. Цивкін, А.М. Смірнов, Р.І. Янчій

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: igor.prudnikov@biph.kiev.ua

Нейтрофіли, як ефекторні клітини гострого запалення, відіграють значну роль у підтримці тканниного гомеостазу через участь у вроджених та адаптивних імунних відповідях. Імуноглобуліни класу А (IgA) є найбільш поширеними антитілами у слизових оболонках, а також другими за кількістю у крові і вважаються одним з потужних регуляторів функціональної активності нейтрофілів. В огляді розглядається їх вплив на запальний процес за участю нейтрофілів, у якій залучені як неспецифічна вроджена імунна відповідь, так і антигензалежна реакція імунітету. Залежно від ситуації, IgA здатні ініціювати як про-, так і антизапальну відповідь нейтрофілів. Наводяться приклади захворювань з IgA-залежними порушеннями в регуляції активності нейтрофілів, а також підходи до їх корекції. Особлива увага приділена можливому зв'язку деяких захворювань, при яких відбувається надактивація нейтрофілів імунними комплексами з IgA, з розладами жіночої фертильності. Ключові слова: запалення; імунна система; імуноглобулін А; нейтрофіли; оогенез; Fc-рецептор імуноглобуліну А.

ВСТУП

Нейтрофіли – це найпоширеніша група гранулоцитарних лейкоцитів у крові, що становить 50–70% лейкоцитів в нормальних умовах і більше ніж 80% при гострому запаленні, із загальною кількістю в організмі людини $6 \cdot 10^{11}$ клітин. Ці клітини є важливими учасниками вродженого імунітету і їх основна функція полягає у фагоцитозі патогенних мікроорганізмів (бактерій, грибків, простіших), вірусів та продуктів розпаду тканин організму. Як і всі інші клітини крові, нейтрофіли постійно утворюються в кістковому мозку зі стовбурових клітин. При цьому там депонована їх основна маса і лише приблизно 2% від неї знаходиться у крові [1, 2].

Нейтрофіли мають невеликий розмір (7–9 мкм) і характеризуються високою рухливістю. Вони першими, серед інших лейкоцитів, мобілізуються в місце запалення після стимуляції прозапальними цитокінами, завдяки здатності виходити з кровоносних судин

(екстравазація) і мігрувати через інтерстиційні тканини та епітеліальний шар [3]. Після екстравазації нейтрофіли переміщуються за градієнтами хемотаксичних молекул, щоб досягти вогнища запалення, слідуючи спочатку за проміжними хемоатрактантами (ендогенними хемокінами), а потім за хемоатрактантами кінцевої мішені (бактеріальні метаболіти або компоненти комплементу) [4]. При цьому нейтрофіли взаємодіють з селектинами та за допомогою інтегринів з молекулами клітинної адгезії на поверхні ендотеліальних та епітеліальних клітин. Стимуляція нейтрофілів при міграції збільшує не тільки їх активність, але і строк життя (з декількох годин до декількох діб) [5–7].

Однією з характерних особливостей нейтрофілів є те, що цитоплазма активованих клітин збагачена різними гранулами, включаючи: азурофільні, котрі містять мієлопероксидазу, різні протеази (металопротеїнази, катепсин G, еластазу); специфічні гранули,

в яких є лактоферин, колагеназа, фосфоліпаза А2, лізоцим; желатиназні гранули, що містять, желатиназу В та інші компоненти. Після вивільнення з гранул їх вміст знищує мікробів або використовується, як деякі протеази, для подолання перешкод при міграції нейтрофілів [8, 9]. Останні усувають позаклітинні патогени за допомогою численних механізмів, включаючи фагоцитоз, вироблення реакційного оксиду азоту і активних форм кисню (АФК), та інших токсичних молекул, а також вивільнення позаклітинних пасток нейтрофілів (ППН) [1, 10].

Нейтрофіли, що діють як бар'єр першої лінії проти вторгнення патогенних мікроорганізмів, можуть синтезувати різноманітні хемокіни та функціонувати для залучення інших популяцій лейкоцитів [11]. Разом з захисною роллю нейтрофілів, їх надмірна активація пошкоджує тканини у місці запалення через цитотоксичну дію, що може призводити до деяких захворювань з хронічним запаленням, наприклад, запальних захворювань кишечника (ЗЗК) та аутоімунних хвороб [12, 13]. Водночас є приклад непатологічного запалення із залученням нейтрофілів у процесі овуляції [14].

Нейтрофіли мають рецептори для різних сигнальних молекул, включно, імуноглобуліни А (IgA). Останні займають серед антитіл друге місце за кількістю у крові та є найпоширенішими антитілами у слизових оболонках респіраторного, урогенітального та шлунково-кишкового трактів, відіграючи важливу роль у захисті організму завдяки запобіганню вторгненню патогенних мікроорганізмів. Секреторні форми IgA (сIgA) продукуються в слизових оболонках і кількісно їх там більше, ніж усіх інших антитіл разом узятих [15]. Традиційно IgA вважали незапальними антитілами, які допомагають підтримувати гомеостаз у слизових оболонках (мукозальний імунітет). Також відомо, що дефіцит сироваткових IgA часто асоційований з аутоімунними хворобами, зокрема системним червоним вовчаком (СЧВ) та ревматоїдним

артритом (РА), проте механізм цього явища довгий час не був зрозумілий [16]. В останнє десятиліття стало відомо, що IgA є дуже потужним стимулом для ініціювання запальних процесів через активацію Fc-рецептора IgA (FcαRI). Крім того, було з'ясовано, що FcαRI може діяти як протележноспрямований регулятор впливу на активність імунних клітин, у тому числі нейтрофілів, і пов'язаний з цілою низкою патологій [17–19].

