

Иммунологические причины бесплодия

Анна Игоревна Дрожжина,
акушер-гинеколог, гинеколог-
эндокринолог, гемостазиолог Центра
иммунологии и репродукции

Эпидемиология и определение

- ▶ Бесплодие является серьезной медицинской проблемой, с которой сталкиваются 10%-15% пар во всем мире. (*Gnoth, C., Godehardt, E., Frank-Herrmann, P., Friol, K., Tigges, J., & Freundl, G. (2005). Definition and prevalence of subfertility and infertility. Human Reproduction, 20, 1144-1147.*)
- ▶ Бесплодие - это заболевание репродуктивной системы, проявляющееся невозможностью достижения беременности после 12 месяцев незащищенного полового акта. (*Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., de Mouzon, J., Ishihara, O., Mansour, R., Nygren, E., . . . van der Poe, S. (2009). On behalf of ICMART and WHO. The International committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the World health organization (WHO) revised glossary on ART Terminology. Human Reproduction, 24, 2683-2687.*)

Физиология репродукции

- ▶ Успех оплодотворения на уровне гамет в значительной степени зависит от биохимических взаимодействий, опосредованных различными химическими сигналами, которые высвобождаются женской гаметой в репродуктивный тракт. (Eisenbach, M., & Giojalas, L. C. (2006). *Sperm guidance in mammals—An unpaved road to the egg*. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 7, 276-285.;
- ▶ Самка высвобождает сигналы, которые вызывают ряд изменений в физиологии сперматозоидов, таких как капацитация, акросомная реакция и гиперактивация, а затем, наконец, направляет сперму к неоплодотворенной яйцеклетке (Brown, S. G., Costello, S., Kelly, M. C., Ramalingam, M., Drew, E., Publicover, S. J., et al. (2017). *Complex CatSper-dependent and independent [Ca²¹]_i signalling in human spermatozoa induced by follicular fluid*. *Human Reproduction*, 25, 423-432. Cramer, E. R., Stensrud, E., Marthinsen, G., Hogner, S., Johannessen, L. E., Laskemoen, T., et al. (2016). *Sperm performance in conspecific and heterospecific female fluid*. *Ecology and Evolution*, 6, 1363-1377. Flegel, C., Vogel, F., Hofreuter, A., Schreiner, B. S., Osthold, S., Veitinger, S., et al. (2016). *Characterization of the olfactory receptors expressed in human spermatozoa*. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2, 73. Keka "la" inen, J., & Evans, J. P. (2017). *Female-induced remote regulation of sperm physiology may provide opportunities for gamete-level mate choice*. *Evolution; International Journal of Organic Evolution*, 71, 238-248. Yoshida, M., Kawano, N., & Yoshida, K. (2008). *Control of sperm motility and fertility: Diverse factors and common mechanisms*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65, 3446-3457.
- ▶ Из большого количества высвобождаемой спермы только небольшое количество эякулированных сперматозоидов способно проникнуть в женские яйцеводы, среди них только несколько могут в конечном итоге достичь яйцеклетки. Eisenbach, M., & Giojalas, L. C. (2006). *Sperm guidance in mammals—An unpaved road to the egg*. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 7, 276-285.

Holt, W. V., & Fazeli, A. (2015). Do sperm possess a molecular passport? Mechanistic insights into sperm selection in the female reproductive tract.

Molecular Human Reproduction, 21, 491-501.;

- ▶ «Большинство самцов млекопитающих ежедневно вырабатывают гораздо больше сперматозоидов, чем это строго необходимо для воспроизводства, а самки выработали механизмы, которые не позволяют всем, кроме небольшого меньшинства, достичь окрестностей своих ооцитов. Одним из возможных объяснений строгого отбора является то, что самки выработали эти механизмы как способ избежать полиспермии, а также осуществлять посткопуляционный выбор характеристик оплодотворяющего сперматозоида. Относительно мало известно о том, как будут работать эти процессы, но здесь (в обзоре) мы используем доказательства из биохимических, молекулярных и генетических исследований транспорта спермы в поддержку гипотезы, предполагающей, что женский репродуктивный тракт может считывать и интерпретировать «молекулярный паспорт» сперматозоида или генетическую подпись. Наличие такой подписи позволила бы только тщательно отобранной популяции сперматозоидов достичь ооцита и оплодотворить его. Более того, критерии отбора могут быть связаны не только с успешной способностью к оплодотворению, но также могут быть адаптированы в соответствии с генетическими качествами отдельных самок».

(Keka "la "inen, J., & Evans, J. P. (2018). Gamete-mediated mate choice: Towards a more inclusive view of sexual selection.

Proceedings of the Royal Society B, 285, 0836.

- Различные исследования на людях убедительно свидетельствуют о роли сигнальных и иммунологических факторов на клеточном уровне или генов, кодирующих иммунологические факторы, и их регуляторных механизмов как причины репродуктивных неудач, которые приводят к бесплодию

Обнаружено, что комплекс МНС играет двойную роль в процессе воспроизводства, во-первых, влияя на выбор партнера, во-вторых, контролируя различные этапы воспроизводства.

Fernandez, N., Cooper, J., Sprinks, M., AbdElrahman, M., Fiszer, D., Kurpisz, M., et al. (1999). A critical review of the role of the major histocompatibility complex in fertilization, preimplantation development and feto-maternal interactions. Human Reproduction Update, 5, 234-248.;

Grob, B., Knapp, L., Martin, R. D., & Anzenberger, G. (1998). The major histocompatibility complex and mate choice: Inbreeding avoidance and selection of good genes. Experimental and Clinical Immunogenetics, 15, 119-129.

