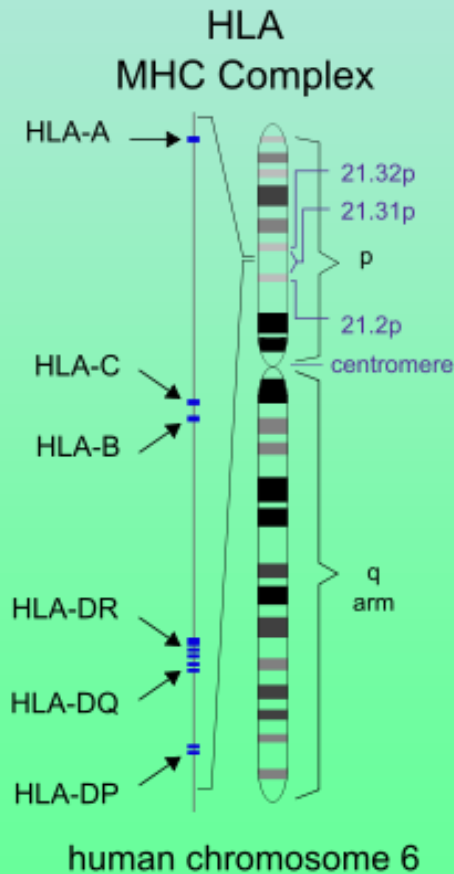


Імунологія репродукції та імуногенетика



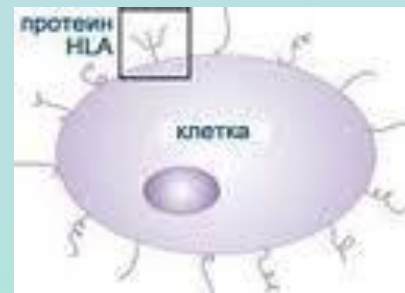
ІМУНОЛОГІЯ РЕПРОДУКЦІЇ



Актуальність

- Дослідження функціонування систем репродукції організму, фахівців імунодіагностики привертають нові технологічні можливості виявлення імунологічних причин невиношування вагітності, чоловічого і жіночого безпліддя.

Імунологія безпліддя



Безплідним вважається шлюб, що залишається бездітним після 2 років статевого життя без застосування контрацептивів.

За даними ВООЗ, у світі налічується 8-9% інфертильних сімей, у перерахунку на абсолютні цифри - це десятки мільйонів випадків. У країнах Східної Європи на сьогодні 10-15% шлюбів вважаються безплідними.

Фертильність шлюбу практично однаковою мірою залежить від репродуктивної здатності чоловіка і дружини, хоч дещо частіше безпліддя виявляється у жінок (60-65% безплідних шлюбів).

Чільне місце серед причин безпліддя займають запальні процеси в геніталіях (понад 75 %) – з чітким імунологічним компонентом.

Імунологія репродукції

Імунна система здійснює особливий захист чоловічої та жіночої статевих систем, які забезпечують продовження роду (передачу генетичної інформації наступним поколінням).

Важливо, що чоловіча статева система функціонує подібно до кісткового мозку, постійно відновлюючи велику кількість клітин, забезпечуючи активність сперматогенезу.

Жіноча статева система також здійснює диференціювання яйцеклітин, але у процесі овуляції не спостерігається феномену «надлишку» жіночих статевих клітин.

Для запліднення яйцеклітини організм жінки імунологічно не повинен знищувати антигенно чужорідні чоловічі гамети, а створити їм сприятливі умови.





Особливості імуносупресії при нормальній вагітності

Білок ранньої фази вагітності.

- Антиген TLX.
- Відсутність на трофобласті класичних антигенів гістосумісності класу I.
- Наявність на трофобласті антигенів HLA локуса G, що спричинює відсутність трофобласт-специфічних Т-кілерів; покращує дозрівання Т-супресорів, сприяє пригніченню функції ЕК-клітин, супресії функції макрофагів.
- Бар'єрна функція плаценти.



