



ИММУННЫЙ ФАКТОР НАРУШЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ

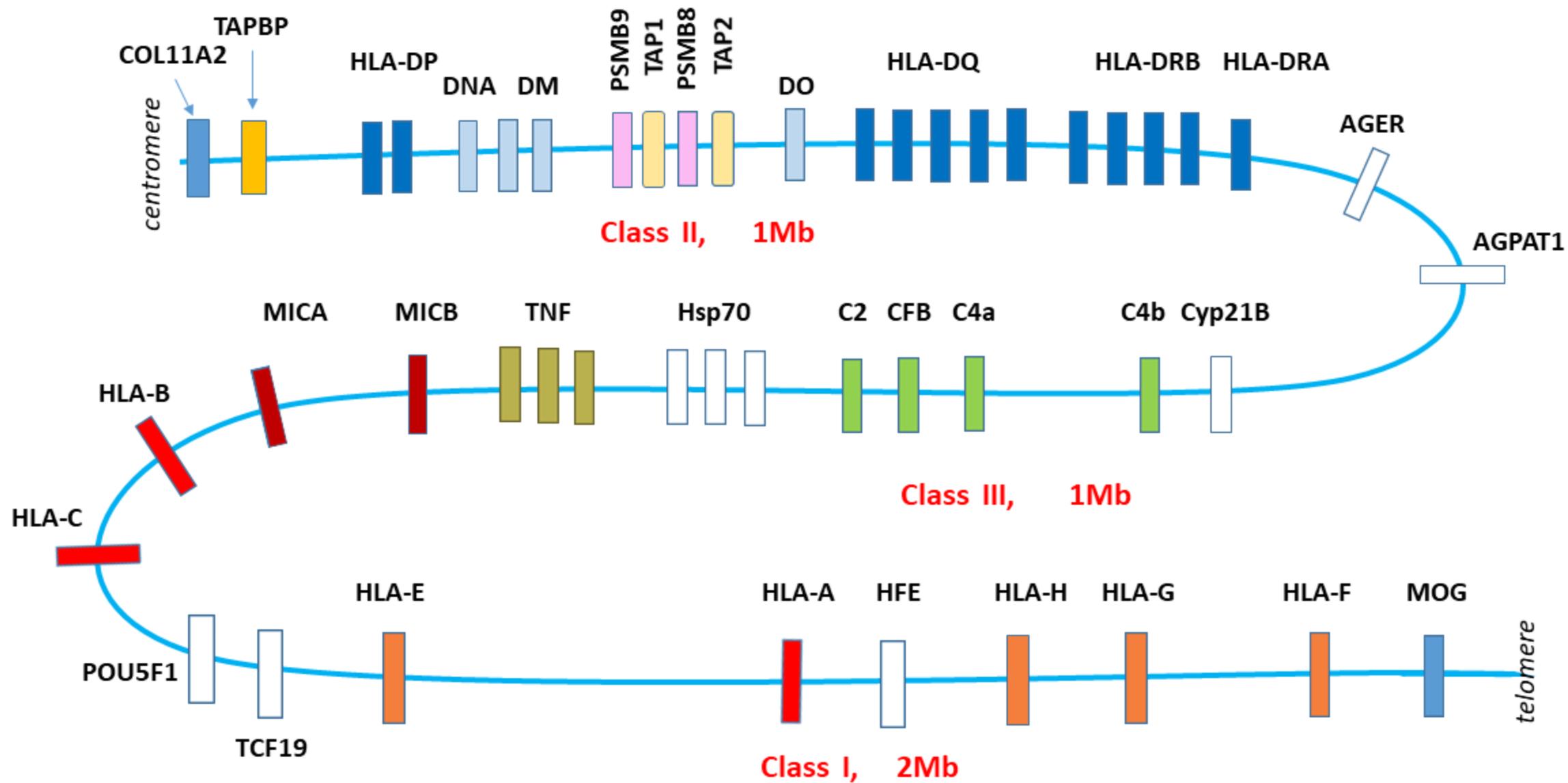
ИГОРЬ ИВАНОВИЧ ГУЗОВ,
К. М. Н.