Grob, B., Knapp, L., Martin, R. D., & Anzenberger, G. (1998). The major histocompatibility complex and mate choice: Inbreeding avoidance and selection of good genes. Experimental and Clinical Immunogenetics, 15, 119-129.

- ▶ «На протяжении десятилетий было известно, что гены МНС играют важную роль в клеточном иммунном ответе, но только недавние исследования дали лучшее понимание того, как эти молекулы могут влиять на выбор партнера. Первоначальные исследования на инбридинговых линиях мышей показали, что на выбор партнера влияло различие МНС. Выявление различий МНС между особями в этих экспериментах было связано с обонятельными сигналами, в первую очередь в моче. Недавние исследования на людях показали аналогичную картину спаривания на основе МНС. В совокупности эти результаты могут подтвердить либо гипотезу избегания инбридинга на основе МНС, либо гипотезу избегания репродуктивной неудачи, связанной с МНС, поскольку исследования на мышах, людях и макаках показали, что родительское совпадение определенных аллелей МНС коррелирует с частыми спонтанными абортами или длительными межгестационными интервалами. Данные по многим видам млекопитающих ясно показывают, что репродуктивная неудача возникает в результате инбридинга. Таким образом, сходство МНС может служить индикатором родства по всему геному. Напротив, повышенная приспособленность из-за присутствия индивидуальных аллелей МНС в патогенной среде может объяснить отбор на основе МНС хороших в данный момент генов. В частности, физическое состояние долгоживущих животных зависит от способности реагировать на иммунологический вызов, а аллели МНС особи определяют ответ, поскольку, в отличие от рецепторов Т-клеток, аллели МНС не рекомбинируются соматически. Таким образом, половой отбор зависимых от состояния признаков во время выбора партнера может быть использован для отбора успешных аллелей МНС, тем самым обеспечивая потомство более высоким относительным иммунитетом в их патогенной среде».

Гамет-опосредованный выбор партнера

- ▶ «Известно, что цитокины фолликулярной жидкости (и, возможно, также растворимые пептиды МНС; см. [98]) регулируют подвижность и хемотаксис сперматозоидов через поверхностные рецепторы сперматозоидов [95] и являются предикторами оплодотворения ооцитов [99]. Аналогично, цитокины мужской семенной жидкости, а также растворимые МНС, являются предикторами качества спермы и фертильности [96,97]. Интересно, что недавно было продемонстрировано, что мужские репродуктивные ткани и, возможно, сперматозоиды экспрессируют обонятельные рецепторы для различных пептидов МНС [21], которые могут выполнять функцию сигнализации гаплотипа МНС и, таким образом, «самости» (идентичности) сперматозоидов [98]. Учитывая, что хорошо известно, что запахи тела, связанные с МНС, могут опосредовать выбор партнера до высвобождения гамет (например, [100]), это открытие поднимает интригующую возможность того, что пептиды МНС и их рецепторы могут играть важную роль в усилении таких предпочтений в спаривании на уровне гамет» *Keka "la" inen, J., & Evans, J. P. (2018). Gamete-mediated mate choice: Towards a more inclusive view of sexual selection. Proceedings of the Royal Society B, 285, 0836.*

Иммунитет слизистой оболочки половых путей

- ▶ Слизистая ткань женских половых путей характеризуется лимфоидной тканью, которая работает на местном уровне во внешних секреторных железах и слизистой оболочке. Она снижает воздействие антигенов окружающей среды, которые значительно регулируют потенциал фертильности, дополнительно ограничивает проникновение антигенов в системный компартмент. Ткань половых органов и ее секреция обеспечивают защиту, которая отличается от системной реакции, обеспечиваемой клеточным иммунитетом и антителами, однако ранний контакт антигена со слизистыми оболочками вызывает системную гипореактивность Т-клеток. (*Mestecky, J., Russell, M. W., & Elson, C. O. (2007). Perspectives on mucosal vaccines: Is mucosal tolerance a barrier? Journal of Immunology, 179(9), 5633-5638. Woof, J. M., & Mestecky, J. (2005). Mucosal immunoglobulins. Immunological Reviews, 206, 64-82.*)

- ▶ Иммуитет, обеспечиваемый слизистыми оболочками половых путей, субъективен по отношению к уровням различных антител, гормонов и цитокинов. Гуморальный иммунитет, проявляемый поверхностной слизистой тканью, представляет и высвобождает антитела классов IgA, IgG, IgM изотипов, в зависимости от менструального цикла и гормонов. Уровни IgG и IgA достигают экстремальных концентраций перед овуляцией, что связано с повышенным уровнем IL-1 β (интерлейкина 1 β). Обнаружено, что уровни эстрогена повышают селективную экспрессию и транспорт антител IgA (SIgA). Таким образом, регулируя распределение и транспорт антигенпрезентирующих клеток и клеток, секретирующих Ig, в дополнение к клеткам (клетки CD41 и CD81), участвующим в реакции МНС в женских фаллопиевых трубах, матке и влагалище. (*Kutteh, W. H., Prince, S. J., Hammond, K. R., Kutteh, C. C., & Mestecky, J. (1996). Variations in immunoglobulins and IgA subclasses of human uterine cervical secretions around the time of ovulation. Experimental and Clinical Immunology, 104(3), 538-542*).