Особливості імуносупресії при нормальній вагітності

- Плацента виступає сорбентом анти- HLA -антитіл.
- Імунорегуляторна роль плаценти полягає у продукуванні хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, трофобластичного бета-1-глікопротеїну, прогестерон-індукованого супресивного чинника, пригніченні функції ЕК-клітин, продукції ФНО-альфа, посиленні функції Т-хелперів 2-го типу, виробці глюкокортикоїдів, трансформуючого чинника росту бета1, простагландину Е2, альфа2- фетопропротеїну.
- Посилення функції Т-хелперів 2-го типу приводить до підвищення продукції інтерлейкінів 4, 10, нецитотоксичного Ig G1.
- Зниження функції Т-хелперів 1-го типу приводить до зниження продукції інтерлейкіну 2, гамма-інтерферону, ФНО-альфа, продукції цитотоксичних Ig G2a.

Комплекс плід-плацента



Плід є специфічним прикладом алогенного трансплантату, який успадковує половину батьківського набору антигенів. Виживання плода в таких умовах забезпечується:

- 1. Імунологічно привілегійованою маткою, в якій імунні реакції є значно слабшими**
- 2. Відділенням плодово-маткового кровообігу з невеликим проникненням клітин в обидвох напрямках**
- 3. Специфічною будовою трофобласту з некласичними (HLA-G) антигенами гістосумісності із слабо вираженими можливостями до презентації антигену, які викликають стійкість трофобласту до дії цитотоксичних антитіл та комплексів антиген-антитіло з комплементом**
- 4. Нагромадженням до- і післяімплантаційних регуляторно-супресорних клітин в ендометрії/децидуальній оболонці матки.**

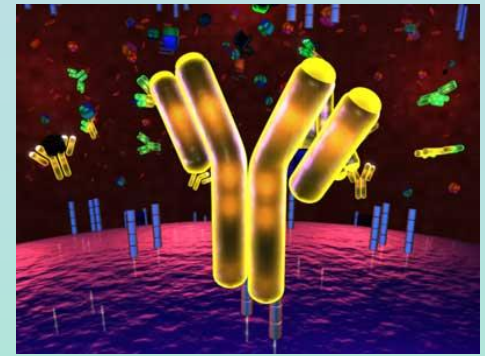
Резус-конфлікт

Резус-конфлікт, що лежить в основі гемолітичної хвороби новонароджених, є іншим прикладом імунопатології вагітності.

Основою цього конфлікту служить наявність у плода Rh (D) антигена і відсутність його у матері. Неповні IgG-антитіла, що утворюються при цьому в організмі матері, можуть проникати крізь плаценту і викликати руйнування еритроцитів плоду.

Методом виявлення антирезусних IgG-антитіл є непряма проба Кумбса.

Імунологія мимовільного аборту (викидня)



Найчастіше в основі спонтанних абортів лежать наступні імунні механізми:

- слабе розпізнавання HLA-антигенів і недостатня продукція блокувальних антитіл;
- продукція цитокінів чи розчинних імунних факторів, яким властивий пошкоджуючий вплив на плід чи плаценту;
- продукція автоантитіл до фосфоліпідів, які виконують функції молекул адгезії і необхідні для злиття клітин у синцитій при формуванні синцитіотрофобласта;
- продукція антиідіотипових антитіл, які зв'язують блокувальні антитіла.
- активація Т-хелперів 1-го типу в організмі матері, що зумовлює неадекватну імунну відповідь на ембріон.

Особливості імунних механізмів при імунозалежних формах безпліддя у жінок:



- Підвищення продукції інтерферону-гамма, що призводить до посилення функції ЕК-клітин, ЛАК-клітин, пригніченню секреції гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого чинника (ГМ-КСЧ) клітинами епітелію матки, прямому ушкодженню клітин трофобласта.
- Підвищення продукції ФНО-альфа сприяє пригніченню проліферації і диференціювання клітин трофобласта, індукції загибелі клітин трофобласта внаслідок апоптозу.
- Одночасне підвищення продукції ІНФ-альфа, ФНО-альфа і ІЛ-2 призводить до переривання вагітності.
- Зниження продукції ІЛ-4, 10.
- Підвищена сумісність подружжя по HLA -антигенам.
- Вторинний імунодефіцит.
- Антигаметний авто (імунний) конфлікт.