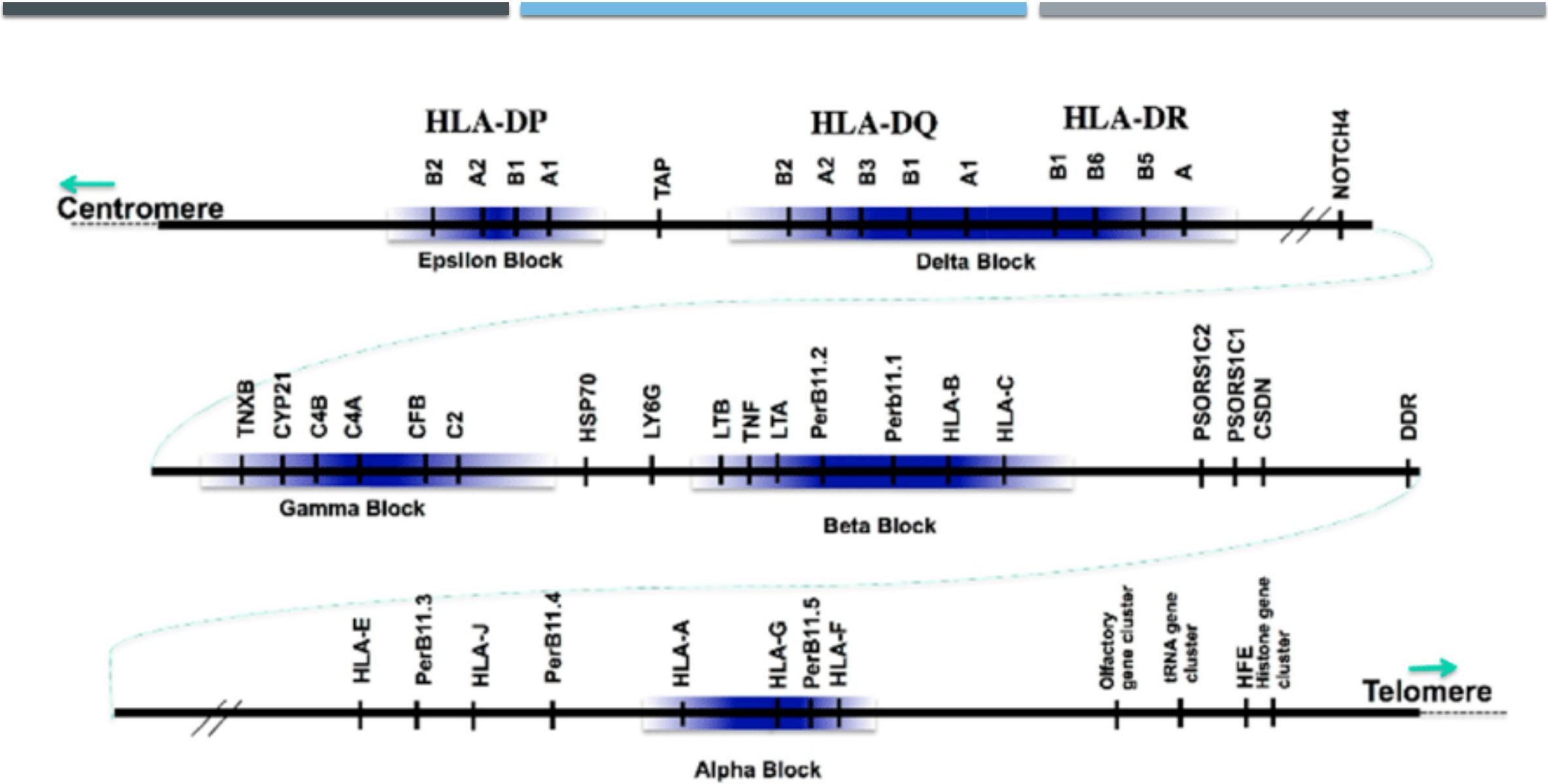
ЦЕНТР ИММУНОЛОГИИ И
РЕПРОДУКЦИИ

ИММУННЫЙ ФЕНОМЕН БЕРЕМЕННОСТИ (MEDAWAR)

- Половину своих генов плод наследует от отца
- Плод наполовину родной для матери (гемитрансплантат)
- Иммунная система должна отторгать плод
- Во время беременности симбиоз двух разных организмов
- Медавар: иммунный феномен беременности. Последующие авторы: иммунологический парадокс беременности