- ▶ Женская шейка матки вносит вклад в местные иммунные реакции из-за возникновения клеток, секретирующих Ig (иммуноглобулин) в сложной форме, называемой жидкостью/слизью или плазмой, которая содержит до 80% воды и окружает шейку матки изнутри и снаружи. Состав цервикальной слизи в основном зависит от гликопротеиновой сетки, содержащей электролиты (натрий, кальций и калий), микроэлементы (Cu, Fe, Se, Zn), сахара (глюкоза, фруктоза), иммунокомпетентные белки, аминокислоты, определенные белки комплемента (C3 и C4) и цитокины, и конечно Th1 и Th2. Любое изменение баланса различных ее компонентов приводит к спонтанному аборту и иммунному бесплодию. *(Cibulka, J., Ulcov 'a-Gallova, Z., Babcov 'a, K., Krauz, V., Balv 'in, M., Bibkov 'a, K., et al. (2005). Electrophoretic analysis (SDS-PAGE) of ovulatory cervical mucus in patients with fertility failure and after unsuccessful IVF. Ceska Gynecologie, 70(5), 331-335. Moghissi, K. S. (1972). The function of the cervix in fertility. Fertility Sterility, 23(4), 295-306.*

- ▶ «Аутоиммунизация самца и изо-иммунизация самки сперматозоидным или тестикулярным материалом может привести к значительному ухудшению фертильности. Вмешательство антител спермы в репродуктивные процессы может происходить из-за нарушения миграции сперматозоидов через шейку матки, матку и трубы и из-за блокирования адгезии сперматозоидов к поверхности zona pellucida ооцита. Очень важным моментом, который следует учитывать в этом контексте, является иммунологическая ситуация в женском половом тракте, который является целевым органом для половых гормонов. Наблюдения за людьми и человекообразными приматами, а также за другими видами млекопитающих показали, что уровни иммуноглобулинов и специфических антител в секретах различных отделов женского полового тракта низкие по сравнению с сывороткой в целом и показывают типичные циклические изменения под влиянием эстрогенов и прогестерона. Уровни антител, по-видимому, особенно низкие в преовуляторный период в цервикальной слизи и — согласно наблюдениям за приматами — в трубной жидкости. Комплемент присутствует в пограничных концентрациях или не обнаруживается. Данные об уровнях иммуноглобулинов или специфических антител в эндометриальной жидкости скудны. Однако их присутствие было продемонстрировано. Есть указания на то, что секреторная иммунная система может функционировать в основном в цервикальном отделе женских половых путей. Уровни сывороточных антител не отражают должным образом иммунологическую ситуацию в секретах половых путей в большинстве случаев. У мужчин это может быть иначе. Демонстрация антител к сперме в сыворотке или даже в генитальных секретах не обязательно указывает на постоянную стерильность; однако шансы на зачатие могут быть снижены. Необходимо учитывать специфичность антител, класс иммуноглобулинов и количественные соотношения между сперматозоидами и антителами, а также гормональные влияния. Иммунитет к сперматозоидам, по-видимому, не является феноменом «все или ничего» и должен рассматриваться как относительная, а не абсолютная причина бесплодия»

Анти-ФСГ/IgM, IgA, IgG: роль в бесплодии

- ▶ Фолликулостимулирующий гормон — это гонадотропный гормон, вырабатываемый гипофизом. Он контролирует формирование гонад, воздействуя на рецепторы гранулезных клеток и созревание фолликула яйцеклетки у женщин (*Themmen, A. P. N., & Huhtaniemi, I. T. (2000). Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: Elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocrine Reviews, 21(5), 551-583.*)
- ▶ ФСГ контролирует рост антральных фолликулов, тем самым делая преовуляторный фолликул компетентным для овуляции и развития желтого тела в ответ на выброс ЛГ (*Thomas, F. H., & Vanderhyden, B. C. (2006). Oocyte-granulosa cell interactions during mouse follicular development: Regulation of kit ligand expression and its role in oocyte growth. Reproductive Biology and Endocrinology, 4, 19.*)
- ▶ ФСГ играет центральную роль в репродуктивной функции, и его мутация вызывает измененную реакцию яичников на вырабатываемые гормоны, тем самым снижая нормальную репродуктивную функцию (*Levallet, J., Pakarinen, P., & Huhtaniemi, I. T. (1999). Folliclestimulating hormone ligand and receptor mutations, and gonadal dysfunction. Archives of Medical Research, 30(6), 486-494.*)

- ▶ Прямая связь аутоиммунной реакции с ФСГ полностью не выяснена, но роль анти-ФСГ антител была хорошо выяснена. Уровни антител, а именно IgG, IgM, IgA против ФСГ, оказались выше у бесплодных женщин (*Haller, K., Mathieu, C., Rull, K., Matt, K., Be ´ne ´, M. C., & Uibo, R. (2005). IgG, IgA and IgM antibodies against FSH: Serological markers of pathogenic autoimmunity or of normal immunoregulation. American Journal of Reproductive Immunology, 54(5), 262-269.*
- ▶ Антитела против ФСГ не действуют как маркеры аутоиммунной реакции против ФСГ, но являются естественными антителами в сыворотке. Повышенные уровни сывороточного IgG у женщин с бесплодием означают иммунопатологическую реакцию. Ряд исследований отображают реактивность женской сыворотки по отношению к антигенам спермы. Обнаружено, что женская сыворотка проявляет сильную иммунную реакцию против белков (35, 40, 47, 65 кДа), извлеченных из спермы (*Brazdova, A., Zidkova, J., Senechal, H., Peltre, G., Cibulka, J., & Ulcova-Gallova, Z. (2012). Female serum immunoglobulins G, A, E and their immunological reactions to seminal fluid antigens. Folia. Biol. Prague, 58, 251-55.*