Основні стани, що сприяють формуванню в організмі чоловіка антиспермальних антитіл:

- Травми яєчка, мошонки, варикоцеле (розширення вен, що оточують сім'яний канатик).
- Крипторхізм.
- Інфекції (хламідії, мікоплазми, віруси герпесу і папілома-віруси).
- Онкопатологія.
- Закупорка сім'явивідних шляхів.
- Операції на черевній порожнині.
- Важкі гнійні інфекції черевної порожнини може відбутися травма сім'яних канатиків.
- Вібрація.



ІМУНОГЕНЕТИКА —

розділ імунології, до завдань якого входить вивчення закономірностей успадкування антигенної специфічності та ролі генетичних механізмів у здійсненні імунних реакцій.

У генетичному аспекті — імунітет, або система охорони генетичної сталості внутрішнього середовища організму, тобто збереження його гомеостазу, засіб захисту організму від живих тіл та речовин, що несуть у собі ознаки чужорідної інформації.

Поняття про імуногенетику

Імуногенетика – наука, яка поєднує імунологічні і генетичні методи дослідження.

Вона вивчає спадкову зумовленість груп крові, типи гемоглобіну, ферментів, білків сироватки крові, молока та ін.

Кожний орган, тканина, клітина і біологічна рідина містять тільки їм властиві **антигенні речовини**.

Антигени успадковуються від батьків. Впродовж життя антигени залишаються сталими; вони не змінюються з віком, не залежать від дії факторів зовнішнього середовища. У різних організмів одного виду набір антигенів різний, за винятком монозиготних близнюків.

В організмі у відповідь на введення антиген виробляється специфічний захисний компонент – **антитіло**, яке зв'язується з антигеном й нейтралізує його. **Антитіла** – це білки, синтез яких контролюється генами.

Всі імунологічні процеси, які відбуваються в організмі, зумовлені спадковістю.

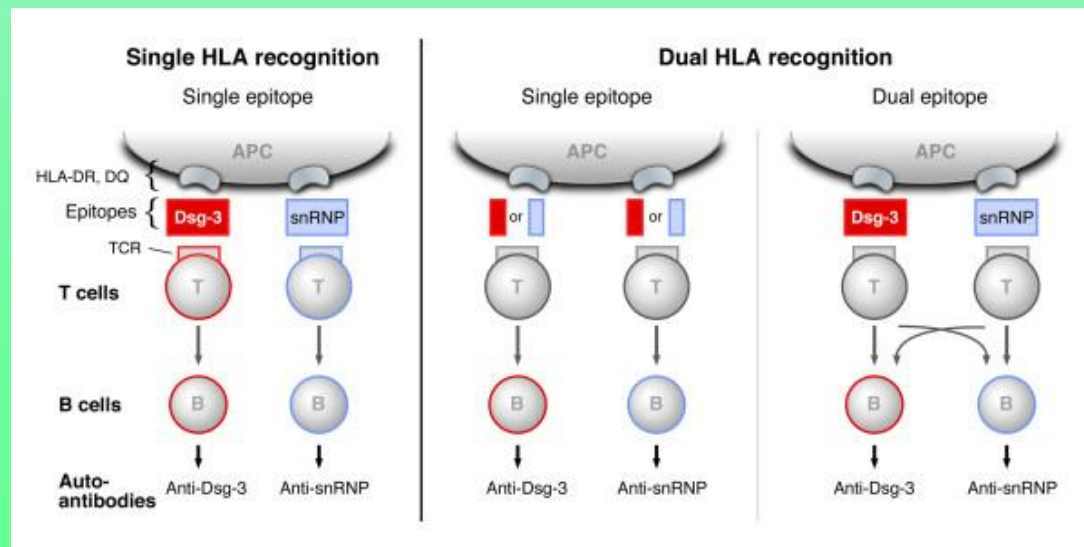
Антиген та антитіло взаємодіють між собою, що супроводжується гемолізом, реакцією осадження(преципітації), відторгнення трансплантату.

Предметом імуногенетики є чотири основні проблеми:

- 1) генетика гістонесумісності, тобто визначення причин несумісності тканин при внутрішньовидових пересадках.
- 2) вивчення геномної організації імуноглобулінів.
- 3) вивчення генетичного контролю сили імунної відповіді та з'ясування механізмів розпізнавання антигену Т-клітинами.
- 4) виявлення функцій та характеру успадкування антигенів клітин, тканин і рідин організму.