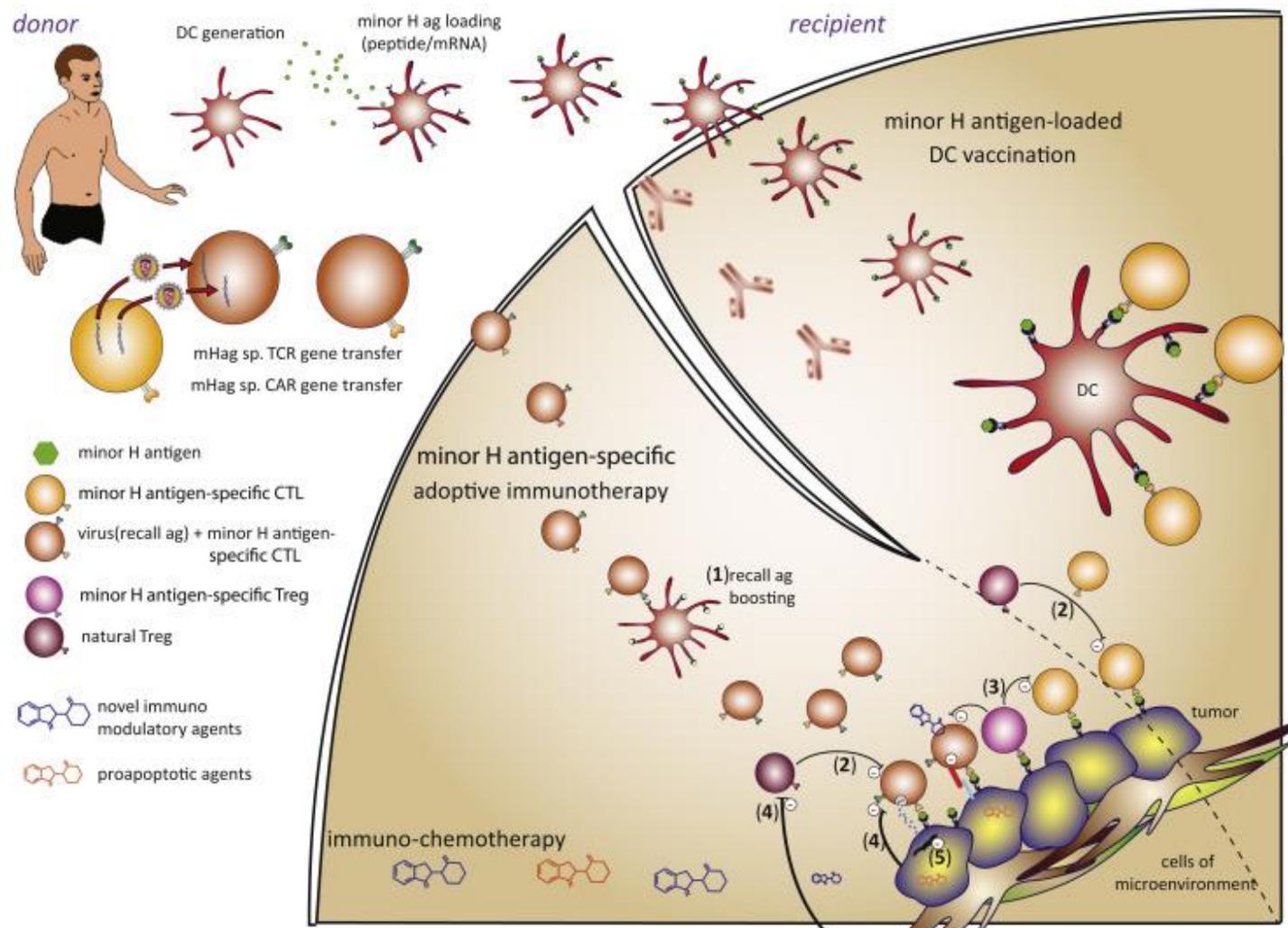






	№	DRB1	DQA1	DQB1	Фенотипы			%	АН	DRB3	DRB4	DRB5	A	B	C	C1/C2	Bw	A	Race
Жена	1	01:01	01:01	05:01	DR1	DQ5.1		16,46				25:01	27:05	02:02	[C2]	Bw4	Bw4	CAU	
Жена	30	07:01	02:01	02:02	DR7	DQ2.2	DR53	19,70	13.1		01:01/03		02:01	13:02	06:02	[C2]	Bw4		CAU
Муж	30	07:01	02:01	02:02	DR7	DQ2.2	DR53	19,70			01:01/03		24:02	44:03	04:01	[C2]	Bw4	Bw4	CAU
Муж	33	07:01	02:01	03:03	DR7	DQ9.2	DR53	7,05	57.1		01:01/03		02:01	57:01	06:02	[C2]	Bw4		CAU

НУ-РЕСТРИКЦИЯ



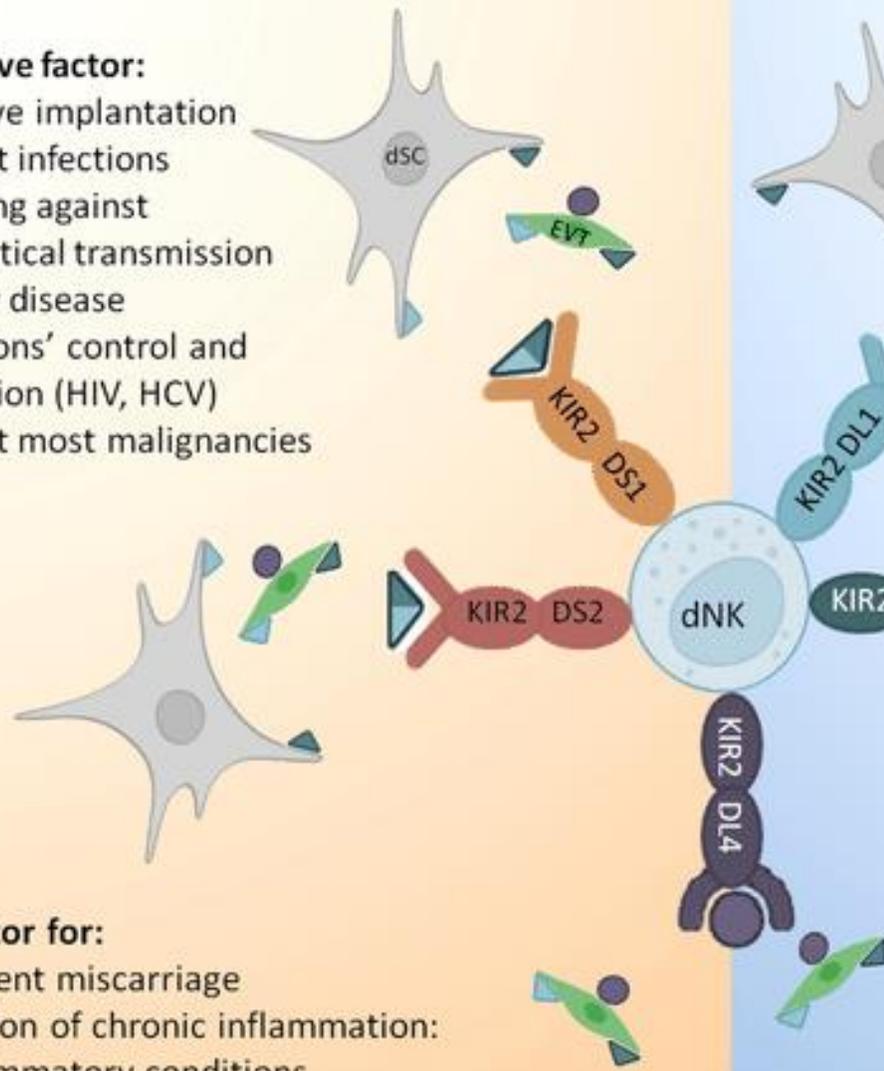
dNK cell activation

Protective factor:

- Effective implantation
- Against infections including against HIV vertical transmission in early disease
- Infections' control and resolution (HIV, HCV)
- Against most malignancies

Risk factor for:

- Recurrent miscarriage
- Induction of chronic inflammation:
 - Inflammatory conditions
 - Infection persistence and transmission
 - Cancer progression in inflammatory settings



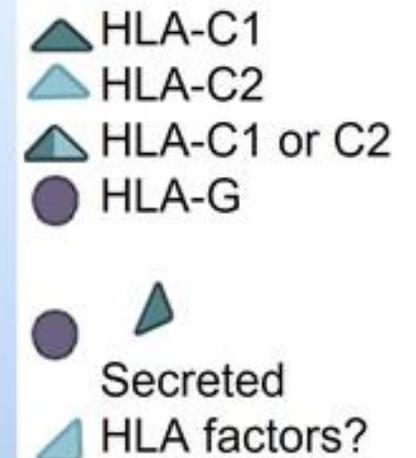
dNK cell Inhibition

Protective factor:

- Against HIV vertical transmission in advanced disease
- Against melanoma progression

Risk factor for:

- Insufficient implantation
 - Recurrent implantation failure
 - Recurrent miscarriage
 - Preeclampsia
 - Fetal growth restriction
- Infection progression
- Cancer progression in non-inflammatory settings



CD3+ CD4+ CD45+ (Т-хелперы/индукторы) , %, кл/мкл

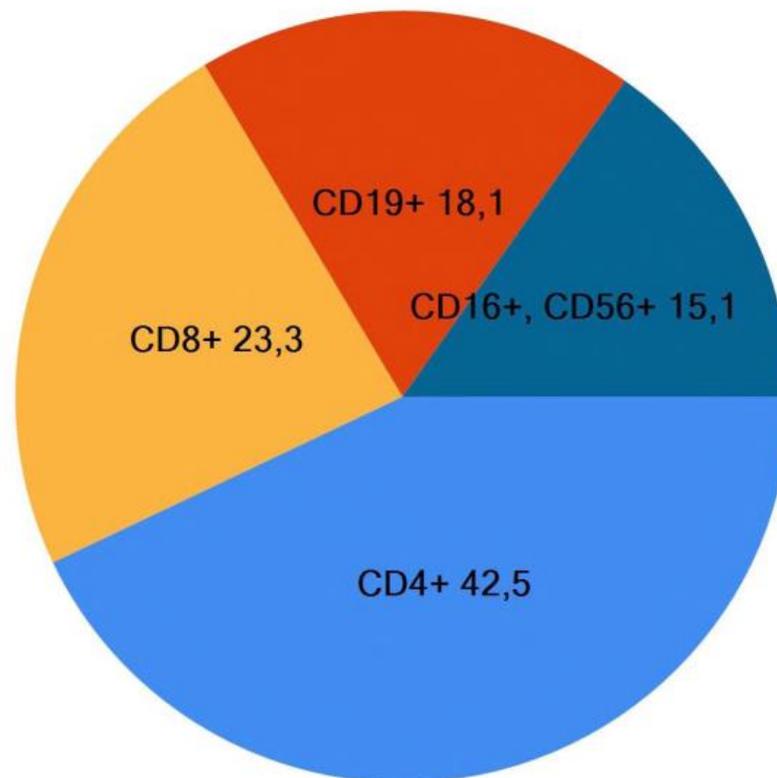
42,5

635

33 - 51

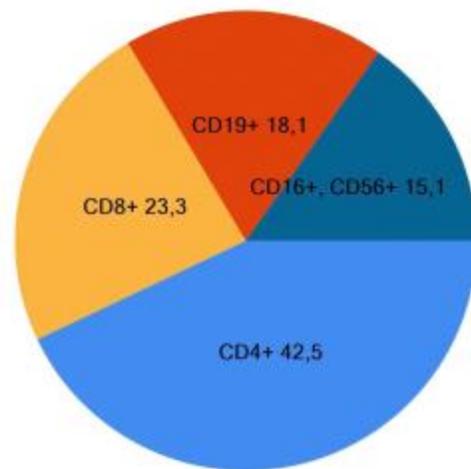
600 - 1600

Иммунограмма (иммунный статус)



Показатель	Результат		Референсный интервал	
Моноциты, %	9		Женщины: 3 - 11	
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	212		150 - 400	
Ширина распределения тромбоцитов по объему (PDW), фл	10,7		9 - 17	
Кoeffициент больших тромбоцитов (P-LCR), %	21,8		13 - 43	
Тромбокрит (PCT), %	0,20		0,15 - 0,4	
СОЭ, мм/ч	5		Женщины: 2 - 15	
Лимфоциты, %, кл/мкл	30,0	1494	19 - 37	1260 - 3350
CD3+ CD19- (Т-лимфоциты), %, кл/мкл	66,8	998	55 - 80	800 - 2200
CD3+ CD4+ CD45+ (Т-хелперы/индукторы), %, кл/мкл	42,5	635	33 - 51	600 - 1600

Иммунограмма (иммунный статус)