У нашому огляді розглядається механізм IgA-залежної регуляції активності нейтрофілів різноманітними формами IgA, а також роль цього процесу у патогенезі інфекцій, аутоімунних захворювань та ЗЗК. Також наводяться підходи до корекції порушень такої регуляції при відповідних патологіях. Обговорюються також дані, що дають змогу припустити зв'язок деяких вищевказаних захворювань з розладами жіночої фертильності.

Різні форми IgA

У людини IgA поділяються на два підкласи (IgA1 та IgA2). У той час як IgA1 переважають у сироватці крові (~90%), IgA2 головним чином знаходяться у товстій кишці. В інших слизових тканинах IgA1 та IgA2 представлені більш рівно. В молекулі IgA2, на відміну від IgA1, важкі та легкі ланцюги не пов'язані дисульфідними містками, а організовані в четвертинній структурі за допомогою нековалентних зв'язків. Крім того, вони відрізняються довжиною шарнірної ділянки і кількістю сайтів глікозилювання. За рахунок додаткових 13 амінокислотних залишків (а. з.) у шарнірній ділянці IgA1 ліпше розпізнають антигени, проте порівняно з IgA2 краще піддаються розщепленню бактеріальними протеазами. Більше глікозилювання сприяє взаємодії IgA1 з бактеріальними молекулами адгезії. Водночас зміни у глікозилюванні цього імуноглобуліну у додаткових сайтах викликають конформаційні зміни, які призводять до зростання формування імунних комплексів при таких патологіях, як IgA-нефропатія [16, 20].

Молекули IgA існують головним чином у вигляді мономерів, димерів (dIgA) і особливим чином модифікованих dIgA – секреторних (sIgA). Сироваткові IgA є здебільшого мономерами, а домінуюча форма слизових оболонки – dIgA. Перші продукуються плазматичними клітинами в кістковому мозку, селезінці і лімфатичних вузлах, а другі місцевими плазматичними клітинами власної пластинки слизової. Димери утворюються з двох мономерів, які з'єднані хвостовими (Fc) частинами за участю J-ланцюга, котрий є консервативним білком зі 137 а. з. без структурних гомологів, і з яким кожна хвостова частина молекули IgA утворює дисульфідний зв'язок. Синтезований плазматичними клітинами слизової dIgA зазнає транцитозу, перетинаючи епітелій, і у складі зовнішнього секрету виконує свою захисну функцію. Спочатку dIgA зв'язується з базолатерально експресованим полімерним Ig-рецептором епітеліальної клітини, при цьому між рецептором та одною з Fc-частинок імуноглобуліну утворюється дисульфідний зв'язок. Комплекс рецептора з dIgA піддається транцитозу до люменального боку, після чого відбувається протеолітичне розщеплення комплексу досі невстановленими протеазами, що призводить до вивільнення секреторного компонента рецептора, який залишається ковалентно приєднаним до dIgA, з утворенням sIgA. Секреторний компонент імуноглобуліну захищає sIgA від деградації під дією протеолітичних ферментів і, таким чином, допомагає IgA зберігтися та функціонувати в суворих умовах середовища слизових оболонок. У цій зрілій формі sIgA виконує свої антимікробну, нейтралізуючу та захисну функції завдяки опсонізації бактерій, зв'язуванню бактеріальних ферментів та токсинів [15, 16].

Механізм впливу IgA на функціональну активність нейтрофілів

До рецепторів IgA відноситься низка білків на поверхні клітин, при цьому рецептор Fc-фрагмента IgA (FcαRI або CD89) відіграє

основну роль посередника дії IgA на клітини. FcαRI експресується на поверхні міелоїдних клітин, включаючи нейтрофіли, еозинофіли, моноцити, макрофаги, дендритні клітини і клітини Купфера. Експресія FcαRI конститутивна і може модулюватися бактеріальним ліпополісахаридом (ЛПС), хемоатрактантами і цитокінами [21]. Підвищення кількості цих рецепторів на поверхні нейтрофілів можливе як за рахунок транспорту з внутрішньоклітинного пулу, так і через синтез *de novo*, який може бути індукований бактеріальним метаболітом N-формілметіонін-лейцил-феніланіном, хемокіном інтерлейкіном 8 (ІЛ-8), або такими прозапальними цитокінами, як фактор некрозу пухлин α (ФНП-α), гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (ГКСФ) та ІЛ-1β. Кількість FcαRI зменшується завдяки дії трансформуючого фактора росту β, інтерферону γ, або лігандному зв'язуванню внаслідок агрегації та інтерналізації рецепторів [19].