Прикладами імуногенетичних методів дослідження є :

- HLA-типуння (серологічне і ДНК);
- визначення алотипів білка;
- пренатальна діагностика генетично детермінованих розладів імунної системи



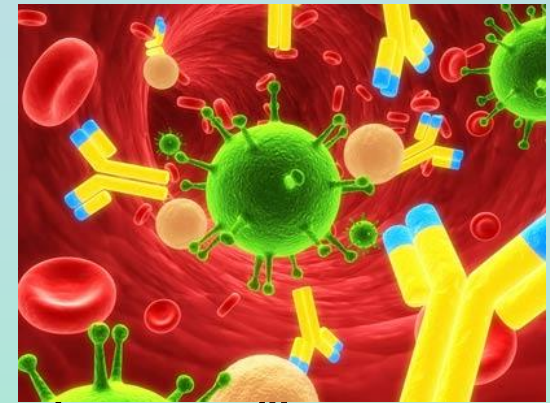
Основи трансплантаційного імунітету

Актуальність теми



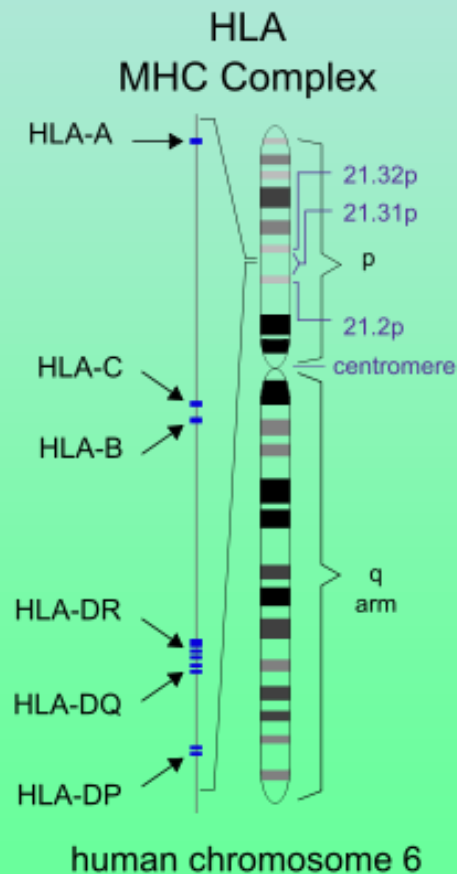
За останнє десятиліття у розвинених країнах світу був досягнутий значний прогрес в області трансплантації клітин, тканин і органів. Трансплантологія сьогодні - це найбільш розвинений і високотехнологічний напрям охорони здоров'я. Немає такої області медицини, де вона не застосовується: кардіологія, гепатологія, онкологія, травматологія, офтальмологія, дерматологія тощо.