CD3+ CD8+ CD45+ (Т-цитотоксические лимфоциты (Т-киллеры)), %, кл/мкл	23,3	348	19 - 37	300 - 800
Иммунорегуляторный индекс (CD3+CD4+/CD3+CD8+)	1,80		1,2 - 2,5	
CD3- CD16+ CD56+ CD45+ (Истинные натуральные "киллеры" (NK-клетки)), %, кл/мкл	15,1	226	6 - 22,4	70 - 730
CD3+ CD16+ CD56+ CD45+ (Т-лимфоциты, экспрессирующие маркеры NK-клеток (Т-NK-клетки)), %, кл/мкл	2,4	36	0 - 10	5 - 200
CD3- CD19+ (В-лимфоциты), %, кл/мкл	18,1	270	5 - 20	100 - 500
CD3+ HLA-DR+ CD45+ (Активированные Т-лимфоциты), %, кл/мкл	1,5	22	1,3 - 10	0 - 200
CD45+ CD3+ CD25+, %, кл/мкл	6,2	93	3,7 - 18,1	70 - 370



БЕРЕМЕННОСТЬ

- Все слышали: LIF важен для имплантации
- LIF: leukemia inhibitory factor – важный цитокин из группы интерлейкина -6
- Показывает важность иммунных процессов при старте беременности

ИМПЛАНТАЦИОННОЕ ОКНО

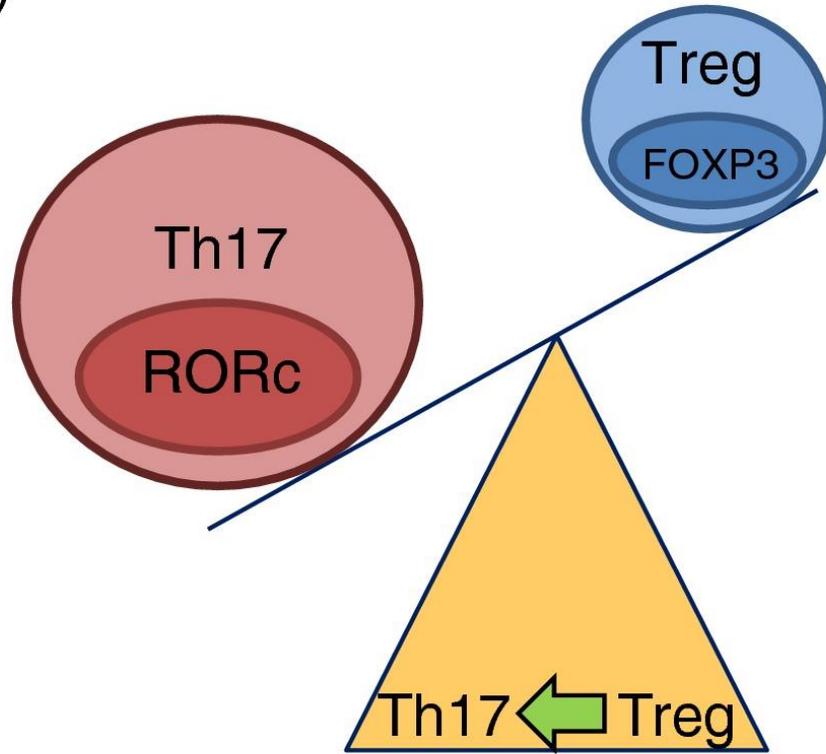
- Сложное взаимодействие трофобласта и иммунных клеток эндометрия (при беременности – децидуальной оболочки)
- Treg – истинные иммуносупрессоры
- Th17 – Т-хелперы 17 типа (производят Интерлейкин-17) – до погружения бластоцисты в слизистую защищают бластоцисту от иммунной атаки; при имплантации и после имплантации агрессивны против бластоцисты
- uNK-cells = uterine Natural Killers = естественные киллеры матки. На поверхности имеют KIR (killing inhibitory receptors) – взаимодействуют с HLA-антигенами трофобласта
- Децидуальные клетки – важная роль в ограничении инвазии трофобласта



БЕРЕМЕННОСТЬ

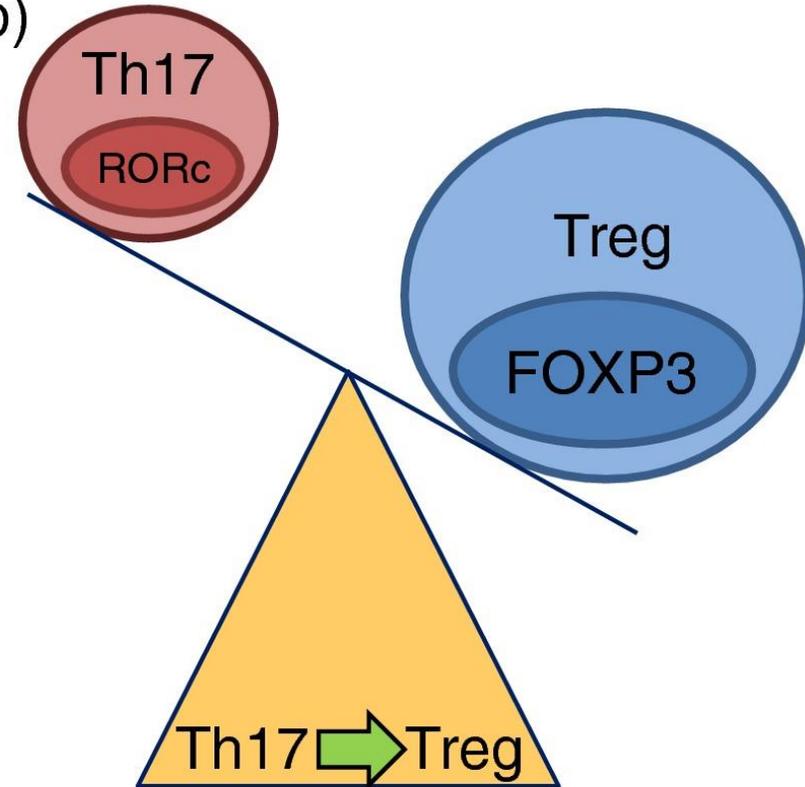
- До имплантации: провоспалительные факторы
- Имплантация и вся беременность:
иммуносупрессия
- Роды: активация провоспалительных факторов