Нині виділено єдиний ген, що кодує FcαRI, який у людини знаходиться в хромосомі 19 в межах кластера генів лейкоцитарних Ig-подібних рецепторів і більш схожий з ними, ніж з Fc-рецепторами інших імуноглобулінів, що розташовані в хромосомі 1. Цей рецептор є глікозилітованим трансмембранним білком з двома зовнішньоклітинними Ig-подібними доменами (3K1 та 3K2) довжиною близько 200 а. з. Трансмембранна ділянка з 19 а. з. бере участь у взаємодії FcαRI з адапторним білком (γ-ланцюгом FcR), який потрібний для подальшої внутрішньоклітинної передачі сигналу, оскільки коротка цитоплазматична ділянка FcαRI (41 а. з.) не містить жодного амінокислотного мотиву для передачі сигналу [22].

Усі ізоформи обох підкласів IgA є лігандами FcαRI з помірною спорідненістю, хоча зв'язуванню sIgA деякою мірою заважає секреторний компонент. Більше того, зв'язування sIgA потребує наявності, так званого макрофагального антигена 1 (CD11b/CD18), що відноситься до β-інтегринів [23]. Водночас імунні комплекси IgA взаємодіють з

високою авідністю та індукують перехресне зв'язування молекул цього рецептора. При цьому оптимальне зв'язування імунних комплексів IgA відбувається при п'яти або шести молекулах IgA на комплекс. Одна мономерна молекула IgA зв'язуються з двома молекулами Fc α RI, в домені ЗК1, на відміну від інших Fc-рецепторів (зокрема, Fc ϵ RI та Fc γ RIII), які зв'язують свої ліганди зі стехіометрією 1:1 у домені ЗК2 [24]. Як з Fc α RI зв'язуються дIgA поки що точно не з'ясовано.

Ген, що кодує Fc α RI, містить п'ять екзонів: два формують сигнальний пептид, два інших по одному зовнішньоклітинному домену і ще один трансмембранну та внутрішньоклітинну ділянки. Відомо, що він може бути транскрибований у декількох сплайс-варіантах [22]. Виявлено, що в нейтрофілах ФНП- α індукує зміну експресії Fc α RI зі збільшенням частки сплайс-варіанту з делецією ЗК2 щодо повного сплайс-варіанту. У хворих на пневмонію, навпаки, збільшена частка повного сплайс-варіанту. Така диференційна регуляція експресії сплайс-варіантів передбачає, що вони можуть відігравати різну роль при реакціях запалення [25].

Глікозилювання Fc α RI впливає на афінність до IgA, зокрема, видалення сіалової кислоти призводить до збільшення зв'язування IgA з рецептором в 4 рази. Таким чином, завдяки внутрішньоклітинним сигналам, які модулюються цитокиновою стимуляцією клітин, може відбуватися регуляція Fc α RI без зміни його експресії. Наприклад, було виявлено що такі цитокіни, як ГКСФ, ІЛ-4 та ІЛ-5 можуть призводити до збільшення зв'язування IgA з Fc α RI без підвищення експресії останнього на поверхні еозинофілів та моноцитів [19].

Для передачі сигналу Fc α RI взаємодіє з димером γ -ланцюга FcR, який має певну послідовність а. з., так званий імунорецепторний тирозиновий активаційний мотив (ITAM) у внутрішньоклітинному домені. ITAM містить парні залишки тирозину та лейцину в узагальненій послідовності (YxxL-x₇₋₁₂-YxxL). Зв'язування з рецептором моно-

мерного IgA, що не пов'язаний з антигеном, не викликає перехресного зв'язування Fc α RI, проте призводить до часткового фосфорилування γ -ланцюга FcR і через залучення тирозинової фосфатази SHP-1 до інгібування деяких учасників сигналізації ITAM, яка ініціюється через активацію Fc-рецепторів інших імуноглобулінів (зокрема, IgG). Цей процес згадується як інгібіторна ITAM (ITAMi) сигналізація, і є антизапальним механізмом дії IgA, що перешкоджає неконтрольованій запальній відповіді [26]. На противагу цьому, зв'язування імунних комплексів IgA з Fc α RI індукує перехресне зв'язування рецепторів і повне фосфорилування ITAM кіназою Fyn з родини Src із формуванням сайту для стикування з іншими тирозиновими кіназами, зокрема Syk [17, 18]. Надалі остання фосфорилує низку білків, що при цьому активуються, і зрештою спричинює прозапальну відповідь. Каскад подій сигналізації включає вивільнення таких вторинних посередників, як кальцій та діацилгліцерол. Активація сигнальних шляхів призводить до реконструкції актинового цитоскелета та активації транскрипційних факторів, зокрема NF- κ B, і кінець кінцем – клітинної активації [27].

Виявлено, що алельний варіант гена Fc α RI, в якому внаслідок заміни одного нуклеотида в кодуючій ділянці, серин-248 у цитоплазматичному домені рецептора змінений на гліцин, пов'язаний з прозапальною відповіддю на сироваткові IgA. Зокрема, це було продемонстровано при порівнянні залежного від Fc α RI вивільнення ІЛ-6 нейтрофілами, яке було помітно підвищено при варіанті гліцин-248. Передбачається, що передача сигналу від такого рецептора відбувається без участі γ -ланцюга FcR завдяки прямій асоціації з тирозиновою кіназою Lyn з родини Src. Цей алельний варіант, принаймі в деяких популяціях, має більше розповсюдження у хворих на СЧВ [28].