Антигени HLA і типування тканин

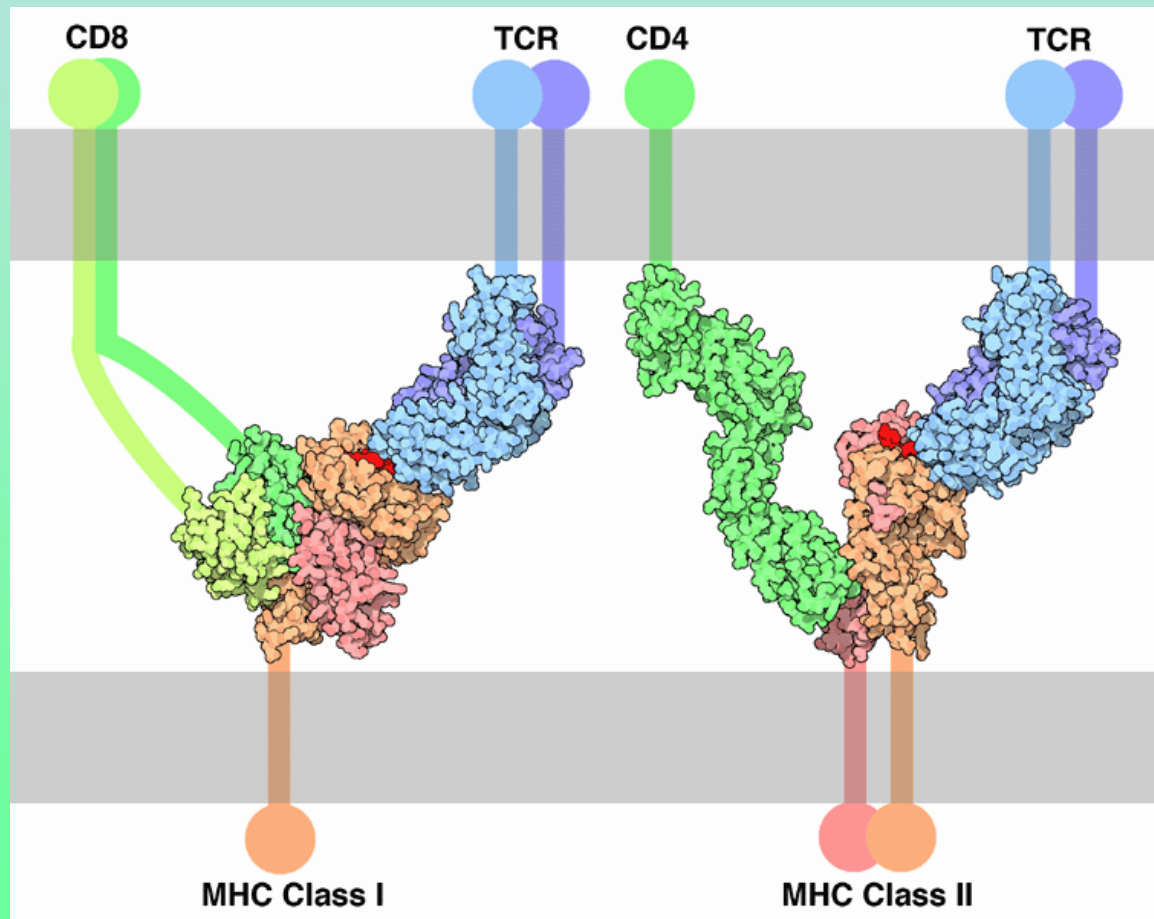


- Тканини, які є антигенно-ідентичними, гістосумісними, вони не індукують імунні реакції відторгнення. Тканини, які володіють істотними антигенними відмінностями, називаються гістонесумісними. Вони генерують реакції відторгнення.
- Антигени, що визначають гістосумісність, заковані в більш ніж 40 різних локусах. Локуси, що індукують найбільш сильні імунні реакції, виділено в головному комплексі гістосумісності (ГКГ). Ця система у людини отримала назву HLA-системи.

Головний комплекс гістосумісності (major histocompatibility complex - MHC)



Головний комплекс гістосумісності (*major histocompatibility complex - MHC*)



Підбір донора.



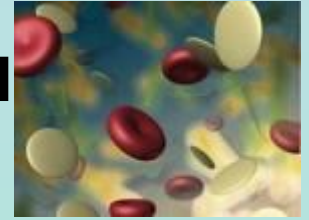
- Підібрати донора, повністю сумісного з реципієнтом по антигенах HLA, дуже складно, оскільки число комбінацій, складених більш ніж з 100 антигенів цього сімейства, надзвичайно велике.
- Вірогідність знайти повністю сумісного донора складає від 1:1000 до 1:1 000 000.
- Вірогідність підбору повністю сумісного донора серед рідних братів і сестер складає 1:4, оскільки гени HLA успадковуються за законами Менделя.

Підбір донора.



- Знайти донора, повністю сумісного за антигенами HLA, серед людей, що не є його родичами, майже неможливо, тому донорів частіше підбирають серед братів і сестер реципієнта.
- ***Середній час до відторгнення трансплантату при трансплантації від повністю сумісного за антигенами HLA родича складає 22,4 року, а при трансплантації трупного органу — 4,6 року***

Оцінка сумісності донора і реципієнта за антигенами HLA



- Для оцінки сумісності реципієнта з передбачуваним донором:
 - визначають антигени HLA реципієнта,
 - виключають сенсibilізацію реципієнта антигенами HLA,
 - проводять пробу на індивідуальну сумісність.

Крім цього, підбирають донора, співпадаючого з реципієнтом за антигенами системи AB0. Це особливо важливо при трансплантації нирки.