- ▶ ФСГ попадает в половые пути женщины как составляющая мужской спермы, которая распознается иммунной системой женщины с помощью явления, называемого «семенной прайминг», его правильное функционирование способствует беременности (Luboshitzky, Kaplan-Zverling, Shen-Orr, Nave, & Herer, 2002; Robertson, S. A., Bromfield, J. J., & Tremellen, K. P. (2003). *Seminal "priming" for protection from pre-eclampsia—A unifying hypothesis. Journal of Reproductive Immunology*, 59(2), 253-265).
- ▶ Во время партнер-специфической толерантности как специфические, так и неспецифические иммунные реакции начинаются вместе с выработкой специфических антител против материнских и спермоспецифических антигенов, таких как анти-ФСГ (Hegde, U. C., Ranpura, S., D'Souza, S., & Raghavan, V. P. (2001). *Immunoregulatory pathways in pregnancy. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 38(4), 207-219).

- ▶ Анти-ФСГ IgA, циркулирующие у женщины, считаются аллоантителами, которые иницируются спермой. Выделение анти-ФСГ IgA связано с возникновением аллеля HLA-DQB1*03. Анти-ФСГ IgG коррелировал со значениями анти-ФСГ IgA и IgM. (*Haller, K., Sikut, A., Karro, H., Uibo, R., & Salumets, A. (2008). Circulating anti-folliclestimulating hormone immunoglobulin A in women: A sperm-prone reaction of mucosal tolerance. Fertility and Sterility, 90(4), 1253-1255. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(07\)03469-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)03469-3/fulltext)*

Haller, K., Sikut, A., Karro, H., Uibo, R., & Salumets, A. (2008). Circulating anti-folliclestimulating hormone immunoglobulin A in women: A sperm-prone reaction of mucosal tolerance. Fertility and Sterility, 90(4), 1253-1255.

- ▶ «Уровни анти-ФСГ и антиспермальных антител IgG, IgA и IgM были схожи среди всех групп бесплодных женщин. Из всех изотипов антител только анти-ФСГ IgA коррелировали с антиспермальными IgA, что позволяет предположить, что эти антитела могут иметь общее семенное антигенное происхождение. В этом контексте можно сослаться на отсутствие анти-ФСГ антител в сыворотке детей (10).
- ▶ Несколько удивительно, что эта корреляция наблюдалась только у пациентов, прошедших ЭКО, у которых был СПКЯ, эндометриоз и необъяснимое бесплодие, а не у пациентов с мужским фактором или трубным фактором бесплодия. Общей чертой для эндометриоза, СПКЯ и необъяснимого бесплодия является нарушенная регуляция иммунной системы (11–13). Нарушения иммунной системы нарушают иммунный ответ женщины на сперму, который необходим для толерантности партнера и последующего устранения активированных клонов для предотвращения аутоиммунитета (3)»

Роль антиспермальных антител

- ▶ «Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является ведущей причиной ановуляторного бесплодия. В последнее время аутоиммунные процессы, как предполагается, играют роль в ряде состояний с невыясненной этиологией. Сюда входят некоторые случаи бесплодия. Попытки обнаружить антиовариальные антитела у пациентов с СПКЯ, как правило, давали отрицательные результаты. Сообщалось о наличии неспецифических к органам аутоантител у пациентов с поликистозом, но данные пока противоречивы. Между тем, ряд недавних исследований выявляют корреляцию между СПКЯ, гипотиреозом (выраженным или субклиническим) и аутоиммунитетом. В связи с этим многие авторы рекомендуют регулярно проверять функцию щитовидной железы у пациентов с СПКЯ. Есть данные, что у определенных категорий женщин с поликистозом наблюдается повышенная концентрация антиспермальных антител. Проблема является интересным примером того, как патологический процесс может прояснить сложные взаимодействия между иммунной системой и различными отделами эндокринной системы, которые включают иммунологически изолированные антигены» *Yang, X. Y., Zhu, W. J., & Jing, L. I. (2012). Evaluation of circulating antisperm antibody in infertile women with polycystic ovary syndrome. Journal of. Reproduction, Contraception, obstetrics and Gynecology, 23, 25-28.*

Роль семенной жидкости в женском иммунном бесплодии

- ▶ Семенная жидкость (СЖ) составляет часть спермы, которая обладает широким набором неорганических и органических компонентов, таких как фруктоза, простагландины, гиалуронидаза, цинк, карнитин, селен и α -глюкозидаза, которые необходимы для физиологических процессов спермы. СЖ действует как буферная, питательная и защитная среда для поддержания надлежащего функционирования сперматозоидов и их жизнеспособности. Транспортировке спермы в женских половых путях способствует присутствие повышенного содержания TGF β и PGE, которые ингибируют функционирование NK-клеток, нейтрофилов, находящихся в верхнем поверхностном слое ткани шейки матки. TGF β зависит от гормона тестостерона для его синтеза в простате. Это гликопротеин, принадлежащий к классу секретируемых клетками молекул, и его 75% находится в СЖ в неактивной форме. Затем он активируется в женских половых путях ферментами либо женского, либо мужского происхождения при контакте с кислым pH влагалища или через конформационное изменение после общения с эпителиальными клетками. Активная доля (25%) TGF β может привести к иммунной толерантности антигенов СЖ.
Denison, F. C., Grant, V. E., Calder, A. A., & Kelly, R. W. (1999). Seminal plasma components stimulate interleukin-8 and inteleukin-10 release. Molecular Human Reproduction, 5(3), 220-226.