(a)

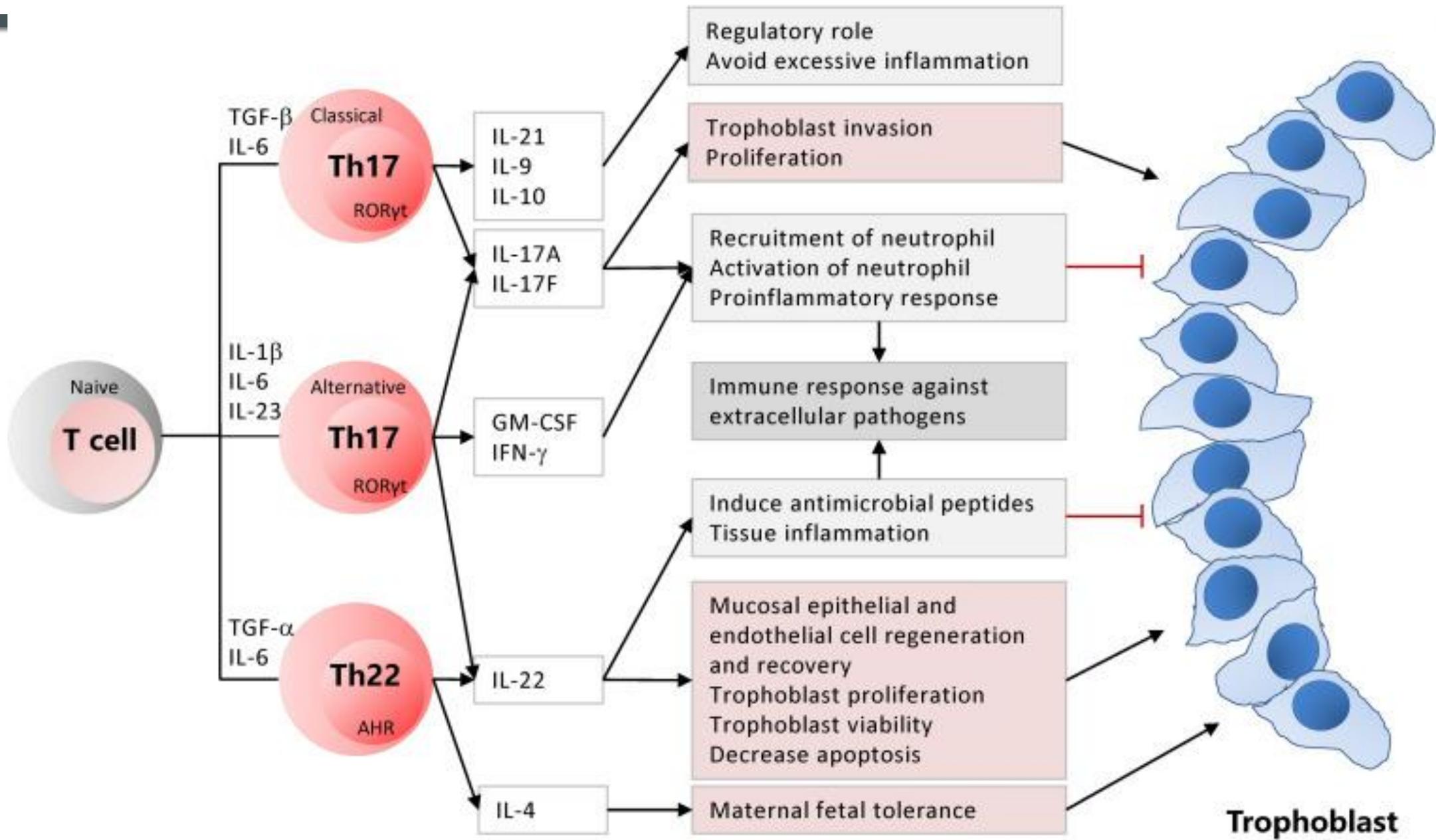


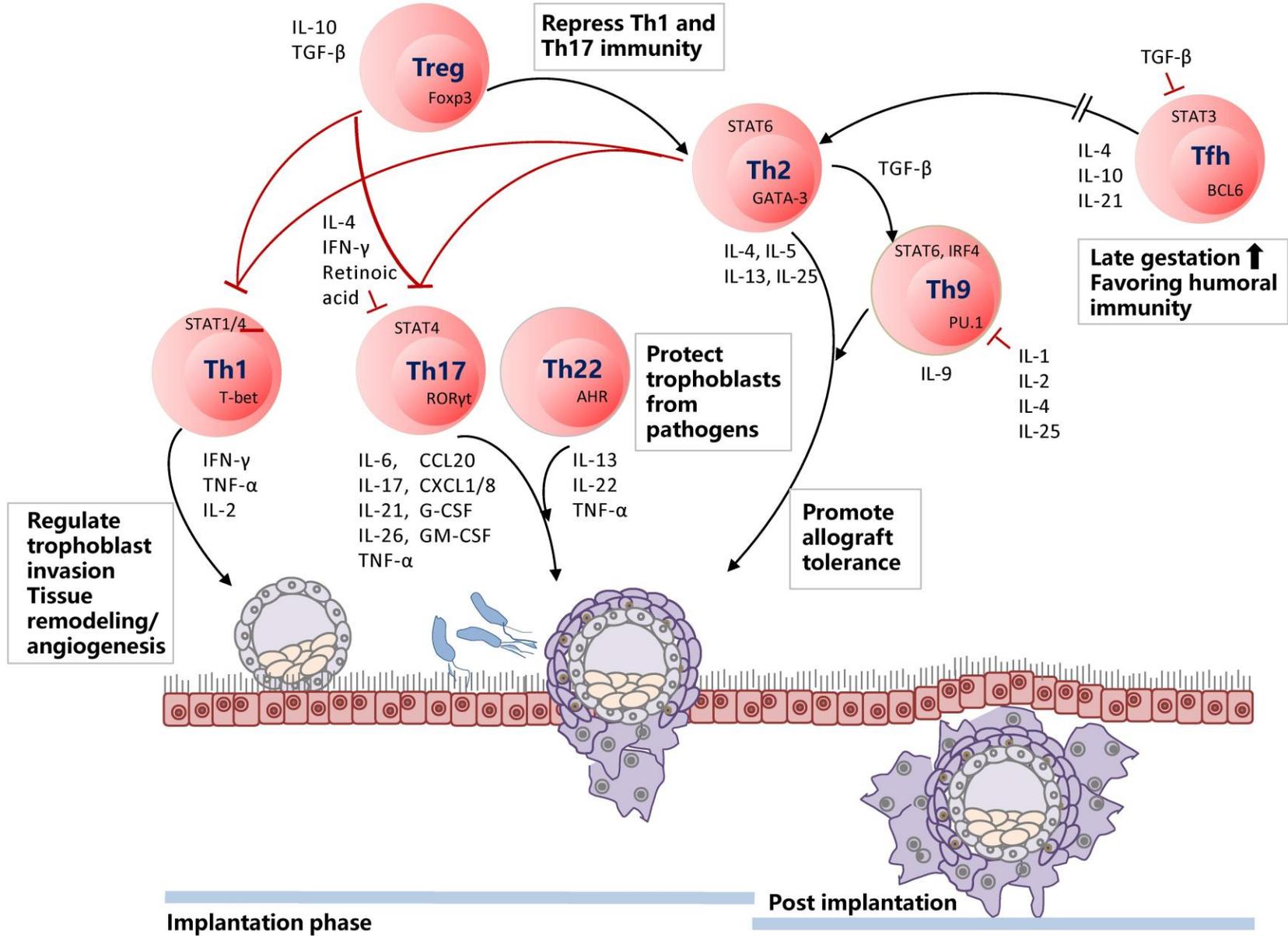
Pregnancy complications
(URPL, PE, PTB)
Autoimmunity
(SLE, RA, MS)

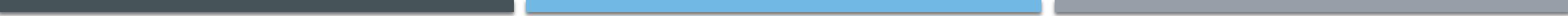
(b)



Successful pregnancy
(Tolerance of fetal alloantigens)
Self tolerance
(Tolerance of self antigens)

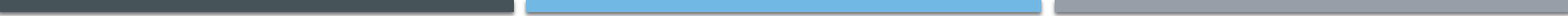






ТЕСТЫ АДЕКВАТНОСТИ ИМПЛАНТАЦИОННОГО ОКНА

- Чисто иммунологические тесты
- Используется real-time PCR транскриптома эндометрия
- Определяется степень активации генов, ответственных за синтез ключевых цитокинов главных игроков, играющих роль в имплантации: Treg, Th17, uNK, децидуальных клеток