Відносно недавно стало відомо, що окрім IgA лігандами Fc α RI можуть бути білки з родини пентраксинів, а саме С-реактивний

білок (СРБ) та сироватковий амілоїдний П-компонент (САП), які виробляються у печінці у відповідь на дію прозапального цитокіна ІЛ-6 при інфекціях [29]. Пентраксини входять до групи «реактантів гострої фази» як компоненти гуморальної ланки вродженого імунітету і є одним з класів рецепторів впізнання патерну, що здатні зв'язуватися з різними структурами патогенів. Пентраксини зв'язують фосфохолін, який входить до складу зовнішньої частини бактеріальної мембрани. Вони також впізнають апоптотичні клітини, оскільки фосфохолін з'являється на їх поверхні. Здатність пентраксинів зв'язувати та опсонізувати мікробні та апоптотичні структури, регулювати активацію комплексу та проявляти полісахаридзалежну протизапальну активність свідчить про те, що вони діють як функціональні попередники антитіл, місток між гуморальною і клітинною ланками вродженого імунітету. СРБ та САП зв'язуються з FcαRI конкурентно до IgA, взаємодіючи з обидвама позаклітинними доменами рецептора. При цьому перехресне зв'язування FcαRI імунними комплексами з СРБ або САП, так само як і у разі dIgA, спричиняє активацію прозапальної відповіді [29,30].

Активация FcαRI призводить до фагоцитозу, дегрануляції, генерації супероксиду, вивільнення нейтрофілами ППН, антитілозалежної клітинної цитотоксичності, вивільнення цитокінів та хемокінів, а також регулює клітинну загибель нейтрофілів [9, 10, 19, 31]. Фагоцитоз нейтрофілами IgA-опсонізованих бактерій та вірусів індукує підвищення продукції АФК і вивільнення ППН з подальшою загибеллю нейтрофілів внаслідок неапоптотичної форми смерті (нетозісу). ППН це сіткоподібні структури у позаклітинному середовищі, які складаються з ДНК, гістонів та білків секреторних гранул. Вони діють як фізична та хімічно агресивна «гребля», локалізуючи зону запалення. Бактерії потрапляють у ППН, фагоцитуються нейтрофілами і далі гинуть від АФК, активних форм оксиду

азоту, антимікробних пептидів та протеаз [32]. Водночас підвищене утворення ППН може негативно впливати на організм. Так, наприклад, у пацієнтів із СЧВ воно індукує дисфункцію ендотеліальних клітин [33]. Надмірне вивільнення ППН залежним від FcαRI чином з негативним впливом на організм може відбуватися при низці вірусних інфекцій (ВІЛ, вірус грипу А, Sars-Cov-2). Зокрема при COVID-19 це може призводити до тяжких наслідків, пов'язаних з підвищеним тромбоутворенням [10, 32].

Нейтрофіли гинуть внаслідок різних форм апоптозу. Подібна до некрозу форма клітинної загибелі, що опосередкована FcαRI, розвивається в нейтрофілах попередньо активованих ГКСФ або бактеріальними ЛПС. У цей процес залучені кілька ферментів, принциповими учасниками серед котрих є серинова протеаза RIPK3 та основний продуцент АФК у нейтрофілах НАДФН-оксидаза [34]. Крім того, після елімінації бактеріального або вірусного патогену активовані нейтрофіли гинуть через апоптоз. Інгібітори каспаз широкого спектра повністю запобігають опосередкованій через FcαRI загибелі нестимульованих нейтрофілів, але не попередньо активованих клітин. Таким чином, за відсутності або після ліквідації бактерій підвищена сприйнятливості активованих нейтрофілів до загибелі може через FcαRI пришвидшити завершення запалення. Отже, неоднакові форми загибелі нейтрофілів, що опосередковані FcαR, відіграють різні ролі у запальному процесі [31].

Порушення IgA-залежної регуляції функціональної активності нейтрофілів при різних захворюваннях та підходи до їх корекції

Гіперактивация нейтрофілів за участю FcαRI з різних причин відбувається при деяких хронічних та аутоімунних захворюваннях. При ЗЗК, які поділяються на дві групи (віразковий коліт та хвороба Крона), хронічне запалення шлунково-кишкового тракту при-

зводить до пошкодження епітелію [12]. У нормі слизова кишечника містить невелику кількість нейтрофілів, проте вони мігрують до неї при інфекції, коли патогени, які проникають через епітеліальний шар, опсонізуються дIgA, що викликає фагоцитоз утворених імунних комплексів цими клітинами. Етіологія ЗЗК включає дерегульовану імунну відповідь з утворенням специфічних антитіл проти коменсальних бактерій із залученням сироваткових IgA та дIgA внаслідок порушення епітеліального бар'єра, які підсилюють бактеріальну опсонізацію і подальшу прозапальну відповідь нейтрофілів [35]. Відповідно до цього було показано, що у пацієнтів із ЗЗК у сироватці крові підвищений вміст специфічних IgA проти мікробіоти [36]. При цьому перехресне зв'язування FcαRI викликає вивільнення лейкотрієну B4 (ЛТВ4) з секреторних гранул, який є потужним хемотрактантом нейтрофілів. Таким чином, при ЗЗК може відбуватися постійне залучення нейтрофілів до місця запалення. Перехресна активація FcαRI та toll-подібного рецептора 4, що зв'язує ЛПС, призводить до підвищення вивільнення прозапального цитокіну ФНП-α, який відіграє центральну роль у патогенезі ЗЗК [37].