Robertson, S. A. (2005). Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract. Cell Tissue Research, 322(1), 43-52.

- ▶ «У млекопитающих оплодотворение приводит к передаче семенных факторов, которые действуют в репродуктивном тракте самок, способствуя выживанию сперматозоидов, «обуславливая» иммунный ответ самки для толерантности к зачатку и организуя молекулярные и клеточные изменения в эндометрии для облегчения развития и имплантации эмбриона. Эти события инициируются, когда сигнальные агенты, включая трансформирующий фактор роста- β и другие цитокины и простагландины, секретируемые семенными пузырьками и предстательной железой, взаимодействуют с эпителиальными клетками шейки матки и матки, активируя синтез цитокинов и вызывая клеточные и молекулярные изменения, напоминающие классический воспалительный каскад. Последствиями являются набор и активация макрофагов, гранулоцитов и дендритных клеток, которые выполняют иммунорегулирующую и ремоделирующую ткани роль, что приводит к улучшению восприимчивости эндометрия к имплантирующемуся эмбриону. Цитокины, вызванные активацией семенных клеток, обладают эмбриотрофными свойствами и также напрямую способствуют оптимальному развитию раннего эмбриона.

Robertson, S. A., Ingman, W. V., O'Leary, S., Sharkey, D. J., & Tremellen, K. P. (2002). Transforming growth factor beta as mediator of immune deviation in seminal plasma. Journal of Reproductive Immunology, 57(1-2), 109-128.

- ▶ «TGF β является мощным иммунным отклоняющим агентом, управляющим активными формами иммунной толерантности в периферических тканях посредством воздействия на индукцию и разрешение воспалительных реакций и фенотипического перекоса в антигенпрезентирующих клетках и лимфоцитах. Содержание TGF β в семенной плазме человека, грызунов и видов домашнего скота является одним из самых высоких, измеренных в биологических жидкостях. Семенной пузырек является основным источником TGF β в семени мышей, где его синтез регулируется тестостероном. При попадании в женские половые пути TGF β активируется кислым pH влагалища, ферментами мужского или женского происхождения или через независимые от расщепления процессы, включающие конформационные изменения после взаимодействия с белками стыковки эпителиальных клеток. Было показано, что семенной TGF β является основным стимулирующим агентом в посткоитальной воспалительной реакции и, вероятно, имеет важное значение для индукции иммунной толерантности к семенным антигенам. Помимо предотвращения aberrантного иммунитета к сперматозоидам, эти события участвуют в подготовке соответствующего женского иммунного ответа на имплантацию эмбриона, поскольку многие семенные антигены являются общими для продукта зачатия. Таким образом, каскад иммунологических событий, вызванных семенным TGF β , может объяснить эпидемиологические наблюдения, связывающие острое и кумулятивное воздействие спермы с успешным развитием плаценты и исходом беременности. В зависимости от того, развились ли в женском тракте механизмы для различения семенных антигенов от условно-патогенных микроорганизмов, может быть пагубным влияние семенного TGF β в подавлении защитного иммунитета к агентам заболеваний, передающихся половым путем, включая ВИЧ. Лучшее понимание значения и роли TGF β в сперме будет способствовать разработке новых методов лечения иммунных нарушений бесплодия»

- ▶ Катепсин D, другой семенной компонент, также разрушает вагинально экспонированные белки, которые могут быть вовлечены в синтез антител, связанный с иммунным бесплодием (*Pardesi, S. R., Dandekar, S. P., Jamdar, S. N., & Harikuma, P. (2004). Identification and purification of an aspartic proteinase from human semen. Indian Journal of Clinical Biochemistry, 19(2), 84-90.*
- ▶ Семенной цинк-альфа2-гликопротеин (ZAG) новый адипокин является IgG-связывающим белком и основным игроком в успешном оплодотворении, связывании антигена и мобилизации липидов. Кроме того, он принимает участие в экспрессии иммунного ответа у женщин, поскольку имеет сходство с молекулами MHC1, встречающимися на APC (антигенпрезентирующих клетках). Связывающий белок ZAG IgG выполняет защитную функцию, блокируя женские АСА. (*Brazdova, A. (2014). Study of immunological properties of sperm and seminal plasma antigens: Anti-seminal and anti-sperm antibodies in female immune infertility. Characterization of targeted proteins. Presented for the Ph.D., Paris. Pierre and Marie Curie University.*

Семенная жидкость опосредует редкую иммунную реакцию, опосредованную Ig-E, на сперму, вызывающую гиперчувствительность к сперме — состояние, называемое аллергией на семенную плазму человека (HSPA), проявляющееся системными или местными симптомами, такими как влагалищный зуд, отек и покраснение, после воздействия семенной жидкости.