НЕДОСТАТКИ ТЕСТОВ

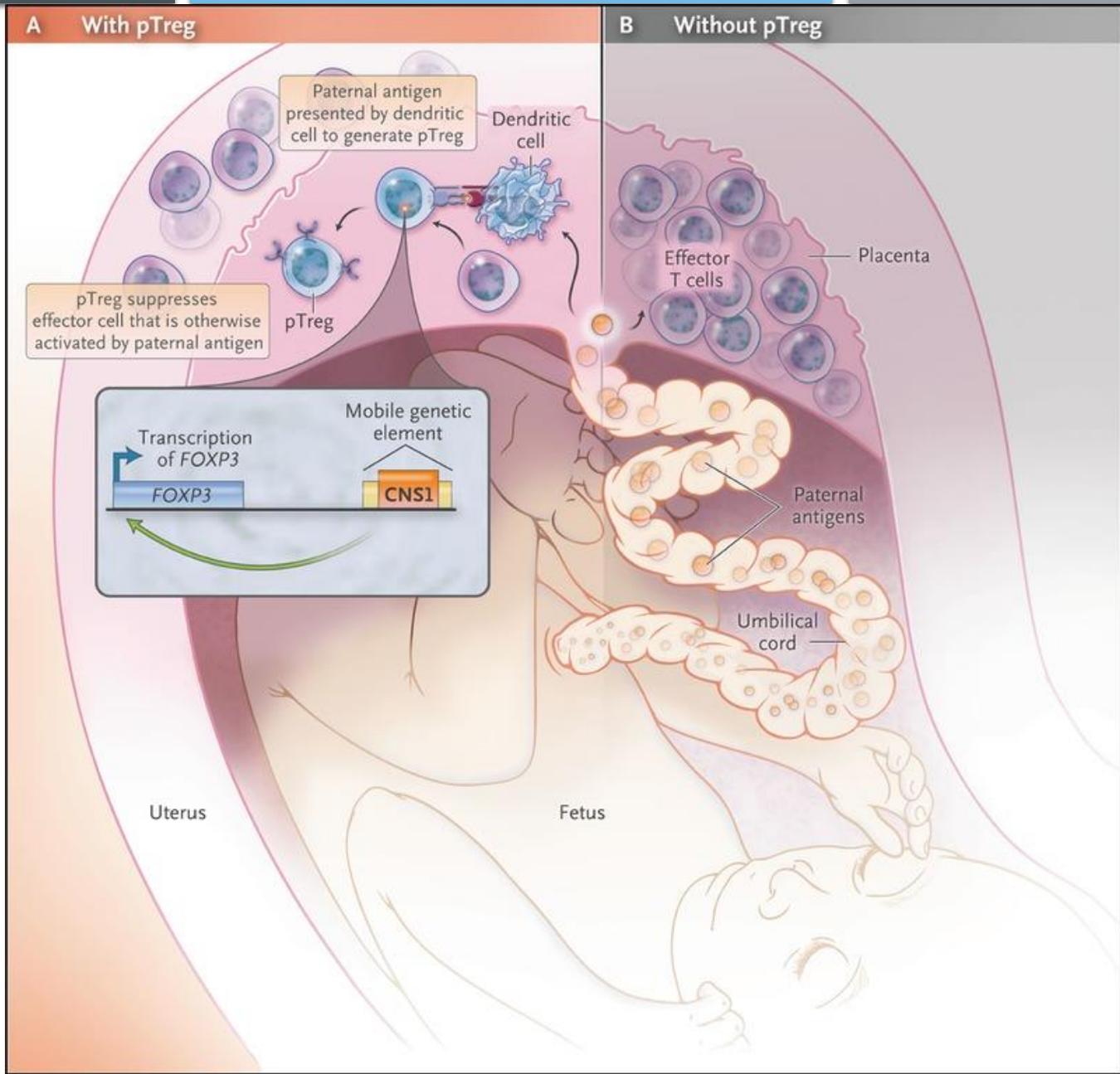
- Не могут выполняться в цикле имплантации
- Требуют вмешательства: биопсии – риск эндометрита
- Поэтому: важность иммунологического обследования периферической крови

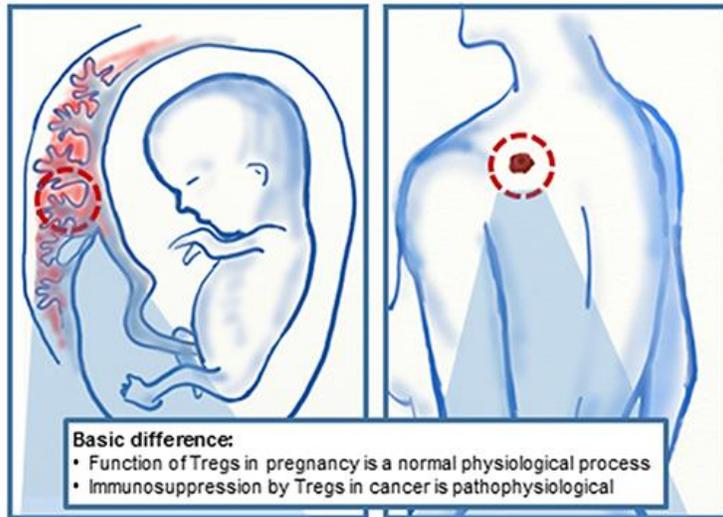
ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- Иммунограмма (иммунофенотип): оценка соотношения Th1/Th2
- Неблагоприятные признаки
 - Повышение CD56+CD16+ (NK)
 - Высокие концентрации CD8+ (Т-киллеры)
 - Низкие концентрации CD4+ (Т-хелперы)
 - Низкий ИРИ (CD4+/CD8+) (<1,2)
 - = Индекс неблагоприятности

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

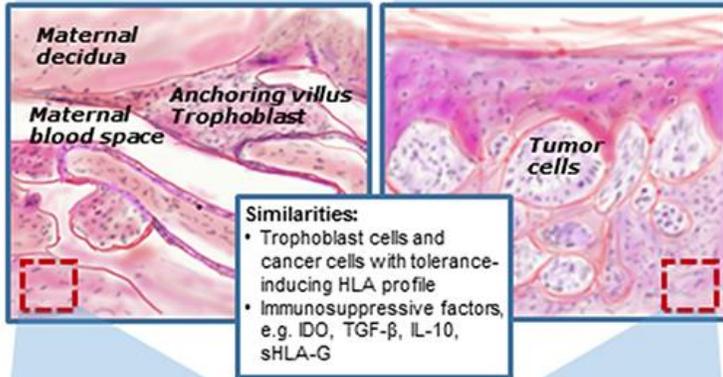
- HLA (важны II и I класс)
- Если у мужа есть HLA-C группы C2, необходимо типирование жены на гаплотипы KIR-рецепторов (неблагоприятный гаплотип A/A)
- АутоАТ – для исключения АФС и системных аутоиммунных состояний
- Иммунограмма – для исключения рисков избыточной агрессии по отношению к трофобласту
- Полиморфизмы генов цитокинов – для определения неблагоприятной для репродукции конституции иммунной системы





Placenta/decidua

Cancer



Maternal immune cells in contact with trophoblast

Immune cells in the tumor microenvironment