Надмірна активація FcαRI імунних клітин і зокрема нейтрофілів спостерігається при аутоімунних захворюваннях, включаючи РА, IgA-васкуліти тощо. У разі РА, що характеризується запаленням суглобів, яке призводить до їх руйнування, виявляються специфічні аутоантитіла IgM (ревматоїдний фактор) та IgG до циклічного цитрулінового пептиду. Водночас підвищений вміст IgA аутоантитіл корелює з більшою тяжкістю захворювання та позасуглобними проявами. Було продемонстровано, що підвищене вивільнення ППН нейтрофілами за наявності плазми хворих на РА, яка містить IgA аутоантитіла, залежить від FcαRI [38].

При IgA-васкулітах нейтрофіли спричиняють ушкодження малих судин через активацію імунними комплексами IgA1, які утворю-

ються внаслідок аномального глікозилювання шарнірної ділянки цих імуноглобулінів, що спричиняє агрегацію останніх. При цьому опосередковане перехресне зв'язування FcαRI нейтрофілів індукує продукцію АФК, вивільнення ППН та ЛТВ4. Передбачається, що у розвитку цього захворювання беруть участь також і аутоантитіла IgA до епітопів ендотеліальних клітин. Додаткове залучення нейтрофілів підсилюється вивільненням ІЛ-8 ендотеліальними клітинами після зв'язування з аутоантитілами IgA1 [17].

У разі герпетиформного дерматиту, що асоційований з целиацією, та IgA-лінійному бульозному дерматозі виявляються аутоантитіла IgA до глутамінази (головним чином епідермальної) та колагену XVII відповідно. Активація нейтрофілів імунними комплексами з цими IgA призводить до ушкодження епітелію, зокрема завдяки індукції вивільнення протеаз. Крім того, підсилення припливу нейтрофілів відбувається через вивільнення ЛТВ4 також залежним від стимуляції FcαRI чином [19, 39].

Розуміння механізму регуляції прозапальної відповіді імунних клітин, включаючи нейтрофіли, за участю FcαRI, дає змогу знаходити підходи і розробляти відповідні засоби або для підсилення їх цитотоксичної дії, як наприклад при терапії онкологічних хвороб, або, навпаки, для зменшення запалення при патологіях, де воно має значний негативний вплив на організм [40]. Для останнього випадку один з таких підходів базується на індукуванні ITAMi-сигналізації через моновалентне зв'язування з FcαRI подібно до природних сироваткових IgA. Так, наприклад, блокування FcαRI моновалентними моноклональними антитілами зменшує вивільнення ППН нейтрофілами, яке спричинене імунними комплексами синовіальної рідини хворих на РА [41]. Також передбачається, що препарати, які містять сироваткові IgA, можуть інгібувати утворення ППН та вивільнення прозапальних цитокінів нейтрофілами при зв'язуванні опсонізованих

часток Sars-Cov-2 з Fc-рецепторами IgG через індукцію ITAMi-сигналізації у хворих на тяжку форму COVID-19 [42]. Таким чином, враховуючи вищевикладене, слід зауважити, що профілактичні заходи, які спрямовані на підвищення вмісту сироваткових IgA, можуть не тільки помітно зменшити частоту інфекцій респіраторного та шлунково-кишкового трактів, але і ризик загострення аутоімунних хвороб та тяжкого перебігу COVID-19.

Інший підхід до зменшення запалення, залежного від активації Fc α RI, полягає у блокуванні взаємодії рецептора з лігандом. Пептиди, що націлені на ділянки взаємодії IgA та Fc α RI можуть проникати через шкіру і зменшувати індуквану IgA міграцію нейтрофілів і, таким чином, полегшувати стан хворих на аутоімунні захворювання шкіри [39].

Для терапії онкологічних захворювань пропонуються моноклональні IgA, що специфічні для антигенів ракових клітин, і спрямовують імунні клітини на їх мішені [43]. Крім того, розроблені біспецифічні IgA, що націлені на Fc α RI та антигени ракових клітин одночасно [44]. У ще одному підході використовуються штучні антитіла перехресного ізо типу, в яких Fc-фрагмент містить амінокислотні послідовності як IgA, так і IgG, що дає змогу залучати до активації нейтрофілів Fc-рецептори імуноглобулінів обох типів [45].

Зв'язок деяких захворювань, при яких відбувається надактивація нейтрофілів за участю Fc α RI, з розладами жіночої фертильності

Виявлено, що деякі патології, що супроводжуються запаленням з надлишковою активацією нейтрофілів імунними комплексами через Fc α RI, асоційовані з порушенням жіночої фертильності. Наприклад, при хворобі Крона [46–49], целиакії [50], СЧВ [51] і РА [52] спостерігається як зменшення кількості фолікулів, так і зниження вмісту антимюлерового гормону, котрий виробляється гранульозними клітинами. Це свідчить про зниження

оваріального резерву та може бути пов'язано з передчасною менопаузою. Для розуміння можливого механізму такого порушення буде корисним коротко розглянути участь нейтрофілів у процесі овуляції.