- ▶ *Hassan, M. I., Waheed, A., Yadav, S., Singh, T. P., & Ahmad, F. (2008). Zinc alpha 2-glycoprotein: A multidisciplinary protein. Molecular Cancer Research, 6(6), 892-906.* <https://aacrjournals.org/mcr/article/6/6/892/90234/Zinc-2-Glycoprotein-A-Multidisciplinary-Protein>
- ▶ *(James, D. W. (1945). Pernicious vomiting of pregnancy due to sensitivity to semen. Western Journal of Surgery, 53, 380-382. ; <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1710371/> Weidinger, S., Mayerhofer, A., Raemsch, R., Ring, J., & Kohn, F. M. (2006). Prostate-specific antigen as allergen in human seminal plasma allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 117(1), 213-215.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16387609/>*

Симптомы HSPA также включают тошноту, диарею, ангионевротический отек (языка, горла, лица, губ), одышку, рвоту, грудной кашель и т. д. и могут даже вызвать опасный для жизни анафилактический шок.

Пациенты, страдающие от HAS, обычно не могут забеременеть

- ▶ *Bernstein, J. A. (2011). Human seminal plasma hypersensitivity: An under-recognized women's health issue. Postgraduate Medical Journal, 123(1), 120-125.; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21293092/>*
- ▶ *Shah, A., & Panjabi, C. (2004). Human seminal plasma allergy: A review of a rare phenomenon. Clinical and Experimental Allergy, 34(6), 827-838. ; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15196267/>*
- ▶ *Weidinger, S., Mayerhofer, A., Raemsch, R., Ring, J., & Kohn, F. M. (2006). Prostate-specific antigen as allergen in human seminal plasma allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 117(1), 213-215.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16387609/>*

Иммунные сбои в репродуктивной системе

- ▶ У 10% 20% западных бесплодных женщин были зарегистрированы эндокринные дисфункции (*Crosignani, P. G., & Rubin, B. L. (2000). Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE CapriWorkshop Group. Human Reproduction, 15(3), 723-732.*).

- Связь между аутоиммунными сбоями и бесплодием была описана уже давно Глейхером и соавторами у бесплодных женщин с эндометриозом и повышенным уровнем аутоантител (*Gleicher, N., El-Roeiy, A., Confino, E., & Friberg, J. (1987). Is endometriosis an autoimmune disease. Obstetrics & Gynecology, 70(1), 115-122.*).

- ▶ Эндометриоз — репродуктивное расстройство, которое поражает 10–20 % женщин репродуктивного возраста и характеризуется тазовой болью, диспареунией, дисменореей, овуляторными нарушениями, также является фактором бесплодия и нарушения имплантации. (*Genital, J. M., & Wheeler. (1989). Epidemiology of endometriosis-associated infertility. The Journal of Reproductive Medicine, 34(1), 41-46).*

В добавление к клеточно-опосредованным и гуморальным иммунным реакциям эндометриоз связан с «аутоиммунным синдромом», определяемым по поликлональной активации и высвобождению различных антител, в основном гладкомышечных аутоантител (SMA), антиэндометриальных антител, антифосфолипидных антител и антиовариальных антител.

- ▶ *Gleicher, N., El-Roeiy, A., Confino, E., & Friberg, J. (1987). Is endometriosis an autoimmune disease. Obstetrics & Gynecology, 70(1), 115-122. ;*
- ▶ *Lang, G. A., & Yeaman, G. R. (2001). Autoantibodies in endometriosis sera recognize a Thomsen-Friedenreich-like carbohydrate antigen. Journal of Autoimmunity, 16(2), 151-161.*
- ▶ *Lebovic, Mueller, & Taylor, 2001; Sarapik, A., Haller-Kikkatalo, K., Utt, M., Teesalu, K., Salumets, A., & Uibo, R. (2010). Serum anti-endometrial antibodies in infertile women—Potential risk factor for implantation failure. American Journal of Reproductive Immunology, 63(5), 349-357.*

- ▶ Нормогонадотропная ановуляция составляет около 50% женщин с эндокринными расстройствами как причиной бесплодия и в основном включает пациентов с СПКЯ, который поражает 4%-10% женщин репродуктивного возраста. (*Knochenhauer, E. S., Key, T. J., Kahsar-Miller, M., Waggoner, W., Boots, L. R., & Azziz, R. (1998). Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 83(9), 3078-3082.*).
- ▶ Бесплодие при СПКЯ связано с аутоиммунным механизмом, проявляющимся повышенными органо- и неорганоспецифическими антителами и повышенной частотой АОА (антиовариальных аутоантител) (*Forges, T., Monnier-Barbarino, P., Faure, G. C., & Bene, M. C. (2004). Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. Human Reproduction Update, 10(2), 163-175.*

- ▶ Бесплодие, а именно синдром поликистозных яичников (СПКЯ), необъяснимое бесплодие (НБ) и часто неудачные попытки ЭКО у женщин, вызваны повышенной выработкой аутоантител, таким образом, могут выступать фактором риска спонтанных абортов или преэклампсии (Matarese, Nikas, & Alviggi, 2003; Reimand et al., 2001).

СПКЯ, АНА, dsDNA

- ▶ Alamtaj Samsami Dehaghani 1, Nazanin Karimaghaei, Mohammad Ebrahim Parsanezhad, Mahyar Malekzadeh, Mohammad Mehrzmay, Nasrollah Erfani(2013) Anti-Nuclear Antibodies in Patients with Polycystic Ovary Syndrome before and after Laparoscopic Electrocauterization. Iran J Med Sci. Jun; 38(2 Suppl):187-90.