Визначення антигенів HLA реципієнта



1. **Серологічні методи.** Основний серологічний метод типування антигенів HLA - ***лімфоцитотоксичний тест.***
2. **Молекулярно-генетичні методи.**
 - *Аналіз поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів.*
 - *Визначення специфічних олігонуклеотидних послідовностей*
 - *ПЛР*
3. **Клітинні методи.**
 - *Змішана культура лімфоцитів*
 - *Реакція клітинної цитотоксичності*

Імунологія відторгнення



Існують докази того, що відторгнення трансплантату пов'язане з дією Т-лімфоцитів, направленою безпосередньо і специфічно проти антигенів донора. Це можуть бути цитотоксичні клітини (Т-хелпери CD4 або Т-супресори CD8).

Проте на ранніх стадіях процесу відторгнення в інфільтраті присутнє значне число В-лімфоцитів, нуль-лімфоцитів, природних клітин-кілерів (NK) і макрофагів; присутні також і клітини, здатні опосередкувати антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (АЗКЦ).

Імунологічні дослідження після трансплантації

Посттрансплантаційний моніторинг:

1. Діагностика реакції відторгнення.
2. Контроль адекватності та ефективності імуносупресії.
3. Діагностика інфекційних ускладнень.



Імуносупресивна терапія

Сучасні підходи до імуносупресивної терапії передбачають одночасне використання декількох імунодепресантів та їх призначення до і після трансплантації для профілактики і лікування відторгнення трансплантата.

У даний час як імунодепресанти застосовуються **кортикостероїди, азатіоприн, циклоспорин, моно- і поліклональні антитіла**. Ці препарати перешкоджають активації імунної відповіді або блокують ефektorні механізми імунітету.



Показання для трансплантації кісткового мозку

Хвороби	Алотранс- плантація	Автотранс- плантація
Злоякісні пухлини		
Гострі лейкози	+	+
Хронічний мієлолейкоз	+	+
Мієлодиспластичні синдроми	+	–
Лімфоми	+	+
Лімфогранулематоз	+	+
Мієломна хвороба	+	+
Хронічний лімфолейкоз	+	+
Сублейкемічний мієлоз	+	–
Рак молочної залози	–	+
Злоякісні пухлини яєчка	–	+
Рак яєчників	–	+
Нейробластома	+	+
Периферичні примітивні нейроектодермальні пухлини	–	+
Нефробластома (пухлина Вільмса)	–	+
Саркома Юінга	–	+

Показання для трансплантації кісткового мозку (непухлинні захворювання)

Апластична анемія	+	—
Аплазія еритроїдного паростку	+	—
Пароксизмальна нічна гемоглобінурія	+	—
Анемія Фаншоні	+	—
Серпоподібноклітинна анемія	+	—
Таласемії	+	—
Комбінований імунодефіцит, тяжкий перебіг	+	—
Синдроми недостатньої адгезії лейкоцитів	+	—
Тромбастенія Гланцмана	+	—
Хвороба Гоше	+	—
Хронічна гранулематозна хвороба	+	—
Синдром Чедіака-Хігасі	+	—
Синдром Гурлер (мукополісахаридоз типу ІН)	+	—
Синдром Гунтера (мукополісахаридоз типу ІІ)	+	—
Метахроматична лейкоцистозія	+	—
Адренолейкодистрофія	+	—
Синдром Леша-Найхана;	+	—
Глікогеноз типу ІІ	+	—
Променева хвороба	+	—

Тканинні трансплантаційні технології (імплантація культур клітин)

- Метод відновлення функцій ураженого органу трансплантацією культур клітин і тканин - метод так званої клітинної трансплантаційної терапії («cell transplantation therapy»).
- Прототипом всіх досліджень у цьому напрямі є переливання донорської крові та її компонентів.

Дякую за увагу ! 😊

Використані матеріали



**Імунодіагностика в
репродуктології
Імунодіагностика в
трансплантології**

**Проф. В.В.Чоп'як,
доц. А.М.Гаврилюк**

ДВНЗ УжНУ
кафедра госпітальної терапії

Оцінка імунного статусу. Методи лабораторних досліджень в імунології



**Лектор: к.м.н. ВАНТЮХ
НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА**

Основи трансплантаційного імунітету. Імунологія репродукції.



Городецький В.Є.