Відомо, що нормальний процес овуляції має ознаки запальної реакції, в якій беруть участь лейкоцити. Їх кількість в яєчнику змінюється залежно від стадії менструального циклу, і під час фолікулярної фази відзначається помітний приплив нейтрофілів та моноцитів у фолікули. Було виявлено, що антитіла до нейтрофілів суттєво зменшують овуляцію. Також роль цих клітин була продемонстрована за селективної деплеції нейтрофілів, при якій зменшується швидкість овуляції [14]. Водночас відомо, що в яєчнику, котрий перфузується, овуляція може бути індукована і за відсутності інфільтрації лейкоцитів, хоча її ефективність при цьому помітно зменшена [53]. Таким чином, для овуляції достатньо резидентних клітин і фолікулярна інфільтрація лейкоцитів не є для цього критично важливою. Проте зниження у такому разі ефективності процесу вказує на її допоміжну роль, тобто приплив лейкоцитів у фолікул потрібен для досягнення повної овуляторної здатності [14].

Значне зростання вмісту лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у середині циклу призводить у рух взаємопов'язані мережі сигнальних каскадів, що викликає розрив фолікула і вивільнення ооциту під час овуляції. Першими реагують гранульозні і текальні клітини, які виробляють стероїди, простагландини, хемокіни і цитокіни, котрі опріч іншого є медіаторами запальних процесів. У свою чергу ці фактори активують у яєчнику як неімунні, так і резидентні імунні клітини. Додаткові імунні клітини, у тому числі й нейтрофіли, залучаються до яєчника завдяки хемокінам IL-8, CXCL1, CXCL8 та CXCL12 [14,54]. Проникаючі лейкоцити продукують додаткові цитокіни і хемокіни, посилюючи сигнали, що були ініційовані гранульозними клітинами. Лейкоцити регулюють за допомогою проте-

олізу реорганізацію фолікулярної строми, руйнують базальну пластинку гранульозних клітин і сприяють проникненню судинних ендотеліальних клітин. Зокрема, нейтрофіли секретують колагеназу, катепсин та желатиназу, які беруть участь у деградації фолікулярного позаклітинного матриксу. Також разом з іншими типами лейкоцитів, нейтрофіли виділяють судинні ростові фактори, сприяючи ангіогенезу. Зрештою ці функціональні і структурні зміни призводять до розриву фолікула і вивільненню яйцеклітини [14].

Хоча лейкоцити в яєчниках і сприяють овуляції завдяки участі у розриві фолікулів, інфільтрація цих клітин в овуляційний фолікул тонко налаштована. Порушення термінів або масштабів інвазії лейкоцитів можуть дезорганізувати основні аспекти овуляторного процесу. Таким чином, стерильне запалення низького ступеня з місцевою інфільтрацією імунних клітин у шар теки, яке спостерігається, наприклад, при синдромі полікістозу яєчників (СПКЯ) може призвести до передчасного припинення росту фолікулів і репродуктивної недостатності жінки [55].

Чому і яким чином відбувається зменшення оваріального резерву при хворобі Крона, целиакії, СЧВ та РА нині достеменно невідомо, проте вірогідно, що в цих випадках, подібно до СПКЯ, посилено запалення в яєчниках внаслідок надмірного припливу до фолікулів лейкоцитів, у тому числі нейтрофілів, що може супроводжуватися їх надлишковою активацією. Очевидно цьому можуть сприяти підвищений вміст прозапальних цитокінів та збільшена кількість активованих нейтрофілів у крові при цих патологіях. Індивідуальні особливості проходження запальних реакцій, імовірно, відповідальні за варіабельність у проявах порушень овуляції, включаючи відсутність очевидних змін фертильності у частини хворих. Серед можливих чинників такої дисрегуляції, на наш погляд, можна розглядати алельний поліморфізм гена $Fc\alpha RI$, на що вказує, наприклад, підвищене поширення прозапального алеля при СЧВ

[28], та експресію певного сплайс-варіанту цього рецептора в нейтрофілах, що відбувається при запаленні [25].

Таким чином, запалення із залученням нейтрофілів відіграє певну роль у нормальному розвитку фолікулів, а порушення балансу про- та антизапальних факторів може призводити до розладів жіночої фертильності. Не виключено, що у механізми, які спричиняють подібні порушення оогенезу, залучені рецептори Fc -фрагмента імуноглобулінів, включаючи $Fc\alpha RI$, проте це потребує подальшого вивчення.

У кінцевому підсумку можна відмітити, що за останній час досягнутий значний прогрес у розумінні IgA-регуляції запального процесу за участю нейтрофілів. Розкриття механізмів про- та антизапальної дій різних форм IgA суттєво поглиблюють наші уявлення про організацію імунітету зі складною взаємодією його вродженої та адаптивної форм. Крім того, більш досконале розуміння патологічних процесів, які пов'язані із запаленням з надмірною активацією нейтрофілів, дає змогу розробляти більш ефективні засоби для лікування відповідних захворювань. Подальший прогрес у цій галузі може розширити можливості корекції подібних патологій та пов'язаних з ними порушень.