- ▶ Наряду с антифосфолипидными аутоантителами антитела к кардиолипинам регистрируются у бесплодных женщин с СПКЯ. (*Malinowski, A., Dynski, M. A., Głowacka, E., Nowak, M., Wilczynski, J. R., Kolasa, D., . . . Szpakowski, M. (2000). Antiphospholipid autoantibodies in women treated for infertility. Ginekologia Polska, 71, 1011-1016. Antiphospholipid autoantibodies in women treated for infertility).*

Malinowski, A., Dynski, M. A., Głowacka, E., Nowak, M., Wilczynski, J. R., Kolasa, D., . . . Szpakowski, M. (2000). Antiphospholipid autoantibodies in women treated for infertility. Ginekologia Polska, 71, 1011-1016. Antiphospholipid autoantibodies in women treated for infertility).

- «Антифосфолипидные антитела чаще наблюдаются у пациенток, страдающих бесплодием, по сравнению с женщинами с нормальной фертильностью. Это предполагает роль APL в этиологии бесплодия. Выявление антикардиолипидных антител практически у каждой второй женщины, страдающей эндометриозом, свидетельствует о наличии аутоиммунологических нарушений при этом заболевании»

ПНЯ, состояние вторичной аменореи, поражающее 1%-2% женщин (моложе 40 лет), является частой причиной гипергонадотропного гипогонадизма. ПНЯ тесно связан с аутоиммунными расстройствами, причем почти в половине случаев наблюдается аутоиммунная реакция на ткань яичников.

- ▶ *Baird, D. T., Benagiano, G., Cohen, J., Collins, J., Evers, L. H., Frase, L., et al. (2002). Physiopathological determinants of human infertility. Human Reproduction Update, 8(5), 435-447.*
- ▶ *Fenichel, P., Sosset, C., Barbarino-Monnier, P., Gobert, B., Hieronimus, S., Marie, Bene, et al. (1997). Prevalence, specificity and significance of ovarian antibodies during spontaneous premature ovarian failure. Human Reproduction, 12, 2623-2628.*

Chernyshov, V. P., Radysh, T. V., Gura, I. V., Tatarchuk, T. P., & Khominskaya, Z. B. (2001). Immune disorders in women with premature ovarian failure in initial period. American Journal of Reproductive Immunology, 46, 220-225.

- «Обнаружено увеличение количества аутоантителопродуцирующих В-клеток (CD5+19+) и низкое количество эффекторных супрессорных/цитотоксических лимфоцитов (CD8+57+) с активной продукцией антикардиолипидных аутоантител класса М. Это свидетельствует о первичном аутоиммунном процессе в начальном периоде ПНЯ. Аутоиммунное поражение яичников может быть первичной причиной ПНЯ».

Matarese, G. dP., Nikas, Y., & Alviggi, C. (2003). Pathogenesis of endometriosis: Natural immunity dysfunction or autoimmune disease.

Trends in Molecular Medicine, 9(5), 223-228.

- ▶ «Участие аутоиммунных механизмов в преждевременной недостаточности яичников было выдвинуто многочисленными исследователями. При различных других патологиях яичников, таких как идиопатическое бесплодие, синдром поликистозных яичников или эндометриоз, были предложены схожие механизмы. Однако точная роль аутоиммунитета в патофизиологии этих заболеваний по-прежнему остается спорной. Диагностика аутоиммунного заболевания яичников основывается на нескольких клинических, биологических и гистологических данных, но особый интерес был сосредоточен на антиовариальных аутоантителах. Поиск этих антител был предпринят несколькими авторами и дал несколько противоречивые результаты, которые могли быть обусловлены методологическими различиями и множественностью потенциальных иммунных мишеней. Мишени, которые рассматриваются включают различные стероидогенные ферменты, гонадотропины и их рецепторы, желтое тело, zona pellucida и ооцит».

- ▶ Трубный фактор бесплодия встречается в 85% развивающихся стран и в 10%- 30% развитых стран. При этом состоянии происходит нарушение транспорта яйцеклеток из-за аднексальных спаек или/и повреждения фимбрий (*Land, J. A., & Evers, J. L. (2002). Chlamydia infection and subfertility. Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology, 16(6), 901-912.*)
- ▶ Разрушение труб при инфекции *Chlamydia trachomatis* происходит из-за аутоиммунного разрушения трубных клеток из-за избыточной продукции HSP, которые разделяют гомологию последовательности аминокислот с последовательностью микробных HSP (белков теплового шока), которые вызывают сильную иммунную реакцию (*Rodgers, A. K., Wang, J., Zhang, Y., Holden, A., Berryhill, B., Budrys, N. M., et al. (2010). Association of tubal factor infertility with elevated antibodies to Chlamydia Clinical and Developmental Immunology 13 trachomatis caseinolytic protease P. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 203(5), 494, e7-494.e14.*
- ▶ Механизм поражения фаллопиевых труб является вторичной аутоиммунной реакцией на инфекцию в результате перекрестного реагирования между белками теплового шока 60 (HSP60) хламидий и антигенами трубного эпителия. В связи с этим течение хламидиоза, характеризуется скудной, стертой клинической картиной.
- ▶ Белки теплового шока *Chlamydia trachomatis* (HSP) идентичны белкам человека HSP, и антитела к HSP60 связаны с аутоиммунными реакциями (*Campanella C, Gammazza A Marino, Mularoni L, Cappello F, Zummo G, Di F.V. A comparative analysis of the products of GROEL-1 gene from Chlamydia trachomatis serovar D and the HSP60 var1 transcript from Homo sapiens suggests a possible autoimmune response // Int.J.Immunogenet. - 2009. - №36. – P. 73–8.*)