O.O. Prudnikov, I.M. Prudnikov, V.M. Tsyvkin, A.M. Smirnov, R.I. Yanchiy

THE ROLE OF IMMUNOGLOBULIN A IN THE INFLAMMATORY PROCESS INVOLVING NEUTROPHILS

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: igor.prudnikov@biph.kiev.ua*

Neutrophils, as effector cells of acute inflammation, play a significant role in tissue homeostasis maintaining through participation in innate and adaptive immune responses. Class A immunoglobulins (IgA) are the most common antibodies in mucous membranes, as well as the second most abundant in the blood and are considered one of the powerful regulators of the functional activity of neutrophils. The review examines the effect of IgA on the inflammatory process involving neutrophils, which involves both the nonspecific innate immune

response and the antigen-dependent response of the immunity. Depending on the situation, IgA is able to initiate both pro- and anti-inflammatory neutrophil response. Examples of diseases with IgA-dependent disorders in the regulation of neutrophil activity, as well as approaches to their correction are given. Particular attention has been paid to the possible association of some diseases in which neutrophils are overactivated by IgA immune complexes with female fertility disorders.

Key words: immune system; IgA Fc receptor; immunoglobulin A; inflammation; neutrophils, oogenesis.

REFERENCES

1. Actor JK. Cells and organs of the immune system. Elsevier's Integrated Rev Immunol Microbiol. 2012;7-16.
2. Bongers BH, Na Chen, van Grinsven E, et al. Kinetics of neutrophil subsets in acute, subacute, and chronic inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:674079.
3. Filippi MD. Neutrophil transendothelial migration: updates and new perspectives. *Blood.* 2019;133(20):2149-58.
4. Richardson IM, Calo CJ, Hind LE. Microphysiological systems for studying cellular crosstalk during the neutrophil response to infection. *Front Immunol.* 2021;12:661537.
5. Phillipson M, Heit B, Colarusso P, Liu L, et al. Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: a molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade. *J Exp Med.* 2006;203(12):2569-75.
6. Ou Z, Dolmatova E, Lassègue B, Griendling KK. β 1- and β 2-integrins: central players in regulating vascular permeability and leukocyte recruitment during acute inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;320(2): H734-9.
7. Curi R, Levada-Pires AC, Borges da Silva E, et al. The critical role of cell metabolism for essential neutrophil functions. *Cell Physiol Biochem.* 2020;54(4):629-47.
8. Cowland JB, Borregaard N. Granulopoiesis and granules of human neutrophils. *Immunol Rev.* 2016;273(1):11-28.
9. Bedouhène S, Dang PM-C, Hurtado-Nedelec M, El-Benna J. Neutrophil degranulation of azurophil and specific granules. *Methods Mol Biol.* 2020;2087:215-22.
10. Stacey HD, Golubeva D, Posca A, Ang JC, et al. IgA potentiates NETosis in response to viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(27):e2101497118.
11. Chang-Youh Tsai, Song-Chou Hsieh, Chih-Wei Liu, et al. Cross-talk among polymorphonuclear neutrophils, immune, and non-immune cells via released cytokines, granule proteins, microvesicles, and neutrophil extracellular trap formation: a novel concept of biology and pathobiology for neutrophils. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):3119.
12. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: a comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev.* 2017;16(4):416-26.
13. Alarcon MF, McLaren Z, Wright HL. Neutrophils in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: same for different M.O. *Front Immunol.* 2021;12:649693.
14. Duffy DM, Ko C, Jo M, Brannstrom M, Curry TE. Ovulation: parallels with inflammatory processes. *Endocrin Rev.* 2019;40(2):369-416.
15. De Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, function, and developability. *Antibodies (Basel)* 2019;8(4):57.
16. Leong KW, Ding JL. The unexplored roles of human serum IgA. *DNA Cell Biol.* 2014;33(12):823-9.
17. Breedveld A, van Egmond M. IgA and FcRI: Pathological roles and therapeutic opportunities. *Front Immunol.* 2019;10:553.
18. Ben Mkaddem S, Benhamou M, Monteiro RC. Understanding Fc receptor involvement in inflammatory diseases: from mechanisms to new therapeutic tools. *Front Immunol.* 2019;10:811.
19. van Gool JMM, van Egmond M. IgA and FcRI: Versatile players in homeostasis, Infection, and Autoimmunity. *Immunotargets Ther.* 2020;9:351-72.
20. Novak J, Barratt J, Julian BA, Renfrow MB. Aberrant glycosylation of the IgA1 molecule in IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2018;38(5):461-76.
21. Bakema JE, van Egmond M. The human immunoglobulin A Fc receptor FcRI: a multifaceted regulator of mucosal immunity. *Mucosal Immunol.* 2011;4(6):612-24.
22. Monteiro RC, Van De Winkel JG. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:177-204.
23. Van Spriël AB, Leusen JH, Vile H. Mac-1 (CD11b/CD18) as accessory molecule for FcRI (CD89) binding of IgA. *J Immunol.* 2002;169(7):3831-6.
24. Posgai MT, Tonddast-Navaei S, Jayasinghe M, et al. FcRI binding at the IgA1 C_H2-C_H3 interface induces long-range conformational changes that are transmitted to the hinge region. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(38):E8882-91.
25. Togo S, Shimokawa T, Fukuchi Y, Ra C. Alternative splicing of myeloid IgA Fc receptor (FcRI, CD89) transcripts in inflammatory responses. *FEBS Lett.* 2003;535(1-3):205-9.
26. Pasquier B, Launay P, Kanamaru Y, et al. Identification of FcRI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of FcRI ITAM. *Immunity.* 2005;22(1):31-42.
27. Aleyd E, Heineke MH, van Egmond M. The era of the immunoglobulin A Fc receptor FcRI; its function and potential as target in disease. *Immunol Rev.* 2015;268(1):123-38.
28. Wu J, Ji C, Xie F, Langefeld CD, et al. FcRI (CD89) alleles determine the proinflammatory potential of serum IgA. *J Immunol.* 2007;178(6):3973-82.
29. Lu J, Marjon KD, Mold C, et al. Pentraxins and IgA share a binding hot-spot on FcRI. *Protein Sci.* 2014;23(4):378-86.
30. Lu J, Mold C, Du Clos TW, Sun PD. Pentraxins and Fc receptor-mediated immune responses. *Front Immunol.* 2018;9:2607.
31. Wehrli M, Cortinas-Elizondo F, Hlushchuk R, et al. Human IgA Fc receptor FcRI (CD89) triggers different

- forms of neutrophil death depending on the inflammatory microenvironment. *J Immunol.* 2014;193(11):5649-59.
32. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular Traps. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8829674.
 33. Tyden H, Lood C, Gullstrand B, et al. Endothelial dysfunction is associated with activation of the type I interferon system and platelets in patients with systemic lupus erythematosus. *RMD Open.* 2017;3(2):e000508.
 34. Wang X, Avsec D, Obreza A, et al. A putative serine protease is required to initiate the RIPK3-MLKL-mediated necroptotic death pathway in neutrophils. *Front Pharmacol.* 2021;11:614928.
 35. Palm NW, de Zoete MR, Cullen TW, et al. Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2014;158(5):1000-10.
 36. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1304-10.
 37. Bakema JE, Tuk CW, van Vliet SJ, et al. Antibody-opsonized bacteria evoke an inflammatory dendritic cell phenotype and polyfunctional Th cells by cross-talk between TLRs and FcRs. *J Immunol.* 2015;194(4):1856-66.
 38. Aleyd E, Al M, Tuk CW, van der Laken CJ, van Egmond M. IgA complexes in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis induce neutrophil extracellular traps via FcαRI. *J Immunol.* 2016;197(12):4552-9.
 39. Heineke MH, van der Steen LPE, Korhouwer RM, et al. Peptide mimetics of immunoglobulin A (IgA) and FαRI block IgA-induced human neutrophil activation and migration. *Eur J Immunol.* 2017;47(10):1835-45.
 40. Sterlin D, Gorochov G. When therapeutic IgA antibodies might come of age. *Pharmacology.* 2021;106(1-2):9-19.
 41. Rossato E, Ben Mkaddem S, Kanamaru Y, et al. Reversal of arthritis by human monomeric IgA through the receptor-mediated SH2 domain-containing phosphatase 1 inhibitory pathway. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1766-77.
 42. Bohländer F, Riehl D, Weibmüller S, et al. Immunomodulation: immunoglobulin preparations suppress hyperinflammation in a COVID-19 model via FcγRIIA and FcαRI. *Front Immunol.* 2021;12:700429.
 43. Heemskerk N, van Egmond M. Monoclonal antibody-mediated killing of tumour cells by neutrophils. *Eur J Clin Invest.* 2018;48(Suppl 2):e12962.
 44. Otten MA, Bakema JE, Tuk CW, et al. Enhanced FcαRI-mediated neutrophil migration towards tumour colonies in the presence of endothelial cells. *Eur J Immunol.* 2012;42(7):1815-21.
 45. Borrok MJ, Luheshi NM, Beyaz N, et al. Enhancement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity by endowing IgG with FcαRI (CD89) binding. *MABS.* 2015;7(4):743-51.
 46. Fréour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, et al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(8):1515-22.
 47. Şenateş E, Çolak Y, Erdem ED, et al. Serum anti-müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *J Crohns Colitis.* 2013;7(2):e29-34.
 48. Zhao Y, Chen B, He Y, et al. Risk factors associated with impaired ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Intest Res.* 2020;18(2):200-9.
 49. Kadirogullari P, Yalcin Bahat P, et al. Ovarian reserve assessment in Crohn patients of reproductive age. *Ginekol Pol.* 2021.
 50. Cakmak E, Karakus S, Demirpence O, et al. Ovarian reserve assessment in celiac patients of reproductive age. *Med Sci Monit.* 2018;24:1152-7.
 51. Martins NFE, Seixas MI, Pereira JP, et al. Anti-mullerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017;36(12):2853-4.
 52. Brouwer J, Dolhain RJEM, Hazes JMW, et al. Decline of ovarian function in patients with rheumatoid arthritis: serum anti-mullerian hormone levels in a longitudinal cohort. *RMD Open.* 2020;6(3):e001307.
 53. Viana GE, Pereira VM, Honorato-Sampaio K, et al. Angiotensin-(1-7) induces ovulation and steroidogenesis in perfused rabbit ovaries. *Exp Physiol.* 2011;96(9):957-65.
 54. Nishigaki A, Okada H, Okamoto R, et al. The concentration of human follicular fluid stromal cell-derived factor-1 is correlated with luteinization in follicles. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(3):230-4.
 55. Camaioni A, Klinger FG, Campagnolo L, Salustri A. The influence of Pentraxin 3 on the ovarian function and its impact on fertility. *Front Immunol.* 2018;9:2808.

*Матеріал надійшов
до редакції 02.08.2021*