- *Chlamydia trachomatis* индуцирует также выработку антител к сперматозоидам, что вкупе с антителами IgG к HSP60 является причиной нарушения фертильности. Антитела класса IgG к HSP60 не коррелируют с частотой ВЗОМТ у женщин

Huston WM, Armitage CW, Lawrence A, et al. HtrA, RseP, and Tsp proteins do not elicit a pathology-related serum IgG response during sexually transmitted infection with Chlamydia trachomatis // J.Reprod.Immunol. - 2010. - №85. - P. 168–71., Rodgers AK, Wang J, Zhang Y, et al. Association of tubal factor infertility with elevated antibodies to Chlamydia trachomatis caseinolytic protease P. //

Am.J.Obstet.Gynecol. - 2010.), но у женщин с трубным

бесплодием отмечена более высокая распространенность антител к HSP60

(Rank RG, Whittum-Hudson JA. Protective immunity to chlamydial genital infection: evidence from animal studies // J.Infect.Dis. - 2010. - №201 (Suppl 2). - P. 168–177).

Аутоиммунитет щитовидной железы

- ▶ Развитие и созревание вторичного фолликула у самок характеризуется образованием перифолликулярной сети кровеносных сосудов (*Mattioli, M., Barboni, B., Turriani, M., Galeati, G., Zannoni, A., Castellani, G., . . . Scapolo, P. A. (2001). Follicle activation involves vascular endothelial growth factor production and increased blood vessel extension. Biology of Reproduction, 65, 1014-1019).*
- ▶ Это позволяет поглощать факторы роста и питательные вещества для роста фолликула. Появление антитиреоидных антител может привести к опосредованной антителами цитотоксичности в развивающемся фолликуле яичника, тем самым нанося вред созревающему ооциту и препятствуя его потенциалу развития и качества. Наличие антитиреоидных антител снижает потенциал оплодотворения ооцита и, следовательно, имплантацию эмбриона (*Monteleone, P., Parrini, D., Faviana, P., Carletti, E., Casarosa, E., Uccelli, A., . . . Artini, P. G. (2011). Female infertility related to thyroid autoimmunity: The ovarian follicle hypothesis. American Journal of Reproductive Immunology, 66, 108-114).*

Monteleone, P., Parrini, D., Faviana, P., Carletti, E., Casarosa, E., Uccelli, A., . . . Artini, P. G. (2011). Female infertility related to thyroid autoimmunity: The ovarian follicle hypothesis.

American Journal of Reproductive Immunology, 66, 108-114.

- «Оплодотворение ооцитов, эмбрионы класса А и частота наступления беременности были ниже у женщин с аутоиммунитетом щитовидной железы, чем в группе отрицательного контроля, в то время как частота ранних выкидышей была выше. Антитиреоидные антитела измерялись в фолликулярной жидкости у всех женщин и были тесно связаны с уровнями в сыворотке. Никаких существенных изменений в уровнях гормонов щитовидной железы не было зафиксировано ни у одной женщины»

- ▶ Антитиреоидные антитела расположены на поверхности эмбриона до имплантации (*Lee, Y. L., Ng, H. P., Lau, K. S., Liu, W. M., WS, O., Yeung, W. S., & Kung, A. W. (2009). Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. Fertility Sterility, 91, 2104-2109.*
- ▶ Антигены у людей распознаются в мышечной тиреоидной ткани антителами к zona pellucida (*Kelkar, R. L., Meherji, P. K., Kadam, S. S., Gupta, S. K., & Nandedkar, T. D. (2005). Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. Journal of Reproductive Immunology, 66, 53-67*), поэтому zona pellucida может служить мишенью для антитиреоидных антител, свидетельствуя о том, что ЗР является важным овариальным антигеном при аутоиммунном ПНЯ.

*Singla, R., Gupta, Y., Khemani, M., & Aggarwal, S. (2015).
Thyroid disorders and polycystic
ovary syndrome: An emerging relationship.
Indian Journal of Endocrinology and Metabolism, 19, 25-29.*

- «Существует достаточно литературных данных, подтверждающих, что распространенность субклинического гипотиреоза/аутоиммунитета щитовидной железы увеличивается у женщин с СПКЯ. По мере увеличения распространенности этих эндокринных дисфункций все чаще признается связь синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и аутоиммунного заболевания щитовидной железы. Хотя причинно-следственная связь этого наблюдения все еще не определена, эти два состояния имеют двунаправленную связь. Точная природа этой связи пока не выяснена. Оба синдрома имеют определенные общие характеристики, факторы риска и патофизиологические отклонения. В то же время некоторые этиопатогенетические факторы, которые действуют, создавая эти дисфункции, различны. Поликистозные яичники являются клиническим признаком гипотиреоза, хотя гипотиреоз следует исключить перед диагностикой СПКЯ. Ожирение, повышенная инсулинорезистентность, высокий уровень лептина, признаки нарушенного аутоиммунитета, все из которых присутствуют в обоих болезненных состояниях, по-видимому, играют сложную роль в связи этих двух расстройств»

Спасибо за внимание!

